

# 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  
О.Н. Ткачева  
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)  
В.В. Скибицкий (Краснодар)  
С.Н. Терещенко (Москва)  
Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург)

Научный редактор  
Р.Т. Сайгитов

Выпускающий редактор  
Т.В. Соловьева

# PROBLEMS OF WOMEN HEALTH



**Society  
of women's health  
problems**



**Society  
of cardiology  
of Russian Federation**

Founder  
and Publisher

«**Medicom  
Company**»

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

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

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

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

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

**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  
O.N. Tkacheva  
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)  
V.V. Skibitsky (Krasnodar)  
S.N. Tereshenko (Moscow)  
E.V. Shlyahto (St.-Petersburg)

**Research Editor  
R.T. Saygitov**

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

# СОДЕРЖАНИЕ

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*Р.Т.Сайгитов, М.Г.Глезер*

Определение активности креатинфосфокиназы у больных, госпитализированных с острым коронарным синдромом: анахронизм или важный прогностический маркер?..... 5

*А.О.Конради, О.Г.Рудоманов, Д.В.Захаров, В.И.Ларинова, М.А.Богданова*

Ассоциация полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента с гипертрофией левого желудочка при артериальной гипертензии. Влияние пола..... 12

*А.Г.Евдокимова, А.Э.Радзевич, О.И.Терещенко, Е.В.Коваленко, М.В.Ложкина*

Особенности применения изосорбида-5-мононитрата у больных с кардио-пульмональной патологией, осложненной хронической сердечной недостаточностью..... 19

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

*Ткачева О.Н., Шарашкина Н.В.*

Инфаркт миокарда и беременность..... 25

*М.Х.Ибрагимова, Р.Т.Сайгитов*

Функция щитовидной железы при беременности..... 31

## ЛЕКЦИИ

*Т.Г.Вознесенская*

Первичная хроническая ежедневная головная боль у женщин..... 38

*З.М.Мусаева*

Микробиоценоз влагалища и его коррекция..... 43

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

*С.Г.Бурков*

Клиническое течение, диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у женщин в период беременности..... 54

*Драпкина О.М., Дикур О.Н.*

Профилактика и лечение хронической сердечной недостаточности антагонистами рецепторов ангиотензина II..... 62

## ОБМЕН ОПЫТОМ

*С.Д.Маянская, Н.В.Кукумаджан, С.В.Майер*

Сравнительная оценка нефропротективного эффекта рамиприла у мужчин и женщин с артериальной гипертензией и ИБС..... 68

## ИНФОРМАЦИЯ

Информационное письмо..... 74

Правила для авторов..... 76

## CONTENTS

## ORIGINAL ARTICLES

*R. T. Saygitov, M. G. Glezer*

Creatine phosphokinase activity testing in patients with acute coronary syndrome: is it an anachronism or significant prognostic factor?..... 5

*A. O. Konradi, O. G. Rudomanov, D. V. Zakharov, V. I. Larionova, M. A. Bogdanova*

Association of angiotensin-converting enzyme's gene and left ventricle hypertrophy in patients with arterial hypertension. Influence of sex..... 12

*A. G. Evdokimova, A. Yu. Radzevich, O. I. Tereshchenko, Ye. V. Kovalenko, M. V. Lozhkina*

Peculiarities use of isosorbide-5-mononitrate in patients with cardio-pulmonary pathology, complicated with chronic heart failure..... 19

## REVIEWS

*O. N. Tkachyova, N. V. Sharashkina*

Myocardial infarction and pregnancy..... 25

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

Functioning of thyroid gland in pregnant women..... 31

## LECTURES

*T. G. Voznesenskaya*

Primary chronic daily headaches in women..... 38

*Z. M. Musaeva*

Vaginal microbiocenosis and its correction..... 43

## DOCTOR'S GUIDE

*S. G. Burkov*

Clinical course, diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease in pregnant women..... 54

*O. M. Drapkina, O. N. Dikur*

Prophylaxis and treatment of chronic heart failure with blockers of angiotensin II receptors..... 62

## CLINICAL AND LABORATORY OBSERVATIONS

*S. D. Mayanskaya, N. V. Kukumadzhan, S. V. Mayer*

Comparative evaluation of nephroprotective effect of ramipril in men and women with arterial hypertension and CHD..... 68

## INFORMATION

Letters to the readers..... 74

Instructions for Authors..... 76

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ КРЕАТИНФОСФОКИНАЗЫ У БОЛЬНЫХ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ: АНАХРОНИЗМ ИЛИ ВАЖНЫЙ ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР?

## РЕЗЮМЕ

В исследовании анализировалось прогностическое значение определения креатинфосфокиназы (КФК) у мужчин и женщин, госпитализированных с острым коронарным синдромом (ОКС). Наилучшее соотношение чувствительности и специфичности прогноза летального исхода ОКС по результатам ROC-анализа было установлено для уровня активности КФК выше 185 Ед/л у женщин (чувствительность — 70%, специфичность — 76%) и 356 Ед/л у мужчин (46 и 78%, соответственно). Активность КФК выше пороговых значений была связана с увеличением риска летального исхода ОКС как у мужчин — отношение шансов (ОШ) 3,0 (1,4; 6,5), так и у женщин — ОШ 7,6 (4,2; 13,7). При этом атрибутивное значение данного маркера у женщин было выше, чем у мужчин, более чем в 5 раз. Риск летального исхода ОКС у больных без ИМ, но с уровнем активности КФК  $>185_{женщ}/356_{мужч}$  Ед/л был выше, чем у больных с уровнем активности фермента ниже порогового значения, в 8,8 раза ( $p = 0,006$ ; скорректировано с учетом возраста). Таким образом, определение активности КФК у больных с ОКС в первые сутки наблюдения обосновано, позволяя более точно оценивать риск летального исхода, характеризуясь при этом большей прогностической значимостью у женщин, чем у мужчин.

**Ключевые слова:** креатинфосфокиназа, острый коронарный синдром, прогноз, летальность.

## ABSTRACT

Prognostic importance of determination of activity of creatine phosphokinase (CPK) in patients (men and women) hospitalized with acute coronary syndrome (ACS) was analyzed in this study. The best correlation between sensitivity and specificity of lethal outcome prognosis of ACS according to the results of ROC-analysis was defined for the CPK activity  $> 185$  U/l (sensitivity 70%, specificity 76%) in women, and  $> 356$  U/l in men (46% and 78% accordingly). High activity of CPK was related to increase of death risk both in men — odds ratio (OR) was 3.0 (95% CI 1.4; 6.5) and in women — OR 7.6 (4.2; 13.7). Attributive means of this marker in women was higher, then in men, more then five times a much. Adverse outcome of ACS in patients without MI, but with CPK level  $>185_{women}/356_{men}$  U/l was higher then in patients with «normal» enzyme's activity in 8.8 times a much ( $p = 0,006$ ; age corrected). Thus, determination of CPK activity in patients with ACS in first days of observation is valid, allowing precisely assessment of death risk. This index is more prognostically significant in women then in men.

**Key words:** creatine phosphokinase, acute coronary syndrome, prognosis, mortality.

Р.Т.Сайгитов<sup>1</sup>,  
М.Г.Глезер<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup> Научно-  
исследовательский  
центр ММА  
им. И.М.Сеченова



Для  
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Сайгитов Руслан  
Темирсултанович,  
д.м.н., врач-кардиолог,  
ГКБ № 59

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

Острый коронарный синдром (ОКС) является ведущей причиной госпитализаций по экстренным показаниям в большинстве индустриально развитых странах мира [1]. Согласно принятому экспертами Российского национального общества кардиологов определению синдром объединяет «...клинические признаки или симптомы, позволяющие подозревать острый инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию» [2]. Для значительной части больных установление причины госпитализации может занять от 6 до 12 и более часов. И это притом, что инфаркт миокарда (ИМ), в конечном счете, диагностируется менее чем у половины больных, госпитализированных с ОКС [3]. В подобной ситуации важным компонентом ведения больных с ОКС может стать тактика лечения, основанная на краткосрочном прогнозе заболевания. Реализовать такой подход можно уже с первых минут госпитализации, т.к. большое количество известных факторов риска доступно для учета уже в эти сроки или по крайней мере (при выполнении биохимического анализа крови) в ближайшие 1–2 часа. Известно также, что именно биохимические факторы риска являются ключевыми при оценке прогноза больных с ОКС, причем у женщин их роль может быть даже более значительной, чем у мужчин [4].

Креатинфосфокиназа (КФК) является наиболее распространенным маркером, используемым в российской кардиологической практике для диагностики ИМ. Так, по данным российского регистра случаев ОКС, около

85% всех тестов, выполненных для биохимического подтверждения ИМ, приходится на определение активности КФК и ее МВ-фракции [5]. Известно, что диагностическое значение оценки активности КФК при поступлении минимально – по данным мета-анализа J.Lau и соавт., чувствительность данного маркера у больных при поступлении составляет 36% (95% доверительный интервал 29–44), специфичность – 88% (80–93) [6]. Однако по результатам последовательно выполняемых тестов чувствительность повышения активности КФК через 4–6 часов возрастает до 66–89% (специфичность 84–97%) [7–9], через 10–20 часов – до 99% (специфичность 68%) [6].

По данным мета-анализа E.Balk и соавт., разброс показателей чувствительности и специфичности различных диагностических тест-систем (для определения КФК и ее МВ-фракции, миоглобина, тропонинов I и T) невелик и составляет 37–49 и 87–97% при определении биомаркеров некроза в момент госпитализации или 79–93 и 85–96% соответственно при выполнении серии тестов [10]. Однако можно предположить, что чувствительность повышения активности КФК как биохимического маркера ИМ в условиях широкого применения тест-систем для определения тропонинов существенно изменилась. В частности, по результатам когортного исследования V.Roger и соавт. (2002–2005 гг.), чувствительность КФК и ее МВ-фракции составила 57% [11], что существенно ниже, чем в исследованиях, выполненных в предыдущие годы [7–9, 12].

Преимущество определения уровня тропонинов для диагностики ИМ по многочисленным данным не вызывает сомнений, тогда как их прогностическая ценность, в сравнении с таковой при определении КФК и/или ее МВ-фракции, не столь очевидна. По результатам мета-анализа M.Ebell и соавт. показали, что чувствительность прогноза смерти или нефатального ИМ при повышении уровня тропонина (I или T) в группе больных, госпитализированных с болью в груди, варьирует в широких пределах – от 31 до 94%, специфичность – от 78 до 92% [13]. Позднее P.Heidenreich и соавт., анализируя рандомизированные и когортные исследования, включавшие больных, госпитализированных с подозрением на ИМ или НС, показали, что чувствительность оценки риска госпитальной смерти для тропонина T, определенного в первые 6 ч после поступления, составила 65–66% (специфичность 59–78%), для тропонина I – 53–78% (специфичность 66–76%) [14]. Кроме того, в целом ряде исследований, в том числе и по результатам международного регистра случаев ОКС (GRACE), было

показано, что повышение тропонина у пациентов с нормальным уровнем активности КФК не ассоциирует с дополнительным повышением риска смерти в стационаре [15–17]. И это притом, что высокая активность КФК и ее МВ фракции по-прежнему остается ведущим фактором риска летального исхода ИМ у женщин, возможно, даже в большей степени, чем у мужчин [4].

Диагностическая значимость (чувствительность, специфичность) определения активности КФК, как и других биомаркеров некроза миоцитов, у женщин мало изучена. В исследовании W.Gerhardt и соавт. (1977–1978 гг.) было показано, что чувствительность повышения активности КФК ( $> 150_{\text{женщ}}/200_{\text{мужч}}$  Ед/л) в период с 10 до 20 часов с момента развития симптомов предположительного ИМ у мужчин и женщин была одинаковой, составив 99% (специфичность – 71% у женщин и 67% – у мужчин) [12]. Вместе с тем частоту ИМ у женщин, вероятно, недооценивают. Так, по некоторым данным, даже при повышенном уровне тропонина T диагноз ИМ у женщин устанавливается почти на 30% реже, чем у мужчин [18]. Согласно прогнозу F.Sanfilippo и соавт. эта тенденция сохранится и в будущем притом, что определение концентрации тропонинов у 100% больных, поступающих с подозрением на ИМ, приведет к увеличению госпитализации мужчин на 42%, а женщин – только на 21% [19].

Согласно существующим рекомендациям определение активности КФК следует проводить только при отсутствии доступа к тест-системам для определения концентрации тропонинов и МВ-фракции КФК. При этом предложено учитывать в качестве диагностического признака повышение активности КФК, превышающее значение верхней границы нормы (ВГН) более чем в 2 раза [2]. Данная рекомендация базируется на результатах клинических исследований, включавших, как известно, главным образом, мужчин. Как результат предлагаемый порог ( $> 2$  ВГН, часто это  $> 400$  Ед/л), скорее, соответствует порогу  $> 1$  ВГН у мужчин младше 50 лет и  $> 1,5$  ВГН у мужчин старшего возраста [0]. У женщин пороговая величина также требует уточнения, т.к. по разным данным верхняя граница нормы ( $> 97,5$  перцентиля) в этой группе варьирует в широких пределах, завися, в том числе, и от особенностей популяции [20]. Учитывая широкую распространенность определения активности КФК в российской кардиологической практике, установление прогностической значимости данного маркера представляется принципиально важным.

Целью настоящего исследования явилось изучение прогностической значимости определения активности КФК у мужчин и женщин, госпитализируемых с ОКС в типичное отделение городской клинической больницы.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в период с 1.05.2003 г. по 30.04.2004 г. на базе отделения кардиореанимации Городской клинической больницы № 59 г. Москвы. В исследование включались все больные, госпитализированные с предположительным ИМ или нестабильной стенокардией (НС), всего 1 613 больных. Кроме того, в указанный период был проведен дополнительный ретроспективный анализ историй болезни для выявления случаев ИМ и НС, первоначально рассматриваемых под «другим» сердечным диагнозом (всего 54 случая). Ограничения по возрасту, тяжести состояния, срокам поступления, длительности госпитализации не вводились.

При поступлении в стационар учитывались клинико-демографические характеристики текущего заболевания (пол, возраст больного, сроки поступления, уровень артериального давления, частота сердечных сокращений и др.), клеточный и биохимический состав периферической крови, изменения конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ (подъем сегмента ST  $\geq$  0,5 мм, депрессия ST  $\geq$  1 мм и др.). Диагноз ИМ устанавливался на основании критериев ВОЗ, включающих наличие типичной клиники и ЭКГ признаков ИМ, а также повышение активности КФК  $> 2$  ВГН ( $> 280_{\text{женщ}}/348_{\text{мужч}}$  Ед/л) и/или ее МВ-фракции ( $> 24$  Ед/л). Уровень тропонина хотя бы однократно был определен у 124 (7,4%) больных. В ходе госпитального наблюдения регистрировались изменения диагноза, а также случаи смерти, нефатального ИМ и инсульта.

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  $\chi^2$  с введением поправки на непрерывность (по Йетсу). 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), рассчитанных методом бинарной логистической регрессии как в однофакторном, так и 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  $\chi^2$  (большая величина критерия соответствовала большему атрибутивному значению переменной).

Пороговый прогностический (для случаев смерти от любой причины в стационаре) уровень активности КФК определяли на основании результатов ROC-анализа (расчет площади под характеристической кривой). Данный метод позволяет установить значение переменной (в данном случае – уровень активности КФК), которое характеризуется наилучшим соотношением чувствительности и специфичности прогноза летального исхода ОКС. Результат теста выше 0,50 (максимальное значение 1,0) при  $p < 0,05$  свидетельствует об информативности переменной. Кроме того, вычисляли чувствительность (частота больных с летальным исходом ОКС, у которых уровень активности КФК был выше порогового значения) и специфичность (частота больных с благоприятным исходом ОКС с уровнем активности КФК ниже или равным пороговому значению).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Активность КФК при поступлении и при повторном тестировании через 14 (8; 16) часов была определена у 1 614 (97%) и 1 499 (90%) больных, соответственно, с одинаковой частотой у мужчин и женщин. Всего в течение первых 24 часов с момента госпитализации двукратное определение активности КФК было проведено у 1 478 (89%) больных. Общая характеристика больных с известным результатом хотя бы одного теста, выполненного в течение первых суток в 1 635 (98%) случаях, представлена в *таблице 1*. Показано, что женщины были старше, в анамнезе у них чаще отмечались артериальная гипертония, стенокардия, аритмия, хроническая сердечная недостаточность, инсульт и сахарный диабет 2-го типа. В группе женщин также имела место и более высокая частота неблагоприятных исходов ОКС.

Применение ROC-анализа позволило установить, что максимальный уровень активности КФК по результатам двух последовательно выполненных тестов характеризовался большей прогностической значимостью у женщин (ROC = 0,756;  $p < 0,001$ ),

Таблица 1

## Общая характеристика мужчин и женщин, включенных в исследование

Показатели	Женщины	Мужчины	<i>p</i>
Возраст, годы	72 (65; 78)	63 (53; 72)	0,001
<b>В анамнезе, абс (%):</b>			
Гипертония	786 (94)	641 (80)	0,001
Стенокардия	724 (87)	580 (72)	0,001
ИМ	357 (43)	356 (44)	0,504
Аритмия	185 (22)	144 (18)	0,035
Хроническая СН	115 (14)	74 (9)	0,004
Инсульт	98 (12)	62 (8)	0,006
СД 2-го типа	185 (22)	73 (9)	0,001
<b>Госпитальные исходы, абс. (%):</b>			
смерть	53 (6,6)	24 (3,1)	0,001
смерть, нефатальный ИМ или инсульт	77 (9,6)	49 (6,3)	0,017

чем у мужчин ( $ROC = 0,605$ ;  $p < 0,059$ ) (рис. 1). При этом наибольшее значение ROC соответствовало уровню активности КФК у женщин 185 Ед/л (чувствительность 70%, специфичность 76%), у мужчин 356 Ед/л (чувствительность 46%, специфичность 78%).

Максимальный уровень активности КФК  $\geq 185_{женщ}/356_{мужч}$  был связан с увеличением риска летального исхода ОКС как у мужчин – ОШ 3,0 (1,4; 6,5), так и у женщин – ОШ 7,6 (4,2; 13,7). Атрибутивное значение данного маркера у женщин было выше, чем у мужчин, более чем в 5 раз ( $\chi^2 = 45,13$  и 8,13, соответственно). После коррекции с учетом независимых факторов риска летального исхода ОКС,

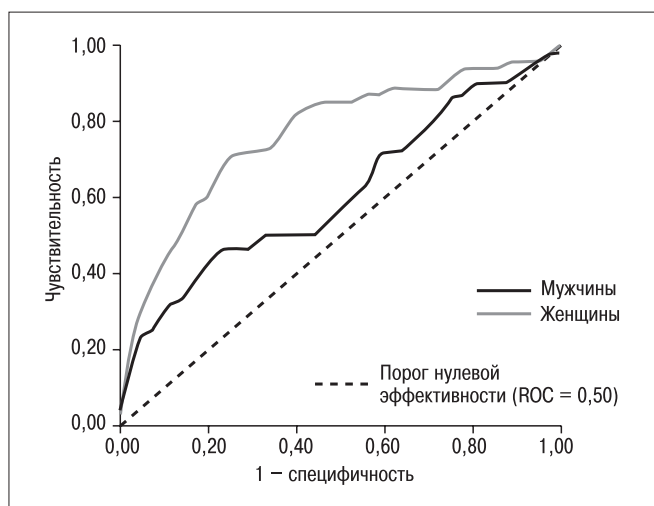


Рисунок 1. Прогностическая значимость активности КФК у мужчин и женщин, госпитализированных с ОКС

установленных нами ранее (возраст, острая сердечная недостаточность по Killip  $\geq 2$  класса, уровень мочевины и глюкозы крови, величина систолического АД, элевация и/или депрессия ST) [3], атрибутивное значение определения активности КФК у женщин значительно снизилось ( $\chi^2 = 10,81$  в сравнении с 4,95 у мужчин). При этом риск летального исхода у женщин с уровнем активности КФК  $\geq 185$  Ед/л был выше в 4,4 (1,8; 10,5) раза; у мужчин – 3,4 (1,2; 10,1) раза по сравнению с больными с уровнем КФК ниже порогового значения. Сравнение информативности для оценки риска летального исхода ОКС пороговых значений активности КФК ( $\geq 185_{женщ}/348_{мужч}$  и  $\geq 185_{женщ}/356_{мужч}$  Ед/л), по данным бинарного логистического регрессионного анализа, подтвердило преимущество значений, полученных в результате ROC-анализа.

Необходимо отметить, что выявленные прогностические пороговые значения активности КФК ( $> 185_{женщ}/356_{мужч}$  Ед/л) отличались от диагностических ( $> 2$  ВГН или  $> 280_{женщ}/348_{мужч}$  Ед/л) только у женщин. Возможно, что референсные значения активности КФК, используемые в клинической практике и для определения порога  $> 2$  ВГН, сильно занижены. В результате активность фермента выше нормативных значений может отмечаться у 5–8% здоровых женщин и у 17–19% здоровых мужчин [20, 21]. Вместе с тем, по данным целого ряда популяционных исследований, верхний порог нормы ( $> 97,5$  процентиля) у женщин европеоидной расы находится в диапазоне от 145 до 248 Ед/л, у мужчин разного возраста – от 277 до 532 Ед/л [20–23]. Важно, что различия пороговых значений, связанных с полом, отмечены и для МВ-фракции КФК, а также для тропонинов [24]. Кроме того, у женщин уровень активности КФК мало изменяется с возрастом, тогда как у мужчин отмечается существенное снижение этого показателя. При этом ВГН для мужчин  $< 50$  лет составляет 398 Ед/л,  $\geq 50$  лет – 277 Ед/л [22]. Учитывать возрастное снижение активности КФК у мужчин важно с той точки зрения, что среди госпитализируемых с ОКС пациенты старших возрастных групп ( $\geq 50$  лет) составляют более 80%. Возрастное снижение активности КФК у мужчин с НС или «другим» сердечным/несердечным диагнозом при выписке, т.е. в тех случаях, когда уровень активности фермента не зависел от текущего клинического события, отмечено и в настоящем исследовании (в среднем со 186 в возрасте  $< 50$  до 118 Ед/л в возрасте 80 лет и старше;  $df = 4$ ;  $p = 0,041$ ) (рис. 2). У женщин статистически значимого изменения активности КФК обнаружено не было ( $df = 4$ ;  $p = 0,153$ ).



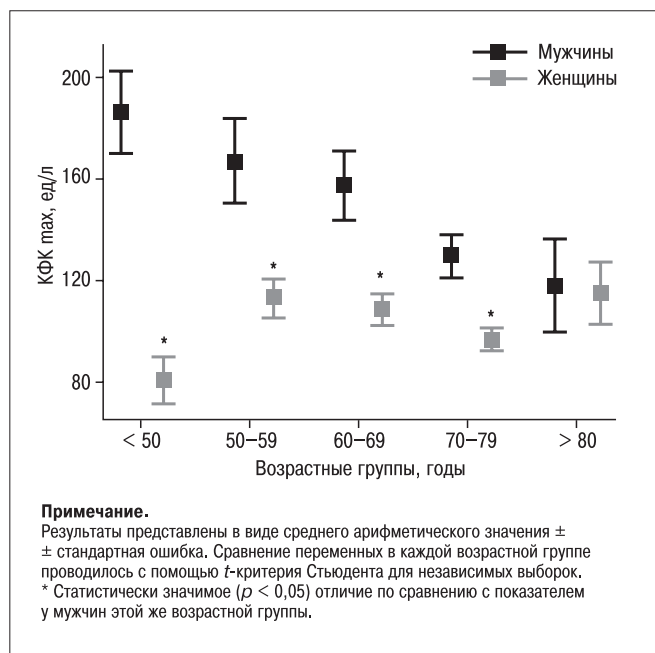
Таблица 2

**Прогностическая значимость (значение ROC) определения активности КФК в зависимости от сроков поступления больного и времени выполнения теста**

Сроки госпитализации	Мужчины		Женщины	
	1-й тест	2-й тест	1-й тест	2-й тест
≤ 12 часов	0,510	0,673*	0,666*	0,739*
> 12 часов	0,680*	0,814*	0,805*	0,881*

**Примечание.**

\* Статистически значимое ( $p < 0,05$ ) отличие при сравнении с величиной ROC = 0,50 (порог нулевой информативности).



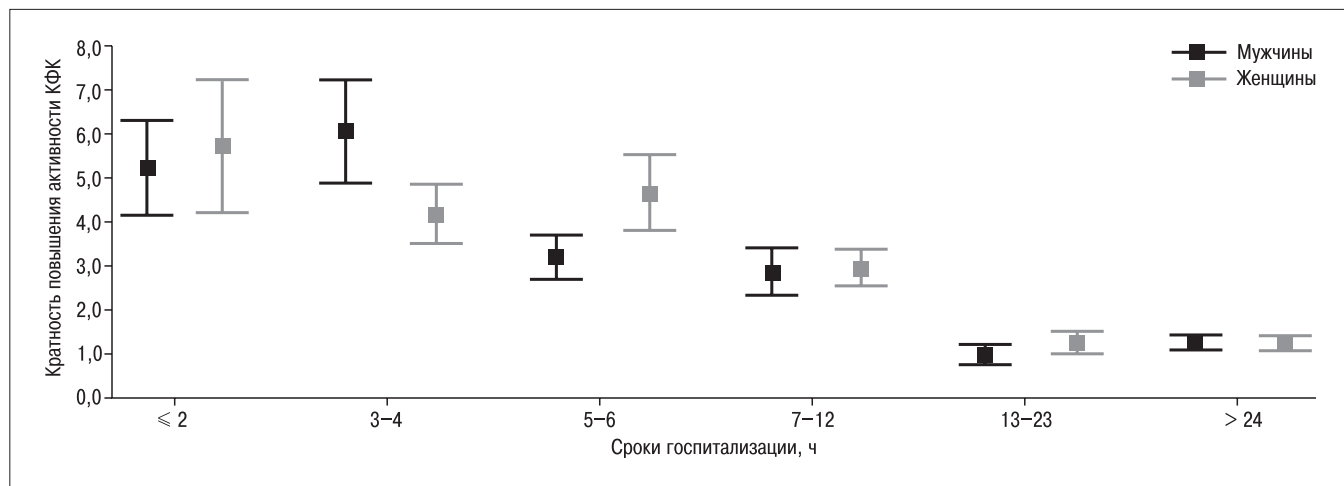
**Рисунок 2. Активность КФК в зависимости от пола и возраста пациентов с ИС или другим сердечным/несердечным диагнозом при выписке**

Необходимо подчеркнуть, что прогностическая значимость активности КФК была неодинакова для больных, госпитализированных в разные сроки, и зависела от времени выполнения теста (табл. 2). В частности, максимальный уровень информативности определения активности КФК был отмечен для мужчин и женщин, поступивших позднее 12 часов с момента возникновения клинического события. Вероятно, это связано с тем, что именно в этих случаях уровень активности КФК соответствовал максимальному уже в первом тесте. У поступивших в первые 12 часов для определения максимальной активности КФК требовалось выполнение повторного теста, согласно результатам которого у боль-

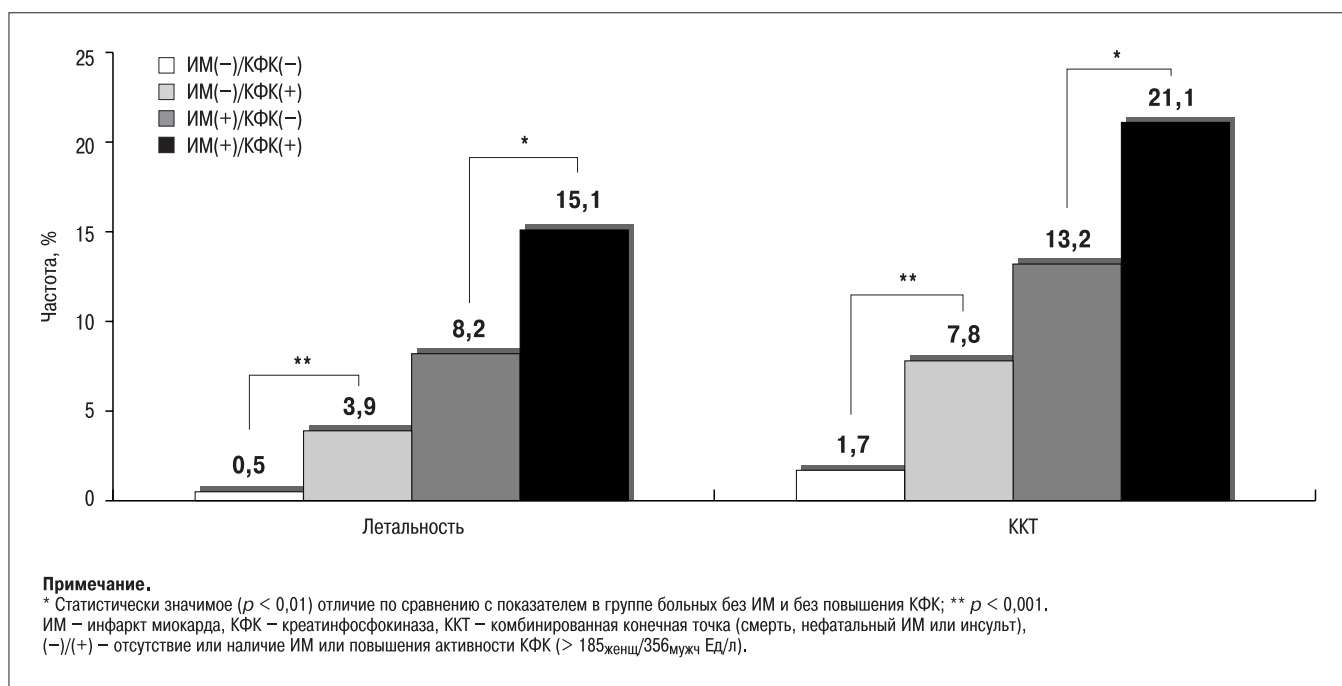
ных с ИМ активность КФК увеличивалась в 3–6 раз, одинаково у мужчин и женщин (рис. 3).

Прогностическое значение повышения активности КФК не было ограничено только группой больных ИМ. Показано, что риск летального исхода, а также любого серьезного сердечно-сосудистого события (смерть, нефатальный ИМ или инсульт) у больных без ИМ, но с уровнем максимальной активности КФК  $> 185_{женщ}/356_{мужч}$  Ед/л был выше, чем у больных с уровнем активности фермента ниже порогового значения, в 8,8 и 4,9 раза, соответственно ( $p = 0,006/0,002$ ; скорректировано с учетом возраста) (рис. 4). В группе больных ИМ риск указанных событий при повышении активности КФК был выше, чем у больных ИМ и нормальной активностью КФК, в 2,0 и 1,8 раза соответственно (в обоих случаях  $p = 0,005$ ).

Частота неблагоприятного исхода ОКС у женщин была выше, чем у мужчин, только в группе больных ИМ и уровнем активности КФК выше прогностического порога (летальность в 7,6 и 21,7% случаев;  $p < 0,001$ ; смерть и нефатальные осложнения в 14,0 и 27,4% случаев, соответственно;



**Рисунок 3. Кратность повышения активности КФК в результате выполнения повторного теста у больных ИМ**



**Рисунок 4. Исходы ОКС в зависимости от диагноза и активности КФК**

$p = 0,003$ ). При коррекции с учетом возраста указанные различия нивелировались – ОШ составило 1,2 (0,6; 2,7) и 0,99 (0,5; 1,9).

В заключение необходимо подчеркнуть, что сердечные тропонины, несомненно, являются более чувствительными маркерами ИМ, нежели КФК и ее МВ-фракция. Технология определения тропонинов позволяет выявить от 4–12% (при сравнении с МВ-фракцией КФК) до 30% и более (при сравнении с КФК) новых случаев ИМ [11, 25–27]. Вместе с тем тропонины в российской кардиологической практике используются достаточно редко, что сохраняет за КФК ключевые позиции биохимического маркера ИМ. Кроме того, как уже подчеркивалось выше,

прогностическое преимущество положительного теста на тропонин перед определением КФК у больных с ОКС не нашло подтверждения или было ограничено больными, имевшими уровень активности КФК  $< 2$  ВГН, но не ниже ВГН [15–17].

Таким образом, настоящее исследование показало, что определение активности КФК у больных с ОКС в первые сутки наблюдения оправдано, по меньшей мере, для определения риска летального исхода и/или нефатального ИМ и инсульта. У женщин определение активности КФК предоставляет большую прогностическую информацию, чем у мужчин, характеризуясь высокой чувствительностью прогноза.

## ЛИТЕРАТУРА

- Heart disease and stroke statistics – 2006 Update. A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Thom T., Haase N., Rosamond W., et al. *Circulation* 2006; 2: 85–151.
- Рекомендации ВНОК по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. *Кардиология* 2004; 4: 9–15.
- Сайгитов Р.Т. Острый коронарный синдром: клинико-генетические аспекты прогнозирования и профилактики. Автореф. дисс. ...докт. мед. наук. М., 2007; 15.
- Сайгитов Р.Т., Глезер М.Г., Семенов Д.П., Малыгина Н.А. Особенности прогнозирования при остром коронарном синдроме у мужчин и женщин. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2006. 1: 63–70.
- Первые результаты регистра РЕКОРД. Доступно на: <http://www.acs-registry.ru/>
- Lau J., Ioannidis J.P., Balk E.M., et al. Evaluation of technologies for identifying acute cardiac ischemia in emergency departments. Evidence Report/Technology Assessment No. 26. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2001. Доступно на: <http://www.ahrq.gov>
- Roxin L.E., Cullhed I., Groth T., et al. The value of serum myoglobin determinations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1984; 215(5): 417–25.

8. Collinson P.O., Stubbs P.J. Early «rule-in» diagnosis of acute myocardial infarction 4 h post admission for rapid risk stratification by creatine kinase increment (creatinine kinase change). *Ann Clin Biochem* 1996; 33(4): 308–13.
9. Grand A., Fournis Y., Siramy M., et al. Value of mass dosage of the MB isoenzyme of creatinine phosphokinase in the diagnosis of recent myocardial infarction. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1997; 90(6): 807–15.
10. Balk E.M., Ioannidis J.P., Salem D., et al. Accuracy of biomarkers to diagnose acute cardiac ischemia in the emergency department: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2001; 37(5): 478–94.
11. Roger V.L., Killian J.M., Weston S.A., et al. Redefinition of myocardial infarction: prospective evaluation in the community. *Circulation* 2006; 114(8): 790–7.
12. Gerhardt W., Waldenström J., Hörder M., et al. Creatine kinase and creatine kinase B-subunit activity in serum in cases of suspected myocardial infarction. *Clin Chem* 1982; 28(2): 277–83.
13. Ebell M.H., White L.L., Weismantel D. A systematic review of troponin T and I values as a prognostic tool for patients with chest pain. *J Fam Pract* 2000; 49(8): 746–53.
14. Heidenreich P.A., Alloggiamento T., Melsop K., et al. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(2): 478–85.
15. Goodman S.G., Steg P.G., Eagle K.A., et al. The diagnostic and prognostic impact of the redefinition of acute myocardial infarction: lessons from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J* 2006; 151(3): 654–60.
16. Koukkunen H., Penttilä K., Kemppainen A., et al. Differences in the diagnosis of myocardial infarction by troponin T compared with clinical and epidemiologic criteria. *Am J Cardiol*. 2001; 88(7): 727–31.
17. Yamamoto T., Yasutake M., Takagi H., et al. Impact of the revised criteria for acute myocardial infarction using cardiac troponins in a Japanese population with acute coronary syndromes. *Circ J* 2005; 69(7): 774–9.
18. Willingham S.A., Kilpatrick E.S. Evidence of gender bias when applying the new diagnostic criteria for myocardial infarction. *Heart* 2005; 91(2): 237–8.
19. Sanfilippo F.M., Hobbs M.S., Knuiman M.W., Hung J. Impact of new biomarkers of myocardial damage on trends in myocardial infarction hospital admission rates from population-based administrative data. *Am J Epidemiol* 2008; 168(2): 225–33.
20. Brewster L.M., Mairuhu G., Sturk A., van Montfrans G.A. Distribution of creatine kinase in the general population: implications for statin therapy. *Am Heart J* 2007; 154(4): 655–61.
21. Lev E.I., Tur-Kaspa I., Ashkenazy I., et al. Distribution of serum creatine kinase activity in young healthy persons. *Clin Chim Acta* 1999; 279(1–2): 107–15.
22. Strømme J.H., Rustad P., Steensland H., et al. Reference intervals for eight enzymes in blood of adult females and males measured in accordance with the International Federation of Clinical Chemistry reference system at 37 degrees C: part of the Nordic Reference Interval Project. *Scand J Clin Lab Invest* 2004; 64(4): 371–84.
23. Bais R., Conyers R.A., Rofe A.M., et al. Creatine kinase reference intervals determined from a multi-centre data pool. *Pathology* 1988; 20(4): 367–72.
24. Apple F.S., Quist H.E., Doyle P.J., et al. Plasma 99th percentile reference limits for cardiac troponin and creatine kinase MB mass for use with European Society of Cardiology/American College of Cardiology consensus recommendations. *Clin Chem* 2003; 49(8): 1331–6.
25. Hasdai D., Behar S., Boyko V., et al. Cardiac biomarkers and acute coronary syndromes – the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes experience. *Eur Heart J* 2003; 24(13): 1189–94.
26. Kontos M.C., Fritz L.M., Anderson F.P., et al. Impact of the troponin standard on the prevalence of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2003; 146(3): 446–52.
27. Lin C.J., Apple S.F., Murakami M.M., Luepker V.R. Rates of positive cardiac troponin I and creatine kinase MB mass among patients hospitalized for suspected acute coronary syndromes. *Clinical Chemistry* 2004; 50(2): 333–8.

# АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА С ГИПЕРТРОФИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ. ВЛИЯНИЕ ПОЛА

## РЕЗЮМЕ

Обследованы 222 больных гипертонической болезнью. Выполнены эхокардиография с оценкой массы миокарда левого желудочка и идентификация I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента. Показано, что аллель D данного гена ассоциирован с гипертрофией левого желудочка преимущественно у женщин. Кроме того, обнаружено, что присутствие данного аллеля связано с наличием концентрической гипертрофии левого желудочка и его диастолической дисфункцией.

**Ключевые слова:** пол, полиморфизм, ген, ангиотензинпревращающий фермент, гипертония.

## ABSTRACT

222 patients with essential hypertension were examined. Echocardiography with estimation of myocardial mass of left ventricle and identification of I/D polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene were performed in all patients. Proved that allele D of this gene was associated with left ventricle hypertrophy in women predominantly. Besides, it was found that presence of this allele is related to the presence of concentric hypertrophy of left ventricle and its diastolic dysfunction.

**Key words:** women, polymorphism, angiotensin-converting enzyme gene, gender, hypertension.

А.О.Конради,  
О.Г.Рудоманов,  
Д.В.Захаров,  
В.И.Ларинова,  
М.А.Богданова

Федеральный центр  
сердца, крови  
и эндокринологии  
имени В.А.Алмазова,  
Санкт-Петербург;  
Санкт-Петербургская  
педиатрическая  
академия



ДЛЯ  
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Конради Александра  
Олеговна,  
доктор медицинских  
наук, профессор

Адрес: 194156  
Санкт-Петербург,  
пр. Пархоменко, д. 15.

Еще в 1988 году было отмечено, что имеется внутрисемейная корреляция уровня циркулирующего ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) при большой вариабельности экспрессии данного фермента в целом [1]. Структурный полиморфизм гена АПФ выявлен достаточно давно, тем не менее его роль в генезе сердечно-сосудистого ремоделирования активно изучается и в настоящее время. Ген АПФ локализуется в q23 локусе 17 хромосомы и содержит 26 экзонов. В 16 интроне возможно выпадение (делеция) определенной ДНК-последовательности (287 пар нуклеотидов). Структурный полиморфизм по данному локусу носит название инсерционно-делеционного (I/D), который характеризуется менделевским типом наследования. Наличие D-аллеля ассоциировано с более высоким, по сравнению с аллелем I, уровнем циркулирующего АПФ (от 14 до 50%) и более высокой активностью тканевого фермента [2, 3]. Это послужило предпосылкой для поиска связи генотипа АПФ с предрасположенностью к гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), ремоделированию сосудов и атеросклерозу [4–6].

Количество исследований, посвященных изучению роли генотипа АПФ в развитии ГЛЖ значительно, но их результаты весьма противоречивы и не позволяют на сегодняшний день сделать окончательного вывода об ассоциации I/D полиморфизма АПФ и сердечно-сосудистого ремоделирования [7]. Оптимистические результаты первых работ в этом направлении были в дальнейшем поставлены под сомнение в более крупных исследованиях и других популяциях [8–14]. Многие авторы отмечают, что при интерпретации данных в отношении ассоциации генетического полиморфизма с развитием артериальной гипертонии и ее осложнений следует учитывать различия в распределении аллелей в разных популяциях, а также взаимодействие с другими генами и факторами окружающей среды, что может отчасти объяснять противоречивость данных литературы [15]. В целом связь полиморфизма гена АПФ с ГЛЖ и ремоделированием сосудов сегодня кажется весьма вероятной, но не доказанной [7]. Мета-анализ 23 исследований,

посвященных изучению связи ГЛЖ и I/D полиморфизма гена АПФ, дал неубедительные результаты [16]. В ряде исследований обсуждается роль I/D полиморфизма в развитии фиброза миокарда, который клинически выражается в диастолической дисфункции ЛЖ. Так, по данным P.Clarkson и соавт., соотношение пиков раннего и позднего наполнения ЛЖ ассоциировалось с генотипом гена АПФ [17]. В некоторых исследованиях связь генотипа АПФ с ГЛЖ была подтверждена только в группе женщин, определяясь также и типом ремоделирования миокарда [18, 19].

Целью настоящего исследования явилась оценка ассоциации I/D полиморфизма гена АПФ с ГЛЖ и его диастолической дисфункцией у мужчин и женщин с артериальной гипертензией.

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 222 пациента в возрасте от 26 до 64 лет с длительностью артериальной гипертензии не менее 3 лет, не получавшие ранее регулярной антигипертензивной терапии. Важным критерием отбора больных было хорошее качество эхокардиографического изображения для обеспечения максимально точной оценки состояния сердца. Группа формировалась с учетом присутствия в ней больных с различными вариантами ремоделирования левого желудочка для обеспечения достаточного для статистического анализа числа наблюдений. В исследование не включали больных с сопутствующими заболеваниями, способными оказать влияние на структурно-функциональное состояние сердца.

Выделение ДНК производилось по стандартной методике [20]. Идентификация I/D полиморфизма гена АПФ осуществлялась при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для работы методом ПЦР использовался амплификатор Dyad (Bio-Rad, США) с одним градиентным блоком на 96 образцов (96 × 200 мкл) и двумя неградиентными блоками по 48 образцов (96 × 200 мкл). Амплификация проводилась с использованием реактивов: dNTP 2,5 мМ, Taq-полимеразы (Сибэнзим, Новосибирск), набора буферов. Для амплификации I/D полиморфизма гена АПФ использовались праймеры, фланкирующие полиморфный участок в 16-м интроне, и праймер, специфичный для I аллеля гена АПФ. ПЦР-продукты визуализировались в ультрафиолетовом свете после электрофореза в 6% полиакриламидном геле и окрашивании этидия бромидом.

Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате Vingmed CFM-800 (Sonotron,

Норвегия), датчик 3,25 МГц в М-модальном и двухмерном режиме в стандартных эхокардиографических позициях. Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) вычислялась на основании показателей его длины и толщины по короткой оси из парастернального доступа по формуле R.Devereux и N.Reicheck [21]. Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывался как отношение ММЛЖ/ППТ, где ППТ – площадь поверхности тела. За нормальные значения ИМЛЖ принимались цифры менее 134 г/м<sup>2</sup> для мужчин и менее 110 г/м<sup>2</sup> для женщин. Относительная толщина стенок (ОТС) левого желудочка определялась по формуле:

$$\text{ОТС} = (\text{ТМЖП} + \text{ТЗС}) / \text{КДР},$$

где ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ, КДР – конечно-диастолический размер ЛЖ.

За повышение ОТС принимались значения 0,45 и более. Для выделения групп ремоделирования использовалась классификация A.Ganau и соавт. [22]. Концентрический тип ГЛЖ диагностировался при значениях ОТС ≥ 0,45; эксцентрическая – при ОТС < 0,45. Концентрическое ремоделирование определялось как сочетание увеличения показателя ОТС ≥ 0,45 с нормальными значениями ИММЛЖ. Все исследования проводились в одной эхолаборатории и оценивались двумя исследователями с регистрацией изображения на жестком магнитном носителе.

Статистический анализ проводился при помощи программы STATISTICA 5.0 (StatSoft, США). Данные приведены в виде средних арифметических значений ± стандартное отклонение. Оценка различий количественных переменных между группами осуществлялась при помощи теста ANOVA; анализ частот встречаемости генотипов и аллелей – с помощью критерия Пирсона  $\chi^2$ . При  $p < 0,05$  различия считались статистически значимыми.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование были включены 78 мужчин и 144 женщины. Средний возраст в группе составил 51 ± 4 года, индекс массы тела (ИМТ) – 27 ± 3 кг/м<sup>2</sup>, уровень систолического/диастолического артериального давления (АД) – 166 ± 12 / 101 ± 8 мм рт. ст. При этом 97 (44%) больных имели избыточную массу тела или ожирение, 28 (13%) – курили.

Среди обследованных 66 (29,7%) больных были гомозиготами по аллелю D (генотип DD), 111 (50%) – гетерозиготами (генотип ID) и 45 (20,3%) – гомо-

зиготами по аллелю I (генотип II). Распределение генотипов в группе соответствовало равновесию Харди-Вейнберга, что свидетельствует о соответствии их распределения популяционному. Встречаемость аллеля I составила 0,453, а частота аллеля D – 0,547, соответственно. Возраст, половой состав и уровень артериального давления у пациентов с различным генотипом существенно не различались (табл. 1). Сопоставимы в группах сравнения были также и размеры полости ЛЖ, толщина его стенок, ИММЛЖ, показатели диастолической функции.

В таблице 2 приведены распределение генотипов и частота различных аллелей гена АПФ в группе больных с наличием или отсутствием ГЛЖ. Отмечено, что частота аллеля I была одинаковой в группе больных с нормальной и повы-

шенной массой миокарда (49% против 43%;  $p = 0,27$ ), генотип II несколько чаще отмечался в группе без гипертрофии (26,2% против 16,9% в группе больных с ГЛЖ;  $p = 0,096$ ). Суммарные различия в распределении генотипов были статистически незначимы ( $p = 0,11$ ), но при учете пола больных было выявлено, что у женщин с ГЛЖ частота аллеля D была существенно выше, а аллеля I – ниже, чем у женщин без ГЛЖ ( $p = 0,02$ ). У мужчин ассоциации генотипа АПФ с наличием ГЛЖ не прослеживалось (рис. 1).

В таблицах 3 и 4 приведены данные эхокардиографии в зависимости от генотипа АПФ у женщин и мужчин. Показано, что выраженность ГЛЖ была больше у женщин с генотипом DD, тогда как у мужчин показатели эхокардиографии в группах с различными генотипами существенно

Таблица 1

**Клинические и эхокардиографические параметры больных гипертонической болезнью в зависимости от полиморфизма I/D гена АПФ**

Параметр	Генотип DD (n = 66)	Генотип ID (n = 111)	Генотип II (n = 45)
Возраст, лет	53 ± 6	52 ± 5	49 ± 8
Длительность АГ, лет	11 ± 3	12 ± 3	10 ± 2
Пол м/ж	25/41	36/75	17/28
АД, мм рт. ст.	171 ± 21/100 ± 11	169 ± 24/100 ± 10	162 ± 22 / 98 ± 9
КДР, мм	50,3 ± 4,8	49,9 ± 5,1	50,2 ± 3,6
ТЗС, мм	10,7 ± 2,2	10,6 ± 1,9	10,1 ± 1,8
ТМЖП, мм	11,4 ± 2,1	11,5 ± 1,9	11,1 ± 1,6
ОТС	0,44 ± 0,09	0,44 ± 0,08	0,43 ± 0,05
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	135 ± 28	134 ± 24	127 ± 17
Пик E, м/с	0,75 ± 0,12	0,79 ± 0,11	0,80 ± 0,15
Пик A, м/с	0,78 ± 0,17	0,80 ± 0,08	0,77 ± 0,18
E/A	0,98 ± 0,11	1,04 ± 0,13	1,05 ± 0,21
ВИВР, мс	110 ± 11	104 ± 9	103 ± 12

**Примечание.**

Здесь и в таблицах 3 и 4: АГ – артериальная гипертензия, КДР – конечно-диастолический размер, ТЗС – толщина задней стенки, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ОТС – относительная толщина стенки, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, пик E – пик раннего наполнения, пик A – пик позднего наполнения, ВИВР – время изоволюмического расслабления.

Таблица 2

**Частота аллелей и генотипов в зависимости от полиморфизма I/D гена АПФ у больных с наличием и отсутствием ГЛЖ**

Группы больных	Частота встречаемости, абс. (%)				
	Генотипы			Аллели	
	DD	ID	II	D	I
Больные с ГЛЖ (n = 142)	43 (30,3)	75 (52,8)	24 (16,9)	0,57	0,43
Больные без ГЛЖ (n = 80)	23 (28,8)	36 (45,0)	21 (26,2)	0,51	0,49

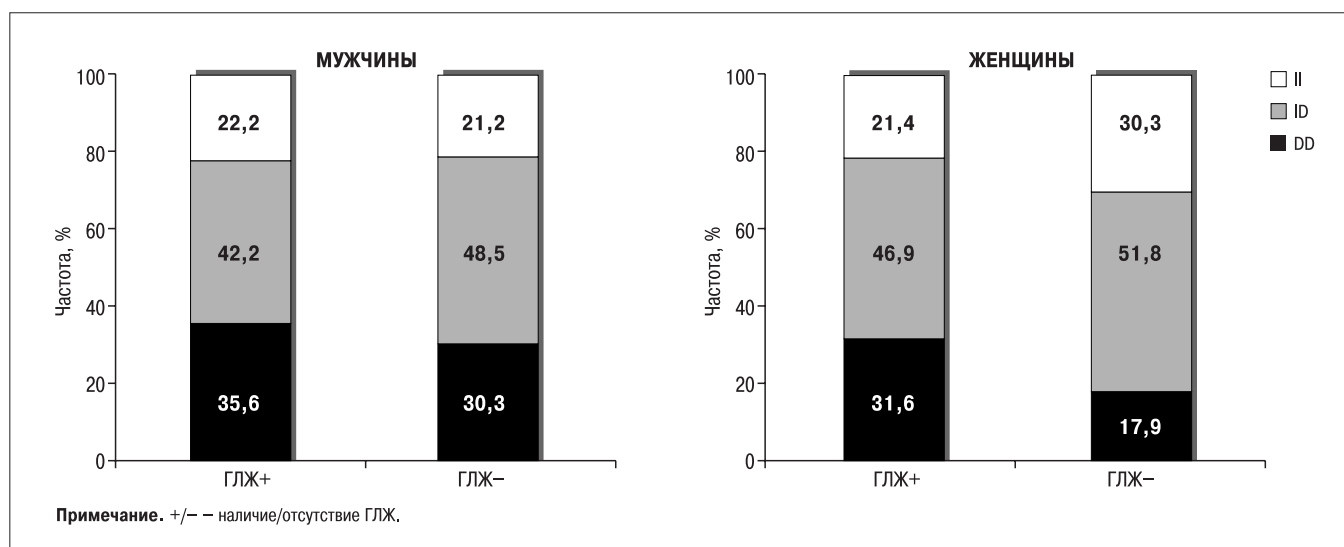


Рисунок 1. Распределение генотипов гена АПФ у мужчин и женщин в зависимости от наличия ГЛЖ

Таблица 3

Эхокардиографические параметры ЛЖ у женщин, больных гипертонической болезнью, в зависимости от полиморфизма I/D гена АПФ

Параметр	Генотип DD (n = 41)	Генотип ID (n = 75)	Генотип II (n = 28)
КДР, мм	50,0 ± 5,6	49,4 ± 5,5	49,2 ± 2,8
ТЗС, мм	10,8 ± 2,5	10,4 ± 1,8	9,6 ± 1,8*
ТМЖП, мм	11,5 ± 2,2	11,3 ± 1,6	10,3 ± 1,9*
ОТС	0,45 ± 0,08	0,44 ± 0,09	0,41 ± 0,07
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	137 ± 18	133 ± 24	117 ± 17*
Пик E, м/с	0,75 ± 0,13	0,77 ± 0,13	0,82 ± 0,16
Пик A, м/с	0,83 ± 0,17	0,84 ± 0,10	0,79 ± 0,18
E/A	1,01 ± 0,11	1,05 ± 0,12	1,03 ± 0,22
ВИВР, мс	110 ± 11	105 ± 11	102 ± 11

Примечание.

\* Статистически значимое ( $p < 0,05$ ) отличие по сравнению с группой носителей генотипа DD.

Таблица 4

Эхокардиографические параметры ЛЖ у мужчин, больных гипертонической болезнью, в зависимости от полиморфизма I/D гена АПФ

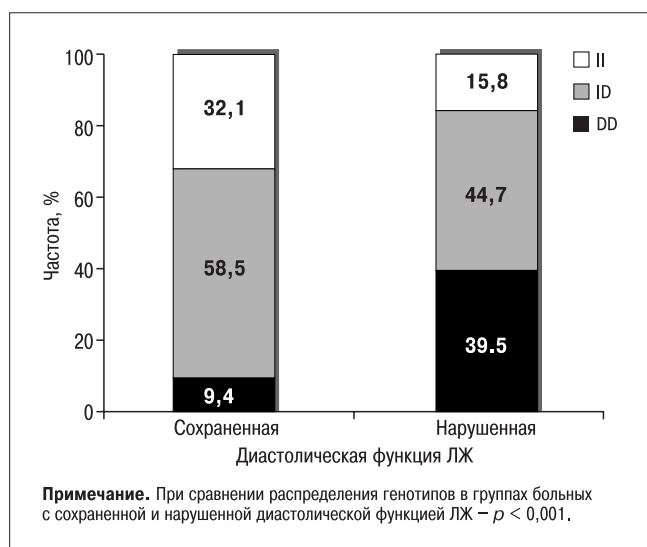
Параметр	Генотип DD (n = 25)	Генотип ID (n = 36)	Генотип II (n = 17)
КДР, мм	51,8 ± 4,9	40,1 ± 5,1	51,1 ± 3,6
ТЗС, мм	11,2 ± 2,4	11,1 ± 1,9	10,6 ± 1,8
ТМЖП, мм	12,8 ± 2,3	11,9 ± 1,9	11,4 ± 1,6
ОТС	0,46 ± 0,08	0,44 ± 0,08	0,43 ± 0,05
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	143 ± 29	140 ± 22	131 ± 18
Пик E, м/с	0,75 ± 0,12	0,78 ± 0,12	0,82 ± 0,14
Пик A, м/с	0,78 ± 0,17	0,79 ± 0,08	0,79 ± 0,18
E/A	0,98 ± 0,11	1,01 ± 0,14	1,05 ± 0,21
ВИВР, мс	110 ± 11	102 ± 11	100 ± 12

не различались. Более того, отмечена тенденция к обратной зависимости. Больные с аллелем I мужского пола имели более выраженные показатели ГЛЖ.

Частота изучаемых генотипов в группах больных с различными вариантами ремоделирования левого желудочка представлена в таблице 5. Показано, что в группе больных с концентрическим типом ГЛЖ распределение генотипов гена АПФ статистически значимо отличалось от такового в группе больных с нормальной геометрией ЛЖ ( $\chi^2 = 6,7$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0,03$ ). При этом отмечена более высокая частота генотипа DD и, напротив, относительно низкая частота генотипа II. Раздельный анализ распределения вариантов ремоделирования в зависимости от генотипа у мужчин и женщин не проводился вследствие недостаточного размера выборки.

Наконец, с учетом выявленной тенденции в сторону ухудшения показателей диастолической функции левого желудочка у больных с генотипом DD мы проанализировали распределение генотипов среди больных с нормальной и нарушенной диастолической функцией левого желудочка (рис. 2). В данном случае под нарушением диастолической функции подразумевалось наличие как увеличения времени изоволюмического расслабления, так и снижения соотношения E/A менее 1,0 одновременно. Как видно из представленных данных, генотипы DD и ID чаще встречались в группе пациентов с нарушенной диастолической функцией ( $\chi^2 = 11,34$ ;  $p < 0,001$ ). Эти различия были в равной степени выражены у мужчин и женщин.

Формирование изучаемой популяции больных с артериальной гипертензией и дизайна для настоящего исследования проводилось с учетом анализа недостатков предыдущих исследований по изучению молекулярно-генетических детерминант ГЛЖ. Исследуемая популяция была представлена пациентами с ГЛЖ и без таковой и с



**Рисунок 2. Распределение генотипов гена АПФ среди больных с сохраненной и нарушенной диастолической функцией ЛЖ**

большой вариабельностью показателя ИММЛЖ. Кроме этого, ранее связь между генотипом АПФ и гипертрофией миокарда изучалась, как правило, на пациентах, получающих терапию, и ее влияние не учитывалось [23, 24]. В настоящем исследовании была сделана попытка анализа вклада генетических факторов в ГЛЖ у больных артериальной гипертензией, не получавших терапии. Наконец, нами впервые проведен анализ популяции больных артериальной гипертензией Санкт-Петербурга, которая может существенно отличаться от аналогичной в Европе и Северной Америке по распределению генотипов. В данной работе анализ эффектов I/D полиморфизма гена АПФ проводился в группах больных артериальной гипертензией с ГЛЖ и без таковой. В некоторых других работах сравнивались больные с ГЛЖ со здоровыми лицами, и, возможно, в результате этого вклад генов ренин-ангиотензиновой системы был более существенным [25]. Однако такой

**Таблица 5**

**Частота генотипов гена АПФ в группах больных с различными вариантами ремоделирования ЛЖ**

Тип ремоделирования	Генотипы, абс. (%)			p
	DD	ID	II	
Нормальная геометрия (n = 68)	20 (29,4)	29 (42,6)	19 (27,9)	–
Концентрическая ГЛЖ (n = 75)	24 (32,0)	42 (56,0)	9 (12,0)	< 0,05*
Эксцентрическая ГЛЖ (n = 67)	19 (28,4)	33 (49,3)	15 (22,4)	нд
Концентрическое ремоделирование (n = 12)	3 (25,0)	7 (58,3)	2 (16,7)	нд

**Примечание.**

\* Статистически значимое (при  $df = 2$ ) отличие по сравнению с группой пациентов с нормальной геометрией ЛЖ.



подход представляется не вполне правильным, так как не доказывает ассоциации генетических полиморфизмов с ГЛЖ, а может быть опосредован связью с самой артериальной гипертонией.

Основным результатом проведенного исследования стала выявленная связь между I/D полиморфизмом АПФ и ГЛЖ у женщин. Аналогичные данные были получены в Японии в 1997 году М. Kimura и соавт. [19], тогда как в работе J. Bartinek и соавт. [24], напротив, генотип DD был ассоциирован с ГЛЖ только у мужчин. Пол является одной из основных детерминант массы миокарда. Более высокие ее значения среди мужчин даже привели к необходимости введения дифференцированных критериев ГЛЖ для мужчин и женщин. В основном половые различия в массе миокарда объясняют анаболическим эффектом тестостерона, большей массой тела и высокой мышечной массой у мужчин, большей физической активностью. Экспериментальные работы свидетельствуют о том, что первоначальная реакция на механическую перегрузку у животных мужского пола более существенна и быстрее сопровождается развитием сердечной недостаточности и дилатацией камер сердца. Имеются существенные отличия экспрессии миокардиальных генов при ГЛЖ в зависимости от пола. Так, у животных мужского пола наблюдается большая экспрессия тяжелых цепей  $\beta$ -миозина и предсердного натрийуретического гормона [26].

Частота встречаемости ГЛЖ в общей популяции среди молодых лиц значительно выше у мужчин, среди женщин ее встречаемость значительно увеличивается в периоде постменопаузы. По-

лученные данные не исключают различий генного регулирования процессов гипертрофии миокарда у мужчин и женщин, что в настоящее время изучено недостаточно.

Исследование имело ряд ограничений. Во-первых, выбранная популяция может не отражать ситуацию среди больных артериальной гипертонией в регионе, так как является несколько смещенной выборкой, включавшей пациентов отбираемых по критериям включения. Относительно небольшой размер выборки не позволяет также делать каких-либо окончательных выводов, а выявленные отличия между мужчинами и женщинами могут носить случайный характер. Такие недостатки присущи всем подобным исследованиям, посвященным анализу генетической ассоциации, и их результаты всегда носят поисковый, предварительный характер. Несмотря на то, что влияние генотипа АПФ на гипертрофию миокарда показано во многих исследованиях, вклад данного генетического фактора существенно слабее, чем фенотипических детерминант, таких как АД и возраст [11]. Это может приводить к сложности выявления роли генетических факторов и требует включения в исследования больших количеств пациентов для обнаружения ассоциации.

Таким образом, выполненное исследование свидетельствует о том, что выраженность ГЛЖ у женщин с артериальной гипертонией ассоциирована с присутствием аллеля D гена АПФ. Кроме того, обнаружено, что присутствие данного аллеля связано с концентрическим типом ГЛЖ и его диастолической дисфункцией.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Cambien F., Alhenc-Gelas F., Herbeth B., et al. Familial resemblance of plasma angiotensin-converting enzyme level: the Nancy study. *Am J Hum Genet* 1998; 43: 774–80.
2. Rigat B., Hybert C., Alhenc-Gelas F., et al. An insertion/deletion polymorphism of angiotensin I converting enzyme accounting for half of the variance of the serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; 86: 1343–6.
3. Danser A.H., Schalekamp M.A., Bax W.A., et al. Angiotensin-converting enzyme in the human heart. Effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation* 1995; 92: 1387–8.
4. Schunkert H., Hense H.W., Danser J. Association between circulating components of the renin angiotensin aldosterone system and left ventricular mass. *Br Heart J* 1997; 77: 24–31.
5. Staessen J.A., Ginocchio G., Wang J.G., et al. Genetic variability in the renin-angiotensin system: prevalence of alleles and genotypes. *J Cardiovasc Risk* 1997; 4: 401–22.
6. Fatini C., Abbate R., Pepe G., et al. Searching for a better assessment of the individual coronary risk profile. *Eur Heart J* 2000; 21: 633–8.
7. Wuyts B., Delanghe J., De Buyzere M. Angiotensin I-converting enzyme insertion/deletion polymorphism: clinical implications. *Acta Clin Belg* 1997; 52(6): 338–49.
8. Iwai N., Ohmichi N., Nakamura Y., Kinoshita M. DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is a risk factor for left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90: 2622–8.

9. Pontremoli R., Sofia A., Tirota A., et al. The deletion polymorphism of the angiotensin-I-converting enzyme gene is associated with target organ damage in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 255–8.
10. Castellano M., Muiesan M.L., Rizzoni D., et al. Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism and arterial wall thickness in a general population. *Circulation* 1995; 91: 2721–4.
11. Nakahara K., Matsushita S., Matsuoka H. Insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene affects cardiac weight. *Circulation* 2000; 101: 148–51.
12. Gharavi A.G., Lipkowitz M.S., Diamond J.A., et al. Deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene is independently associated with left ventricular mass and geometric remodeling in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1315–9.
13. Lindpaintner K., Lee M., Larson M.G., et al. Absence of association or genetic linkage between the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular mass. *N Engl J Med* 1996; 334(16): 1023–8.
14. Hamon M., Amant C., Bauters C., et al. Association of angiotensin converting enzyme and angiotensin II type I receptor genotypes with left ventricular function and mass in patients with angiographically normal coronary arteries. *Heart* 1997; 77(6): 502–5.
15. West M.J., Summers K.M., Wong K.K., Burstow D.J. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and left ventricular hypertrophy. The case against an association. *Adv Exp Med Biol* 1997; 432: 117–22.
16. Kusnetsova T., Staessen J.A., Wang J., Malyutina R., Vlietinck R., Fagard R. D/I polymorphism of the ACE gene and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 1999; (Suppl. 3): 250.
17. Clarkson P.B., Prasad N., MacLeod C., et al. Influence of the angiotensin converting enzyme I/D gene polymorphism on left ventricular diastolic filling in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1997; 15: 995–1000.
18. Perticone F., Ceravolo R., Cosco C., et al. Deletion polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene and left ventricular hypertrophy in Southern Italian patients. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29(2): 365–9.
19. Kimura M., Yokota M., Fujimura T., et al. Association of a deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene with left-ventricular hypertrophy in Japanese women with essential hypertension; multicenter study of 1,919 subjects. *Cardiology* 1997; 88(4): 309–14.
20. Macradet A., O'Connell P., Cohen D. Standardized southern blot workshop technique. In: Dupont B, ed. *Histocompatibility testing*. New York: Springer, 1991; 553–60.
21. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in men. *Circulation* 1977; 55: 613–8.
22. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J., et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1550–8.
23. Contreras L.J., Vaca B.F., Carraras F., et al. Usefulness of the I/D angiotensin-converting enzyme genotype for detecting the risk of left ventricular hypertrophy in pharmacologically treated hypertensive men. *J Hum Hypertension* 2000; 14: 327–31.
24. Bartinek J., van Schuerbeek E., Heyndrickx B., et al. ACE I/D polymorphism modifies left ventricular remodeling in pressure overload due to aortic stenosis in men but not in women. *Eur Heart J* 2002; 4(Suppl.): 178.
25. Mettimano M., Romano-Spica V., Ianni A., et al. AGT and ATR1 gene polymorphism in hypertensive heart disease. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 574–7.
26. Weinberg E.O., Thienelt C.D., Katz S.E., et al. Gender differences in molecular remodeling in pressure overload hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 264–73.

# ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОСОРБИДА-5-МОНОНИТРАТА У БОЛЬНЫХ С КАРДИО-ПУЛЬМОНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

## РЕЗЮМЕ

В исследовании изучалась эффективность добавления в течение 4 мес к комплексной терапии больных хронической сердечной недостаточностью, обусловленной ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких, изосорбида-5-мононитрата (Моночинкве®). Показано, что в сравнении с больными, получающими стандартное лечение, добавление к базисной терапии препарата Моночинкве® сопровождается более выраженной динамикой симптомов сердечной недостаточности – выраженность одышки по шкале MRC снизилась с  $2,6 \pm 0,9$  до  $2,3 \pm 0,5$  ( $p < 0,05$ ), увеличением толерантности к физической нагрузке – результат теста с 6-минутной ходьбой увеличился с  $305 \pm 42$  до  $401 \pm 29$  м ( $p < 0,05$ ), снижением систолического давления в легочной артерии с  $24 \pm 1$  до  $18 \pm 1$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ). Изменение показателей, характеризующих систолическую функцию миокарда, а также качество жизни больных в группах сравнения было сопоставимым. Через 4 мес лечения в обеих группах не наблюдалось ухудшение показателей функции внешнего дыхания.

**Ключевые слова:** ИБС, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая сердечная недостаточность, изосорбида-5-мононитрат.

## ABSTRACT

*En effectiveness of addition of isosorbide-5-mononitrate (Monocinque®) to a complex treatment of patients with chronic cardiac failure, caused by ischemic heart disease combined with chronic obstructive pulmonary disease, during 4 months was studied in this trial. Addition Monocinque® to the basic therapy, compared to patients receiving standard treatment, resulted in more rapid dynamics of heart failure symptoms – an intensity of breathlessness, measured according to MRC scale, decreased from  $2,6 \pm 0,9$  to  $2,3 \pm 0,5$  ( $p < 0,05$ ), tolerance to the exercise stress increased (a result of 6-minute walking test increased from  $305 \pm 42$  to  $401 \pm 29$  m ( $p < 0,05$ ), systolic pressure in pulmonary artery was decreased from  $24 \pm 1$  to  $18 \pm 1$  mm Hg ( $p < 0,05$ ). Changing of indicators of systolic function of myocardium, and quality of life of patients in both groups were commensurable. There was no worsening in respiratory functions at the time of treatment during 4 months.*

**Key words:** coronary disease, chronic obstructive pulmonary disease, heart failure, isosorbide-5-mononitrate.

**А.Г.Евдокимова,  
А.Э.Радзевич,  
О.И.Терещенко,  
Е.В.Коваленко,  
М.В.Ложкина**

Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра терапии № 1 ФПДО

 **ДЛЯ  
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ**

**Евдокимова  
Анна Григорьевна,**  
д.м.н., профессор кафедры  
терапии №1 факультета  
последипломного образования  
МГМСУ  
Адрес: 123182 Москва,  
ул. Пехотная, 3/1

**Э**пидемиологические исследования, проведенные в России, показывают, что в средних и старших возрастных группах сочетание ишемической болезни сердца (ИБС) с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) составляет около 60% [1–3]. ИБС и ХОБЛ – это болезни, «сцепленные» с возрастом, характеризуются единым фактором риска (курение) и являются взаимоотягощающими заболеваниями.

Считается, что ИБС остается в тени ХОБЛ с момента, когда начинают превалировать дыхательная недостаточность и легочная гипертензия. На фоне прогрессирующей гипоксемии повышается порог болевой чувствительности. При этом происходит «адаптация» сердечной мышцы к дефициту кислорода, что приводит к преобладанию безболевой ишемии миокарда (ББИМ) с уменьшением приступов типичной стенокардии. По мнению Н.К.Черейской, при сочетании указанных заболеваний ББИМ, прогноз которой также является очень серьезным, может встречаться в 85% случаев [4].

Установлено, что у больных с кардио-пульмональной патологией часто развивается эндотелиальная дисфункция (ЭД), обусловленная гипоксемией, курением, повышением артериального давления, нарушением липидного и углеводного обменов. ЭД проявляется дисбалансом между продукцией вазодилатирующих и антипролиферативных факторов (оксид азота, простагландин, тканевой активатор плазминогена, С-тип натрийуретического пептида, эндотелиальный гиперполяризирующий фактор), с одной стороны, и вазо-

констрикторных, протромботических, пролиферативных факторов (эндотелин, супероксид-анион, тромбоксан  $A_2$ , ингибитор тканевого активатора плазминогена) — с другой [5–7]. Наиболее значимым агентом является оксид азота (NO), обладающий ангиопротективными свойствами и вазодилатирующими эффектами, подавляет пролиферацию гладкой мускулатуры сосудов, агрегацию и адгезию тромбоцитов.

При развитии эндотелиальной дисфункции снижается выработка NO, дефицит которого способствует миокардиальной ишемии. Источником для образования NO в клетках эндотелия являются органические нитраты. Проникая в гладкомышечную клетку сосудистой стенки, оксид азота активирует гуанилатциклазу с образованием циклической ГМФ, приводящей к локальному расслаблению гладкой мускулатуры сосудов. В крови NO образует S-нитрозотиолы и металлнитрозилловые комплексы, циркулирующие в крови. По-видимому, при определенных условиях высвобождающийся из этих соединений оксид азота способен оказывать и системные эффекты.

Известно, что применение нитратов в высоких дозах сопровождается усилением дилатации артериол и вен. Они расширяют крупные субэпикардиальные артерии, перераспределяют кровоток, усиливая перфузию ишемизированных зон миокарда, устраняют спазм коронарных артерий как в нормальных, так и в пораженных атеросклеротическим процессом коронарных артериях, снижают давление заклинивания в легочных капиллярах, легочное венозное давление и давление в правом предсердии, пред- и постнагрузку, что обосновывает назначение их при сердечной недостаточности, обусловленной ИБС в сочетании с ХОБЛ [1, 8, 9].

Эффективность добавления изосорбида-5-мононитрата к стандартной терапии каптоприлом больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) подтверждена результатами исследования NICE. Было показано, что лечение в течение 24 недель с добавлением изосорбида-5-мононитрата по сравнению с плацебо увеличивало переносимость физических нагрузок и замедляло прогрессирование систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) в подгруппе больных с исходной фракцией выброса ЛЖ от 31 до 40% [10].

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности применения изосорбида-5-мононитрата в составе комплексной терапии больных ИБС, протекающей с ХОБЛ и ХСН II–III функционального класса и его влияния

на качество жизни, показатели ишемии и ремоделирования миокарда, центральной гемодинамики.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование было простым, открытым, контролируемым. Все пациенты были осведомлены о проводимом исследовании и дали устное согласие на его проведение в соответствии с установленным протоколом.

Обследованы 65 больных (41 мужчина и 24 женщины) с ХСН II–III функционального класса (ФК) по классификации NYHA. У всех обследованных больных была диагностирована стенокардия напряжения II–III ФК по Канадской классификации, постинфарктный кардиосклероз и ХОБЛ среднего и тяжелого течения, в соответствии с рекомендациями GOLD (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease, 2003 г.). Для наблюдения отбирались больные с исходной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 45% по данным эхокардиографии.

На первом этапе, проходившем в условиях стационара, пациенты распределялись в две группы, все они получали базисную терапию в соответствии с существующими стандартами лечения.

Первую группу составили 42 пациента — 28 мужчин и 14 женщин, которые получали изосорбида-5-мононитрат (Моночинкве®, Берлин-Хеми АГ) в дозе 20–40 мг в сутки; доза эналаприла (Берлиприл®, Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп) составила в среднем  $8,8 \pm 1,2$  мг/сут. Сердечные гликозиды назначались 14 больным (33%) с тахисистолической формой мерцательной аритмии. Вторая группа (контрольная) состояла из 23 человек: 13 мужчин и 10 женщин. Пациентам назначался изосорбид динитрат в дозе 20–40 мг в сутки; доза эналаприла составила  $8,4 \pm 1,5$  мг/сут. Дигоксин получали 8 больных (35%) с тахисистолической формой мерцательной аритмии. Период наблюдения за больными составил 4 мес.

Клиническая эффективность различных схем терапии изучалась на основании динамики функционального класса ХСН (по NYHA). Толерантность к физической нагрузке определялась в пробе с 6-ти минутной ходьбой. Выраженность одышки оценивалась по шкале Medical Research Council (MRC), качество жизни пациентов — с помощью опросника Миннесотского университета (MLHFQ) и опросника Госпиталя святого Георгия (SGRQ).

Исследование параметров центральной гемодинамики, ремоделирования левого и правого желудочков осуществлялось эхокардиографическим методом на аппарате VOLUSON 730 Expert (General Electric, США) с использованием двухмерной

(В-режим) и одномерной (М-режим) эхокардиографии и доплерографии.

Оценка функции внешнего дыхания (ФВД) проводилась с помощью спирометра открытого типа Spiro USB, работающего с компьютерной программой Spida 5, по стандартной методике. Бронхолатационный тест считался обратимым при приросте объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>) более 15% или более 200 мл.

Для оценки эпизодов ББИМ проводилось суточное мониторирование ЭКГ с использованием портативного регистратора ЭКГ и АД (осциллометрическим методом) CardioTens (Meditech, Венгрия). Определялись количество и продолжительность эпизодов ББИМ. В качестве признаков ББИМ использовали депрессию или подъем сегмента ST ишемического типа на 1 мм и более через 0,08 с после точки J продолжительностью не менее 1 минуты.

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, США). Количественные переменные представлены в виде среднего арифметического значения ± стандартная ошибка. Их сравнение осуществлялось с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. Анализ изменения количественных переменных до и после лечения проводился с помощью *t*-критерия Стьюдента для парных сравнений. Качественные переменные, представленные в виде частоты события, сравнивали с помощью критерия Пирсона  $\chi^2$ . Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика больных исследуемых групп представлена в *таблице 1*. Женщины составили 33% больных первой группы и 43% – второй. Большинство больных являлись курильщиками, в

Таблица 1

### Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	1-я группа, n = 42	2-я группа, n = 23
Женщины, абс. (%)	14 (33)	10 (43)
Возраст, годы	63 ± 5	65 ± 4
Курение, абс. (%)	26 (62)	17 (74)
Стенокардия, абс. (%):		
II ФК	29 (69)	14 (61)
III ФК	13 (31)	9 (39)
Средний ФК стенокардии	2,4 ± 0,6	2,4 ± 0,7
Длительность ХСН, мес	34 ± 5	33 ± 7
Средний ФК ХСН	2,3 ± 0,2	2,2 ± 0,1
Проба с 6-минутной ходьбой, м	305 ± 42	317 ± 33
ФВ ЛЖ, %	38 ± 1	37 ± 1
ХОБЛ, абс. (%):		
II стадия (50% ≤ ОФВ <sub>1</sub> < 80%)	31 (74)	15 (65)
III стадия (30% ≤ ОФВ <sub>1</sub> < 50%)	11 (26)	8 (35)

**Примечание.**

ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1 с.

обеих группах преобладали больные с II ФК стенокардии и II стадией ХОБЛ.

В результате проведенного лечения было отмечено, что препарат Моночинкве® хорошо переносился больными. Побочных эффектов, отказов от приема препарата за период наблюдения зарегистрировано не было.

За время исследования в обеих группах отмечались улучшение клинического течения заболеваний, повышение качества жизни, увеличение толерантности к физической нагрузке, уменьшение среднего ФК ХСН (*табл. 2*), причем динамика ука-

Таблица 2

### Динамика клинического состояния, функционального класса сердечной недостаточности, толерантности к физической нагрузке на фоне терапии

Показатель	1-я группа, n = 42		2-я группа, n = 23	
	Исходно	Через 4 мес	Исходно	Через 4 мес
Средний ФК ХСН	2,3 ± 0,2	1,9 ± 0,2**	2,2 ± 0,1	2,0 ± 0,1
Проба с 6-минутной ходьбой, м	305 42	401 29*	317 33	398 ± 24*
Выраженность одышки (по шкале MRC), баллы	2,6 ± 0,9	2,3 ± 0,5*	2,5 ± 0,9	2,4 ± 0,8
Качество жизни (по шкале MLHFQ), баллы	59,0 ± 6,3	35,0 ± 5,1*	57,0 ± 5,7	37,0 ± 4,9*
Качество жизни (по шкале SGRQ), %	70,5 ± 6,1	64,3 ± 7,1	68,1 ± 5,9	65,8 ± 9,1

**Примечание.**

\* Статистически значимое ( $p < 0,05$ ) отличие по сравнению с исходным значением показателя; \*\*  $p < 0,01$ .

занных показателей была более выраженной в первой группе больных, получавших комплексную терапию, включающую препарат Моночинкве®.

Через 4 мес наблюдения число приступов стенокардии и потребность в сублингвальном нитроглицерине в неделю снизились в первой группе на 63 и 78%, во второй – на 54 и 58%, соответственно.

По данным суточного мониторирования ЭКГ, эпизоды ББИМ исходно зарегистрированы у 26 (62%) больных в первой группе и у 15 (65%) больных – во второй. К завершению этапа наблюдения на фоне дополнительного приема Моночинкве® отмечалось достоверное уменьшение как количества, так и продолжительности эпизодов ББИМ на 53 и 57%, соответственно. В контрольной группе динамика указанных показателей была выражена в меньшей степени, уменьшение составило 25 и 24%, соответственно.

По результатам эхокардиографического исследования можно констатировать, что у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ наблюдаются выраженные процессы ремоделирования обоих желудочков, а также снижение сократительной функции миокарда ЛЖ. К концу наблюдения комплексная терапия, включающая изосорбида-5-мононитрат и ингибитор АПФ, способствовала уменьшению размеров обоих желудочков, индекса массы миокарда ЛЖ, улучшению систолической функции ЛЖ, уменьшению степени легочной гипертензии (табл. 3). Динамика гемодинамических параметров у больных ИБС и ХОБЛ с развитием ХСН II–III ФК на фоне различных схем комплексной терапии свидетельствует о вазодилатирующем эффекте Моночинкве®, снижении общего легочного сопротивления и улучшении микроциркуляции (рис. 1).

Таблица 3

Изменение показателей гемодинамики и ремоделирования у больных ИБС с ХСН II–III ФК через 4 мес лечения

Показатель	1-я группа, n = 42		2-я группа, n = 23	
	Исходно	Через 4 мес	Исходно	Через 4 мес
ЛП, см	4,1 ± 0,2	4,0 ± 0,1	4,2 ± 0,1	3,9 ± 0,2
КДР, см	6,3 ± 0,3	5,9 ± 0,2	6,4 ± 0,2	6,0 ± 0,2
КСР, см	5,1 ± 0,2	4,6 ± 0,1	5,2 ± 0,1	4,7 ± 0,2
ИКДО, мл/м <sup>2</sup>	117 ± 8	100 ± 7	118 ± 8	102 ± 9
ИКСО, мл/м <sup>2</sup>	80 ± 8	63 ± 5*	83 ± 6	65 ± 5*
ФВ, %	38 ± 1	44 ± 1*	37 ± 1	43 ± 1*
ПЖ, см	3,3 ± 0,02	3,1 ± 0,03	3,2 ± 0,04	3,0 ± 0,03
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	133 ± 7	117 ± 6	136 ± 9	120 ± 9
СДЛА, мм рт. ст.	24 ± 1	18 ± 1*	23 ± 1	20 ± 1

**Примечание.**

Здесь и на рис. 1: ЛП – левое предсердие, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, ИКДО – индекс конечного диастолического объема, ИКСО – индекс конечного систолического размера, ФВ – фракция выброса, ПЖ – правый желудочек, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

\* Статистически значимое ( $p < 0,05$ ) отличие по сравнению с исходным значением показателя; \*\*  $p < 0,01$ .

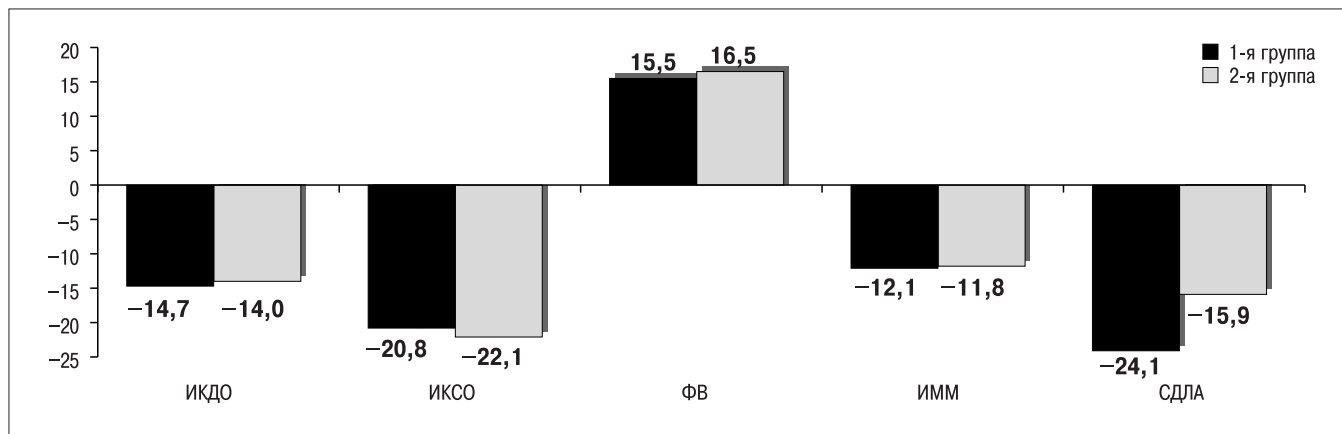


Рисунок 1. Динамика гемодинамических параметров у пациентов с ИБС и ХОБЛ с развитием ХСН II–III ФК на фоне различных схем комплексной терапии

В исследуемых группах больных ИБС в сочетании с ХОБЛ были резко снижены максимальные объемные скорости выдоха, что свидетельствует об обструкции как центральной, так и периферической систем дыхательных путей. Кроме того, отмечалось снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ), что может быть обусловлено рестриктивными процессами в легких.

При оценке динамики показателей ФВД в обеих группах наблюдалось сопоставимое улучшение указанных показателей (табл. 4).

Через 4 мес лечения в обеих группах наблюдения отмечалась позитивная тенденция – отсутствовало прогрессивное ухудшение показателей ФВД, что часто характерно для больных ХОБЛ (рис. 2).

Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что назначение Моночинкве® является оправданным при лечении ХСН у больных ИБС и ХОБЛ. Следует отметить, что прием Моночинкве® в утренние часы позволяет адаптировать антиангинальную терапию к циркадному ритму возникновения приступов стенокардии. Кроме того, однократный прием препарата дает возможность избежать развития толерантности к нитратам, которая проявляется в снижении положительного влияния на переносимость физических нагрузок и исчезновении их влияния на показатели гемодинамики. Поэтому нельзя не согласиться с мнением Н. Darius, который считает, что «несмотря ни на что, нитраты еще долго будут входить в группу основных

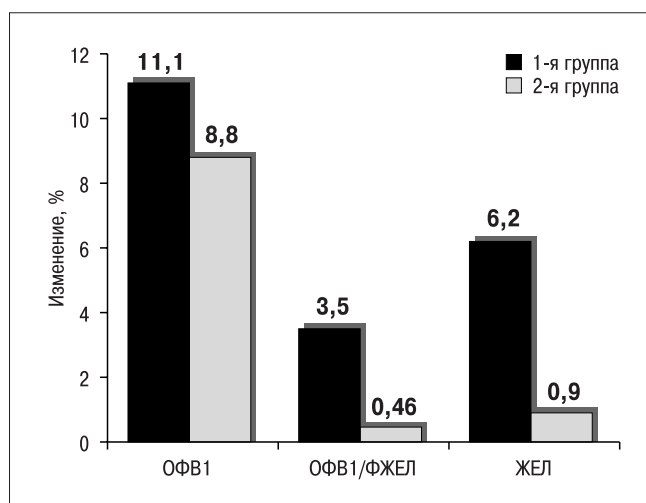


Рисунок 2. Динамика показателей ФВД на фоне комплексной терапии

препаратов для лечения острых и хронических форм ИБС в связи с их доказанной эффективностью для уменьшения симптомов заболевания» [11].

Таким образом, включение препарата Моночинкве® в состав комплексной терапии ХСН у больных ИБС со стенокардией II–III ФК и ХОБЛ способствует улучшению клинического состояния, снижению показателей ишемии миокарда, уменьшению функционального класса стенокардии, увеличению толерантности к физической нагрузке, улучшению показателей функционально-структурного состояния миокарда и функции внешнего дыхания.

Таблица 4

Динамика показателей ФВД на фоне комплексной терапии

Показатель	1-я группа, n = 42		2-я группа, n = 23	
	Исходно	Через 4 мес	Исходно	Через 4 мес
ОФВ <sub>1</sub> , % от должных величин	54,1 ± 5,3	60,1 ± 2,8	57,8 ± 4,5	62,9 ± 4,3
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, % от должных величин	60,1 ± 4,4	62,2 ± 3,9	65,8 ± 4,3	66,1 ± 3,5
ЖЕЛ, % от должных величин	71,1 ± 3,8	75,5 ± 4,6	73,8 ± 5,7	74,5 ± 5,5

**Примечание.**

Здесь и на рис. 2: ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1 с, ФЖЭЛ – форсированная жизненная емкость легких.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Гиляревский С.Р. Применение нитратов при сердечно-сосудистых заболеваниях: границы доказанного и реальная практика. Сердце 2004; 3: 150–5.
2. Мазур Н.А. Ишемическая болезнь сердца, дисфункция эндотелия и роль нитратов в лечении больных. Болезни сердца и сосудов 2006; 1: 25–32.
3. Ignarro L.J., Lippton H., Edwards J.C., et al. Mechanism of vascular smooth muscle relaxation by organic nitrates, nitroprusside and nitrous oxide: evidence for the involvement of S-nitroso thiols as active intermediates. Pharmacol Exp Ther 1981; 218: 739–49.
4. Черейская Н.К. ИБС и ХОБЛ: особенности диагностики и лечения сочетанной патологии. М., 2007.

5. Агеев Ф.Т., Скворцов А.А., Марев В.Ю., Беленков Ю.Н. Сердечная недостаточность на фоне ишемической болезни сердца: некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения. Русский медицинский журнал 2000; 15(6): 622–6.
6. Карпов Р.С., Дудко В.А., Кляшев С.М. Сердце – легкие. Томск, 2004; 605.
7. Петрищев Н.Н. Дисфункция эндотелия. Причины и механизмы фармакологической коррекции. СПб., 2003; 180.
8. Марцевич С.Ю. Современные взгляды на терапию нитратами больных ИБС. Сердце 2003; 2: 88–90.
9. Евдокимова А.Г. Изосорбид-5-мононитрат у больных с кардиопульмональной патологией. Справочник поликлинического врача. 2008; 3: 28–31.
10. Lewis B.S., Rabinowitz B., Schlesinger Z., et al. Effect of isosorbide-5-mononitrate on exercise performance and clinical status in patients with congestive heart failure. Results of the Nitrates in Congestive Heart Failure (NICE) Study. Cardiology 1999; 91(1): 1–7.
11. Darius H. Role of nitrates for the therapy of coronary artery disease patients in the years beyond 2000. J Cardiovasc Pharmacol 1999; 34(Suppl. 2): 15–20.

### **Связь пола и этиологических факторов сердечной недостаточности с систолической дисфункцией с исходами заболевания: обобщенные результаты пять рандомизированных контролируемых исследований**

Результаты немногочисленных исследований свидетельствуют о различиях этиологических факторов и исходов у мужчин и женщин с сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией. Американскими исследователями представлены результаты обобщения данных пяти клинических исследований (включены 8 971 мужчина и 2 851 женщина): PRAISE (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation), PRAISE-2, MERIT-HF (Metoprolol Extended Release Randomized Intervention Trial in Heart Failure), VEST (Vesnarinone Trial) и PROMISE (Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation). В качестве этиологических факторов сердечной недостаточности учитывались ишемическая и неишемическая природа заболевания, в качестве исходов – случаи смерти от любой причины или случаи смерти и госпитализации от любой причины в течение (медиана) 352 (222; 991) дней. В результате анализа было показано, что 18% случаев ишемической и 31% неишемической сердечной недостаточности были отмечены у женщин. Независимо от этиологии сердечной недостаточности женщины были старше, чаще представляли этнические группы, имели более высокое артериальное давление (АД), чаще страдали от сахарного диабета, сердечной недостаточности IV функционального класса по NYHA. Напротив, у мужчин в анамнезе чаще отмечался инфаркт миокарда, они чаще курили. Среднее значение фракции выброса у женщин и мужчин не различалось (24 и 23%, соответственно). Выживаемость в течение периода наблюдения зависела от пола и этиологии сердечной недостаточности. При ишемической этиологии заболевания выживаемость женщин (оценивалось по методу Каплана-Майера) составила 0,88 (95% доверительный интервал 0,85–0,89), мужчин – 0,79 (0,78–0,81); при неишемической этиологии – 0,83 (0,81–0,85) и 0,84 (0,83–0,85), соответственно. После коррекции с учетом известных факторов риска (возраст, частота сердечных сокращений и др.) вероятность летального исхода сердечной недостаточности у женщин была на 23% (15–31%) ниже, чем у мужчин. Кроме того, относительно низкий риск летального исхода был отмечен для больных с неишемической сердечной недостаточностью – отношение шансов 0,80 (0,72–0,89), с более высокой массой тела (+10 кг) – 0,96 (0,94–0,99) и относительно высоким АД (+10 мм рт. ст.) – 0,85 (0,83–0,88). Вероятность наступления комбинированной конечной точки (случаи смерти и госпитализации) у женщин не отличалась от таковой у мужчин как в группе больных с ишемической – отношение шансов 1,05 (0,95–1,16), так и неишемической сердечной недостаточностью – 0,97 (0,90–1,06). В то же время период до наступления смерти или первой госпитализации был менее продолжителен у женщин – на 15% (4–27%), чем у мужчин. Отмечено, что у больных с неишемической сердечной недостаточностью наступление комбинированной конечной точки происходило позже – на 17% ( $p < 0,001$ ), чем у больных с ишемической природой заболевания. Таким образом, объединение данных пяти контролируемых исследований показало, что вероятность летального исхода сердечной недостаточности у женщин в течение одного года была ниже, чем у мужчин. Вместе с тем наступление смерти или госпитализация женщин происходили в более ранние сроки.

*Источник: Frazier C.G., Alexander K.P., Newby L.K., et al. Associations of gender and etiology with outcomes in heart failure with systolic dysfunction: a pooled analysis of 5 randomized control trials. J Am Coll Cardiol. 2007;49(13):1450–8.*



## ИНФАРКТ МИОКАРДА И БЕРЕМЕННОСТЬ

## РЕЗЮМЕ

Инфаркт миокарда (ИМ) у беременных в настоящее время — достаточно редкая ситуация. Однако за последние годы распространенность ИМ у беременных выросла почти в 5 раз. Причинами этого являются увеличение числа курящих женщин репродуктивного возраста, высокая распространенность среди них соматической патологии — хронической артериальной гипертензии, ожирения, сахарного диабета, а также увеличение возраста женщин, планирующих беременность. Диагностика ИМ при беременности вызывает определенные трудности в связи с атипичной клиникой заболевания, сложностями в интерпретации результатов диагностических тестов. Имеется целый ряд ограничений в лечении ИМ у беременных. Учитывая тенденцию к росту заболеваемости ИМ у беременных, решение вопросов, связанных с диагностикой и лечением этого заболевания, представляется особенно актуальным.

**Ключевые слова:** беременные, инфаркт миокарда, факторы риска, диагностика, лечение.

## ABSTRACT

Myocardial infarction (MI) is not frequent disease in pregnant women in present times. But prevalence of this pathology had increased almost five times a much in last years. The reasons of it are: increasing of number of smoking women in childbearing age, high prevalence of somatic pathology — chronic arterial hypertension, obesity, diabetes mellitus, and increasing of age of women, planning pregnancy. Diagnostics of MI in pregnant women is difficult because of atypical clinic of disease, complexity in interpretation of results of diagnostic tests. There are many limitations in treatment of MI in pregnant women. While morbidity of MI in pregnant women has tendency to growth, the answers to the questions, related with diagnosis and treatment of this disease, seems to be very important.

**Key words:** pregnant women, myocardial infarction, risk factors, diagnostics, treatment.

О.Н.Ткачева,  
Н.В.Шарашкина

Научный центр  
акушерства,  
гинекологии  
и перинатологии  
им. В.И.Кулакова,  
Москва

 **ДЛЯ  
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ**

**Ткачева**  
**Ольга Николаевна,**  
д.м.н., профессор,  
зав. лабораторией  
по изучению  
экстрагенитальной  
патологии НЦАГП  
им. В.И.Кулакова

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

**Б**ольшинство акушеров и кардиологов считают, что инфаркт миокарда (ИМ) у беременных — казуистика. Атеросклероз коронарных артерий, являющийся основной причиной развития инфаркта миокарда, редко встречается у молодых женщин. Именно поэтому у врачей отсутствует настороженность при постановке данного диагноза в период беременности. Однако в настоящее время беременность все чаще наступает у женщин 30–40 лет, а с использованием современных репродуктивных технологий (экстракорпорального оплодотворения с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоидов, использование донорской яйцеклетки) — у женщин 40–50 лет. Женщины старшей возрастной группы часто страдают соматической патологией. Статистических данных о распространенности среди беременных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ожирение, нарушение липидного обмена, сахарный диабет, артериальная гипертония, курение, недостаточно. В развитых странах все вышеперечисленные состояния остаются одними из наиболее распространенных проблем, осложняющих беременность. В Европе, по разным данным, ожирение встречается у 10–30%, артериальная гипертония — у 5–15% беременных женщин. При этом частота артериальной гипертонии в развитых странах за последние 10–15 лет выросла почти на треть [1–3]. Распространенность всех форм сахарного диабета среди беременных достигает 3,5%; сахарный диабет 1 и 2 типа встречается у 0,5% беременных женщин, а распространенность гестационного диабета составляет 1–3% [4, 5]. Курение среди беременных женщин — фактор риска различных осложнений не только у матери, но и у плода. В последние годы практически во всех странах мира растет число курящих женщин. В США около 30% женщин старше 15 лет курят, из них в течение беременности продолжают курить не менее 10% [5].

**Распространенность и клиническое значение**

Инфаркт миокарда остается наиболее частой причиной смерти населения во многих странах, в том числе и в России. В мире ежегодно регистрируется около 12 млн. смертей от ИМ, в США заболеваемость составляет 600 случаев

на 100 тыс. населения, среди них около 50% – женщины [6]. В России около 10 млн. россиян страдают от заболеваний сердца, в том числе и от ИМ [7].

В целом в последние годы прослеживается тенденция к увеличению сердечно-сосудистой смертности у женщин по сравнению с мужчинами во всем мире (рис. 1) [6, 8].

Женщины страдают сердечно-сосудистыми заболеваниями реже только в молодом возрасте, после наступления менопаузы частота заболеваемости сравнивается с таковой у мужчин [6, 9]. Распространенность ИМ крайне редка в возрасте до 35 лет и резко возрастает (более чем в 30 раз) у женщин старше 35 лет [10].

Впервые ИМ у беременной женщины описан в 1922 г. [11]. В настоящее время в научной литературе имеются не только описания клинических случаев ИМ у беременных женщин, но и результаты крупных популяционных исследований, посвященных этой проблеме. Период послеродового наблюдения у разных авторов составляет от 6 недель до 3 месяцев [12–14].

По данным разных авторов, распространенность ИМ при беременности составляет от 1 до 10 случаев на 100 тыс. родов [12, 15, 16]. Однако в последнее время с появлением новых, более чувствительных диагностических критериев ИМ и увеличения возраста беременных регистрируется большее количество случаев ИМ, в том числе и при беременности. Заболеваемость ИМ беременных с 1991 по 2003 г. выросла в 5 раз, с 1,3 до 6,2 на 100 тыс. родов, смертность в настоящее время составляет 0,35 на 100 тыс. родов [15]. ИМ значительно ухудшает перинатальные исходы (рис. 2).

По данным D.Petitti (1997), проводившем ретроспективное исследование «случай-контроль» в группе женщин от 15 до 45 лет, ИМ у неберемен-

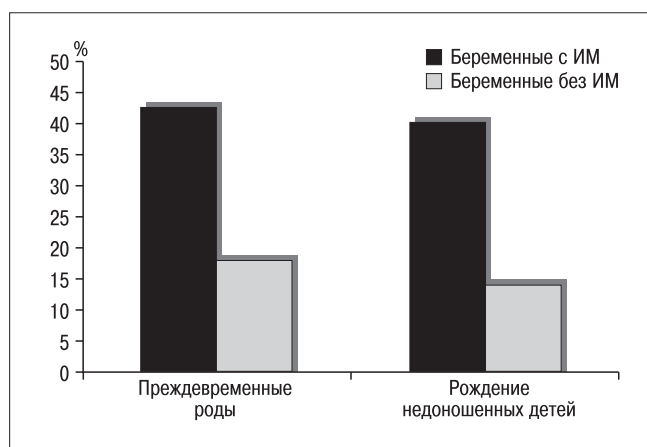


Рисунок 2. Перинатальные исходы у женщин, перенесших инфаркт миокарда (H.Ladner и соавт., 2005) [15]

ных женщин регистрируется гораздо реже, чем у беременных. Заболеваемость ИМ, по данным этого автора, в этой возрастной группе в 4 раза ниже, чем у беременных женщин [10].

По результатам ангиографии, атеросклероз коронарных сосудов у беременных женщин с ИМ выявлялся в 43% случаев, коронарный тромбоз различной этиологии – в 21% случаев. Крайне редкое осложнение ИМ в общей популяции – разрыв коронарных артерий – был зарегистрирован в 16% случаев. Тем не менее у 21% пациенток не было выявлено никаких изменений коронарных сосудов [15].

### Факторы риска

Хорошо известно, что наиболее распространенными факторами риска ИМ являются пол, возраст, ожирение, дислипидемии, курение, гипертоническая болезнь и сахарный диабет. При этом выделяют модифицируемые (курение, алкоголь, диета) и не-

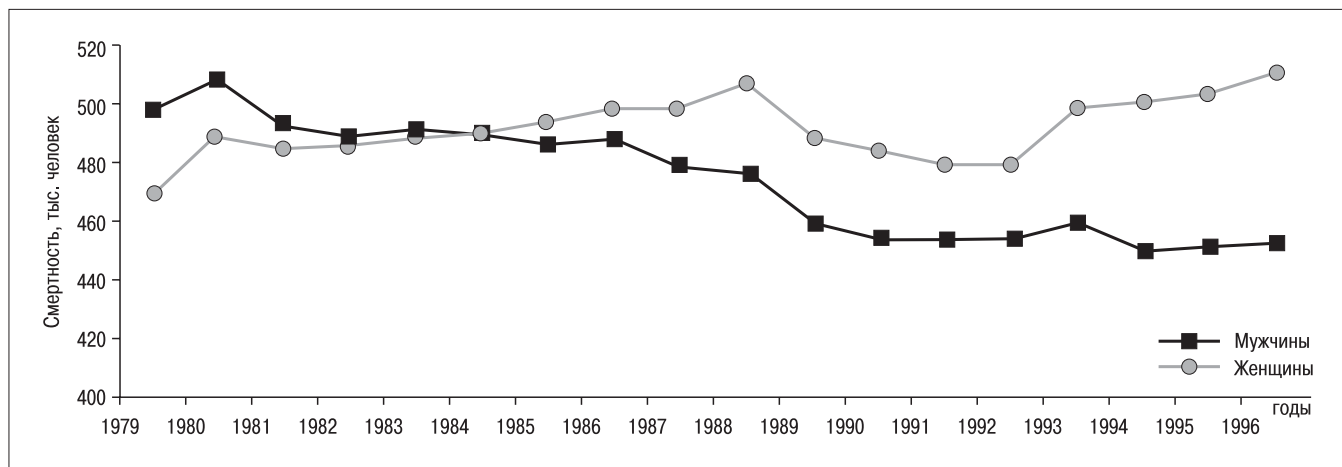


Рисунок 1. Динамика показателей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 1976–1996 гг. у мужчин и женщин (D.Bell, J.Narry, 2000) [6]

модифицируемые (пол, возраст, семейный анамнез) факторы риска ИМ.

Известны и специфические «женские» факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Например, в исследованиях P.Vandenbroucke и соавт. (1994) у женщин с гомозиготной мутацией фактора Лейдена, принимающих оральные контрацептивы риск развития ИМ в 30–40 раз выше, чем у женщин, не принимающих контрацептивы и не имеющих наследственной тромбофилии по фактору Лейдена [17]. В последние годы риск развития ИМ и применение оральных контрацептивов широко дискутируются в литературе. С.Tanis и соавт. (2001) выявили увеличение риска развития ИМ в 3–4 раза у женщин репродуктивного возраста при употреблении оральных контрацептивов, в сравнении с женщинами, не принимающими эстрогены. Однако эти данные относятся к приему эстрогенов в высоких дозах, которые в настоящее время практически не используются с целью контрацепции у женщин репродуктивного возраста [9].

У беременных женщин большое значение имеет сочетание различных факторов риска и соматической патологии. Этиологические факторы ИМ у беременных мало отличаются от таковых в популяции. Однако их влияние может быть усилено состоянием гиперкоагуляции, которое характеризует беременность. При беременности наиболее значимыми факторами риска многие авторы называют возраст, сопутствующую хроническую артериальную гипертензию, курение, ожирение и нарушение углеводного обмена [12–14, 18]. При этом гестационный диабет в меньшей степени является фактором риска, чем сахарный диабет, предшествовавший наступлению беременности [15].

По данным A.James и соавт. (2006), проанализировавших более 12 млн. родов за период с 2000 по 2002 г. в США, одним из ведущих факторов риска ИМ при беременности является возраст [13]. У пациенток 20–25 лет риск развития ИМ в 30 раз ниже, чем у женщин старше 40 лет, в группе которых его распространенность составляет более 30 случаев на 100 тыс. родов (рис. 3). По данным S.Ventura и соавт. (2001), за последние 20 лет количество беременных пациенток в возрасте старше 40 лет увеличилось в 2 раза. Эта тенденция сохраняется и в настоящее время [19].

H.Ladner и соавт. (2005) отмечают достаточно высокий риск развития инфаркта миокарда у беременных пациенток с антифосфолипидным синдромом (АФС), наследственными тромбофилиями (табл. 1) [15]. Известно, что эти состояния характеризуются нарушениями гемостаза, повышенной склонностью

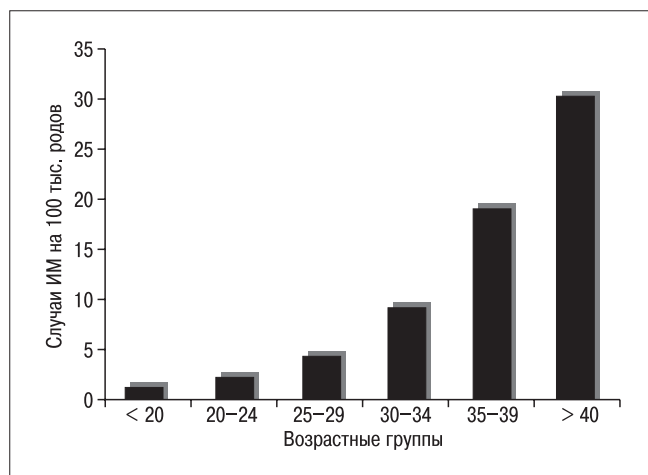


Рисунок 3. Распределение по возрасту пациенток с ИМ (A.James и соавт., 2006) [13]

Таблица 1

Факторы риска и их влияние на развитие ИМ у беременных (H.Ladner и соавт., 2005) [15]

Факторы риска	ОР (95% ДИ)	p
1. Артериальная гипертензия	11,7 (6,9–21,2)	<0,01
2. Тромбофилии (включая АФС и тромбозы в анамнезе)	22,3 (8,2–61,1)	<0,01
3. Анемия	2,0 (1,3–3,2)	<0,01
4. Сахарный диабет	3,2 (1,5–6,9)	<0,01
5. Ожирение	2,0 (0,8–4,9)	0,11
6. Мигрень	4,2 (1,0–17,1)	0,05
7. Употребление алкоголя	1,9 (0,8–4,3)	0,15
8. Курение	6,2 (4,1–9,5)	<0,01

**Примечание.**

ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал, АФС – антифосфолипидный синдром.

к развитию тромбозов. Наиболее частыми клиническими проявлениями тромбофилии и АФС являются тромбозы глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболии легочной артерии, реже инфаркты и инсульты. С другой стороны, наблюдающаяся во время нормальной беременности гиперкоагуляция в сочетании с генетически обусловленной предрасположенностью к тромбозам чаще приводит к таким тяжелым тромботическим осложнениям, как ИМ [20].

С риском развития ИМ связаны также и такие грозные осложнения беременности, как преэклампсия, эклампсия и HELLP-синдром. Преэклампсия – состояние, характеризующееся повышением сосудистого тонуса, коагулопатией, ишемией сосудов мозга, печени, почек, плаценты. Обнаружена прямая взаимосвязь между риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и тяжестью преэклампсии.

ламписии, и обратная взаимосвязь со сроком беременности, при котором развилась преэклампсия. Причина обнаруженной взаимосвязи требует дополнительного исследования. Вероятно, имеет значение развитие тяжелой преходящей дисфункции сосудистого эндотелия, которая является одним из этапов развития атеросклероза. Наличие повреждения эндотелия сосудов выявляется при преэклампсии со второй половины беременности и в течение не менее трех месяцев после родоразрешения [21].

Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО) в настоящее время недостаточно изучен. Мощное гормональное воздействие на организм женщины, осуществляемое в ходе реализации программы ЭКО, создает угрозу целого ряда осложнений, к числу которых относится, прежде всего, синдром гиперстимуляции яичников, проявляющийся широким спектром клинических симптомов: от легких биохимических изменений до гиперкоагуляции, с формированием тромбозов магистральных и периферических сосудов [22]. В литературе имеются сведения о формировании как венозных, так и артериальных тромбозов, в редких случаях возникновения инсультов и ИМ при ЭКО [23, 24].

### Клиника, диагностика и дифференциальная диагностика

ИМ при беременности имеет ряд особенностей и крайне сложна (табл. 2). У беременных достаточно часто ИМ протекает без болевого синдрома,

атипично. Следует помнить, что такие симптомы заболевания, как одышка, тахикардия, неприятные ощущения в области груди, могут наблюдаться при нормальном течении беременности, в результате проведения токолитической терапии β-адреномimetиками и сульфатом магния [12, 13].

Регистрация ЭКГ является необходимым и часто решающим элементом в распознавании острого ИМ, а также в определении его стадии, локализации, распространенности и глубины. По разным данным, при однократной записи ЭКГ диагноз острого ИМ устанавливается лишь в 51–65% случаев. В то же время у 37% пациенток, которым проведено кесарево сечение, на ЭКГ фиксируются изменения, подобные ишемическим [25].

В диагностике ИМ, кроме клинической картины, важную роль играют такие чувствительные и специфичные биомаркеры, как сердечные тропонины I и T, МВ-фракция креатинфосфокиназы (МВ КФК). Они имеют как высокую чувствительность, так и высокую специфичность в отношении повреждения миокарда, даже при микроскопическом очаге некроза миокарда. Однако у беременных МВ КФК не может использоваться при диагностике ИМ, так как может отмечаться ее повышение и при нормальной беременности, а также в родах и раннем послеродовом периоде [26]. Только определение тропонина является «золотым стандартом» диагностики ИМ, при беременности в том числе [27].

Следует помнить, что использование дополнительных диагностических методик, таких как коро-

Таблица 2

Особенности течения ИМ при беременности

Характеристики	Особенности
Локализация	Чаще всего поражается передняя и передне-латеральная стенка левого желудочка
Этиология	Атеросклеротическое поражение коронарных сосудов выявляется реже, чем в общей популяции
Распространенность	От 1 до 10 случаев на 100 тыс. родов
Смертность	0,35 на 100 тыс. родов
Факторы и осложнения беременности, ассоциированные с риском развития ИМ	Массивная инфузионная терапия, переливание крови, преэклампсия, эклампсия, гестационная артериальная гипертензия, инфекция в послеродовом периоде
Перинатальные исходы при ИМ у беременных женщин	У беременных женщин, перенесших ИМ, в 43% случаях наблюдались преждевременные роды. Рождение недоношенных детей отмечается в 40% случаев (рис. 3)
ЭКГ	Типичные изменения на ЭКГ регистрируются у 51–65% беременных с ИМ. Следует учесть, что изменения на ЭКГ, подобные ишемическим, выявляются у 37% пациенток, которым выполнено кесарево сечение
Биохимические маркеры	У беременных МВ фракция креатинфосфокиназы не используется при диагностике ИМ, так как может отмечаться ее повышение и при нормальной беременности, а также в родах и раннем послеродовом периоде

нарная ангиография и сцинтиграфия миокарда ограничено при беременности [16]. В настоящее время у беременных достаточно широко может использоваться эхокардиография сердца для определения зон гипо- и акинеза.

Дифференциальная диагностика ИМ у беременных проводится с теми же заболеваниями, что и в общей популяции (тромбоэмболией легочной артерии, расслаивающей аневризмой аорты, острым перикардитом, межреберной невралгией). Тем не менее есть свои особенности. ИМ при беременности может осложняться отеком легких, одной из главных причин смерти при данном заболевании. Однако при беременности существует много других факторов риска развития отека легких: преэклампсия, использование токолитической терапии, эмболия околоплодными водами, септический шок, массивная инфузионная терапия [28].

В то же время не следует забывать о юных первородящих, у которых причиной развития ИМ может быть редкое наследственное заболевание. В литературе описывается все больше случаев развития ИМ у детей, причиной служат как генетические аномалии, так и тяжелые соматические заболевания, такие как синдром Марфана, болезнь Кавасаки, аортоартериит Такаясу, аномалии развития коронарных артерий, семейная гиперхолестеринемия [29].

### Лечение ИМ во время беременности

В настоящее время существуют два подхода к выбору тактики лечения ИМ: консервативный метод и активная тактика с применением различных кардиохирургических технологий. При беременности вопрос безопасности тромболитической дискутируется до настоящего времени. Известно, что в экспериментах на животных стрептокиназа, тканевой активатор плазминогена не проникали через плаценту, однако проведение клинических исследований на людях, по понятным причинам, затруднительно. С другой стороны, во время беременности особенно опасны осложнения тромболитической терапии: спонтанные аборт, вагинальные кровотечения, маточные кровотечения, прежде-

временная отслойка плаценты, поэтому беременность и первая неделя после родов являются относительным противопоказанием к проведению тромболитической терапии. Кроме того, необходимо помнить о противопоказанном при беременности назначении ингибиторов АПФ, статинов и осторожном применении неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов. В остальном медикаментозная терапия при ИМ у беременных не отличается от стандартной.

Инвазивная тактика подразумевает проведение ранней коронарной ангиографии с последующей реваскуляризацией миокарда (операции аорто-коронарного шунтирования, коронарной ангиопластики). Кардиохирургические технологии используются в лечении инфаркта миокарда у беременных. Так, по данным A.James и соавт. (2006), коронарная ангиопластика (в том числе баллонная) проводилась в 23% случаев ИМ у беременных пациенток, в 15 – понадобилось проведение стентирования, в 6% случаев – операция аорто-коронарного шунтирования [13].

### ВЫВОДЫ

Таким образом, ИМ у беременных в настоящее время – достаточно редкая ситуация. Однако за последние годы распространенность ИМ у беременных выросла почти в 5 раз, что связано со значительным увеличением распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин. С каждым годом растет число курящих женщин репродуктивного возраста; увеличивается возраст женщин, планирующих беременность; они чаще страдают различной соматической патологией – хронической артериальной гипертензией, ожирением, сахарным диабетом. Диагностика и лечение ИМ при беременности вызывают определенные трудности в связи с атипичной клиникой, сложностями в интерпретации результатов определения биохимических маркеров, электрокардиографических критериев. Имеется целый ряд ограничений в лечебной тактике при ИМ у беременных. Можно полагать, что тенденция к росту заболеваемости ИМ у беременных сохранится в ближайшем будущем.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Вилкинсон Л.Б., Уоринг С.В., Кокрофт Д.Р. Артериальная гипертония. Будапешт, Elsevier Science Ltd 2003; 250.
2. Ткачева О.Н., Барабашкина А.В. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и фармакотерапии артериальной гипертонии у беременных. М., Пагри, 2006; 140.
3. Reese EA. Perspectives on obesity, pregnancy and birth outcomes in the United States: the scope of the problem. Am J Obstet Gynecol 2008; 198(1): 23–7.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. М., Универсум Паблишинг, 2003; 455.

5. Martin J.A., Hamilton B.E., Sutton P.D., et al. Births: final data for 2004. *Natl Vital Stat Rep* 2006; 55(1): 1–101.
6. Bell D., Nappi J. Myocardial infarction in women: a critical appraisal of gender differences in outcomes. *Pharmacotherapy* 2000; 20(9): 1034–44.
7. Национальные клинические рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов. М., Силиция-Полиграф, 2008; 512.
8. Vaccarino V., Berkman L.F., Krumholz H.M. Long-term outcome of myocardial infarction in women and men: a population perspective. *Am J Epidemiol* 2000; 152(10): 965–73.
9. Tanis B.C., van den Bosch M.A., Kemmeren J.M., et al. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 345: 1787–93.
10. Petitti D., Sidney S., Quesenberry C., Bernstein A. Incidence of stroke and myocardial infarction in women of reproductive age. *Stroke* 1997; 28(2): 280–3.
11. Katz H. About the sudden natural death in pregnancy during delivery and the puerperium. *Archiv Fur Gynaekologie* 1922; 115: 283–312.
12. Badui E., Enciso R. Acute myocardial infarction during pregnancy and puerperium: a review. *Angiology* 1996; 47: 739–56.
13. James A., Jamison M., Biswas M., et al. Acute myocardial infarction in pregnancy: a United States population-based study. *Circulation* 2006; 113: 1564–71.
14. Hankins G.D., Wendel G.D., Leveno K.J., Stoneham J. Myocardial infarction during pregnancy: a review. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 139–46.
15. Ladner H., Danielsen B., Gilbert W. Acute myocardial infarction in pregnancy and the puerperium: a population-based study. *Obstet Gynecol* 2005; 105(3): 480–4.
16. Roth A., Elkayam U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 171–80.
17. Vandembroucke J.P., Koster T., Briet E., et al. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994; 344(8935): 1453–7.
18. Sattar N., Greer I.A. Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening? *BMJ* 2002; 325(7356): 157–60.
19. Ventura S., Mosher W., Curtin S., et al. Trends in pregnancy rates for the United States, 1976–97: an update. *Natl Vital Stat Rep* 2001; 49: 1–10.
20. Härtel D., Sorges E., Carlsson J., et al. Myocardial infarction and thromboembolism during pregnancy. *Herz* 2003; 28(3): 175–84.
21. Bellamy L., Casas J.P., Hingorani A.D., Williams D.J. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 335(7627): 974.
22. Belaen B., Geerinckx K., Vergauwe P., Thys J. Internal jugular vein thrombosis after ovarian stimulation. *Hum Reprod* 2001; 16: 510–2.
23. Akdemir R., Uyan C., Emiroglu Y. Acute myocardial infarction secondary thrombosis associated with ovarian hyperstimulation syndrome. *Int J Cardiol* 2002; 83(2): 187–9.
24. Elford K., Leader A., Wee R., Stys P.K. Stroke in ovarian hyperstimulation syndrome in early pregnancy treated with intra-arterial rt-PA. *Neurology* 2002; 59(8): 1270–2.
25. Palmer C.M., Norris M.C., Giudici M.C., et al. Incidence of electrocardiographic changes during cesarean delivery under regional anesthesia. *Anesth Analg* 1990; 70(1): 36–43.
26. Leiserowitz G., Evans A., Samuels S., et al. Creatine kinase and its MB isoenzyme in the third trimester and the peripartum period. *J Reprod Med* 1992; 37(11): 910–6.
27. Shivers S., Wians S., Keffer H., Ramin S. Maternal cardiac troponin I levels during normal labor and delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(1): 122–7.
28. Sciscione A., Ivester T., Largoza M., et al. Acute pulmonary edema in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003; 101(3): 511–5.
29. Li X.H., Xiao F., Li Y. et al. Treatment of a case of Kawasaki's disease complicated with myocardial infarction. *Beijing Da Xue Xue Bao* 2007; 39(4): 381–4.

# ФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

## РЕЗЮМЕ

В обзоре проведен анализ результатов исследований, направленных на изучение функционального состояния щитовидной железы у беременных как в норме, так и при гипо- и гипертиреозах. Показано, что в ходе беременности происходят значительные изменения функции щитовидной железы, что в обычных условиях способствует ее благополучному течению. Напротив, заболевания щитовидной железы не только вызывают нарушения менструального цикла, приводя, таким образом, к снижению фертильности, но повышают риск невынашивания беременности и патологии развития плода. Профилактика подобных исходов беременности должна базироваться на скрининговых мероприятиях, позволяющих диагностировать не только клинически выраженную дисфункцию щитовидной железы, но и ее субклинические формы. Такой подход позволит своевременно проводить лечение дисфункции и, в конечном счете, повысить эффективность восстановления репродуктивной функции женщин.

**Ключевые слова:** беременность, щитовидная железа, гипотиреоз, гипертиреоз.

## ABSTRACT

The analysis of results of trials, studying functional state of thyroid gland in healthy pregnant women and in patients with hypo- and hyperthyroidism is presented in this review. It was proved that important changing in thyroid gland functioning take its place at the time of pregnancy, favoring its course in healthy women. Diseases of thyroid gland cause disorders of menstrual cycle, that decreases fertility, and increase the risk of miscarriage and pathology of development of fetus. Prophylaxis of such outcomes must be based on screening measures, which allow diagnosing not only clinically apparent dysfunction of thyroid gland but its subclinical types. Such approach can provide timely treatment of dysfunction and, finally, to increase efficacy of recovery of women's reproductive function.

**Key words:** pregnancy, thyroid gland, hypothyroidism, hyperthyroidism.

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

**Р**епродуктивная система женщины представляет собой сбалансированную систему структурных и функциональных элементов. Нарушение деятельности одних элементов эндокринной системы может оказать влияние на функционирование других и быть причиной возникновения в них патологических изменений. Болезни щитовидной железы являются самой частой эндокринной патологией. Такие заболевания, как эутиреоидный зоб, гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса), у женщин встречаются в 4–5 раз чаще, чем у мужчин, а их течение у женщин отличают ранняя манифестация и высокая частота осложнений.

На связь репродуктивной системы женщины с функцией щитовидной железы указывают сдвиги в ее функциональной активности, происходящие в период полового созревания, на протяжении менструального цикла, во время беременности, после аборта и в климактерический период. В свою очередь, известно, что дисфункция щитовидной железы сопровождается нарушением гормональной регуляции менструального цикла и овуляции и, соответственно, может являться причиной бесплодия [1]. По данным ряда авторов, нарушение тиреоидной функции отмечается у 3–5% субфертильных женщин [2–4].

Собственно гормональные изменения и связанные с беременностью изменения метаболического статуса способны приводить к перестройке функционального состояния щитовидной железы [5]. Причем в разные сроки беременности характер функционирования тиреоидной системы может меняться весьма существенно. Среди показателей, отражающих состояние щитовидной железы, следует выделить такие, как уровень тиреоидных гормонов (общие и свободные фракции  $T_3$  и  $T_4$ ), тиреотропного гормона (ТТГ), тиролиберина (ТРГ), тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ), тироглобулина, активность дейодиназ I–III типа. Уровень общей фракции тиреоидных гормонов при беременности находится в прямой зависимости от

концентрации ТСГ, который определяет две трети тироксинсвязывающей способности сыворотки крови (одна треть приходится на альбумин и транскретин) [6]. При этом известно, что во время беременности уровень ТСГ увеличивается значительно, главным образом, в ходе ее I триместра (рис. 1) [7]. Это увеличение может быть результатом комбинации нескольких факторов. В частности, речь может идти об увеличении синтеза данного белка [7], увеличении периода его полувыведения, а также повышении аффинности связывания ТСГ с  $T_4$  [8]. Указанные эффекты обусловлены, главным образом, влиянием эстрогенов, повышение концентрации которых, как известно, отмечается уже с первых недель гестации. Как следствие в период с 6 по 12 недели беременности происходит заметное увеличение концентрации связанного  $T_4$  и  $T_3$ , причем концентрация последнего нарастает более значительно [9]. После 20 недели беременности концентрации тиреоидных гормонов выходят на плато, оставаясь на таком уровне вплоть до родоразрешения.

Учитывая, что аффинность ТСГ к  $T_4$  почти в 20 раз выше, нежели чем к  $T_3$ , изменения концентрации ТСГ в большей степени определяет изменение именно концентрации тироксина. При этом речь идет, главным образом, о связанной фракции данного гормона. Изменение уровня его свободной фракции ( $fT_4$  или  $fT_4$ ) не столь однозначны. Так, некоторые авторы полагают, что концентрация гормона в ходе гестации увеличивается. Другие, напротив, указывают на снижение его уровня. Причины, лежащие в основе разногласий, могут носить методологический характер. В частности, возможно неправильное определение концентрации  $fT_4$  при использовании диагностических тестов первого поколения [10, 11]. Учитывая, что доля  $fT_4$  составляет около 0,04% общего количества данного гормона, любые погрешности его определения могут привести к серьезным ошибкам. Инте-

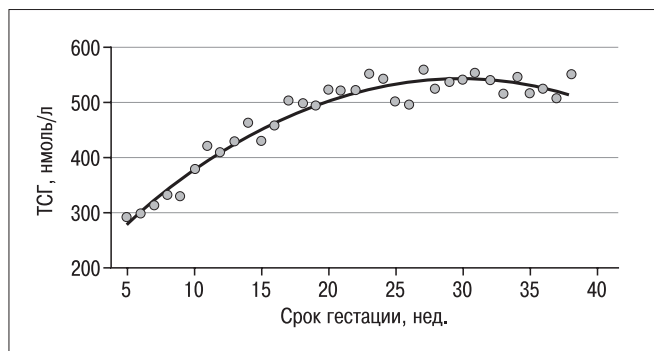


Рисунок 1. Изменение концентрации ТСГ в ходе беременности [7]

ресны в этом смысле результаты исследования E.Roti и соавт., показавшие большую вариабельность значений  $fT_4$ , определяемых при использовании различных коммерческих диагностикомов [12]. Вместе с тем указанное исследование, как и ряд других, анализировавших изменение уровня тиреоидных гормонов в ходе гестации, показало, что средняя концентрация  $fT_4$  и  $fT_3$  у беременных на 10–15% ниже таковой у небеременных женщин. Хотя у значительной части беременных уровень указанных гормонов может оставаться в пределах границ референсных значений [13, 14]. Подобные наблюдения позволяют предполагать, что в целом здоровые беременные женщины сохраняют в ходе гестации эутиреоидный статус. Механизмы, определяющие снижение, в части случаев концентрации  $fT_4$  не совсем ясны. Не исключено, что речь может идти о последствиях увеличения концентрации ТСГ, реализации механизма обратной связи, связанного с изменением уровня эстрогенов, хорионического гонадотропина, ТТГ. Причем, как видно из представленных ниже данных, изменение концентрации  $fT_4$  может зависеть и от сроков беременности. Если в первые недели возможно увеличение данного показателя в связи с пиковым увеличением концентрации хорионического гонадотропина и снижением уровня ТТГ (рис. 2–4), то во второй половине беременности можно ожидать его снижение [7].

Необходимо отметить, что нарастание уровня ТТГ происходит обычно в рамках нормативных значений (< 4 мЕд/л). Подобная динамика наблюдается более чем у 80% беременных. Однако в 20% случаев уровень ТТГ может транзиторно снижаться (< 0,2 мЕд/л), при этом у каждой десятой такой

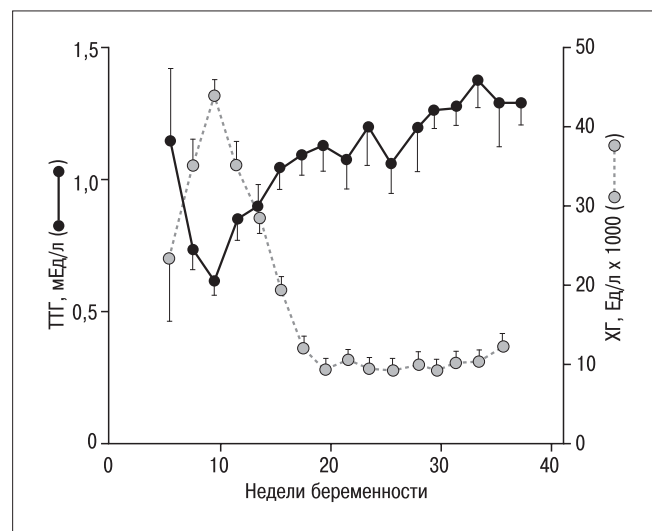
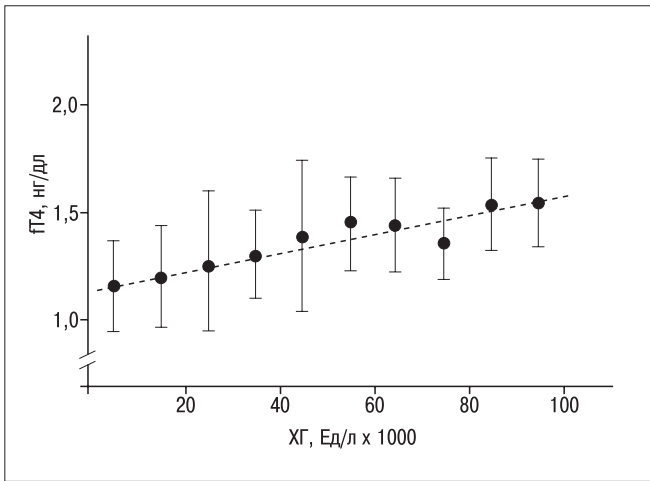
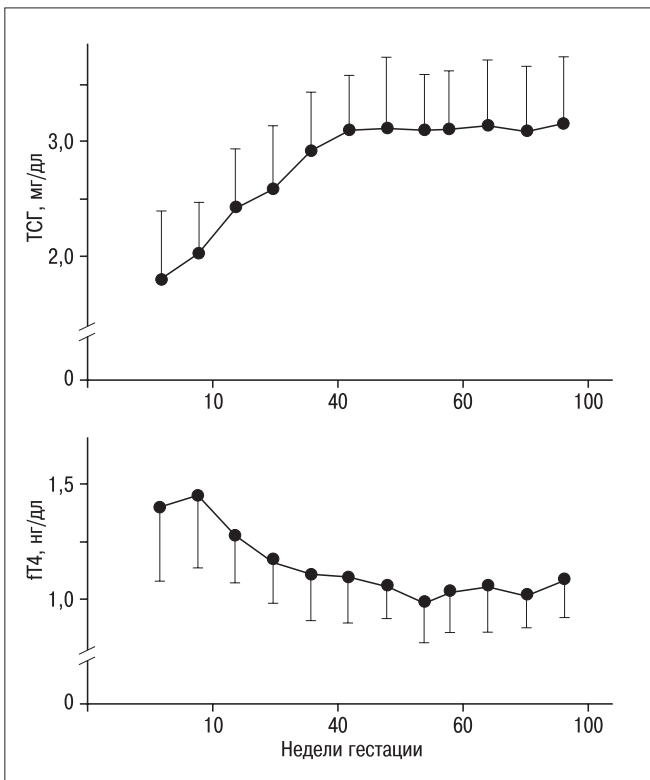


Рисунок 2. Изменение концентрации хорионического гонадотропина (ХГ) и ТТГ в ходе гестации [7]





**Рисунок 3. Связь концентрации  $fT_4$  со значениями хорионического гонадотропина (ХГ), зарегистрированными в первую половину беременности [7]**



**Рисунок 4. Корреляция значений ТСГ и  $fT_4$  в различные сроки беременности [7]**

женщины отмечают субнормальные значения ТТГ, т.е. у 1–2% всех беременных уровень  $fT_4$  может превышать нормативные значения, способствуя развитию синдрома транзиторного тиреотоксикоза в I триместре беременности, который часто ассоциируется с неукротимой рвотой.

Уровень  $fT_4$  во время беременности зависит и от насыщения организма женщины йодом. Так, снижение концентрации  $fT_4$  в случае йододефицита может составлять до 30% и более [15–17].

По данным D.Glinoer и соавт., в популяции с недостаточным потреблением йода около трети беременных женщин имеют уровень  $fT_4$  на уровне нижней границы нормы и ниже [15]. Интересно, что примерно у 80% беременных женщин уровень  $fT_4$  в ходе гестации так и остается предельно низким. И, напротив, у 90% беременных с высоким уровнем  $fT_4$  в I триместре беременности высокая концентрация гормона сохраняется и в дальнейшем [18]. Подобные наблюдения указывают на значимость коррекции потребляемого йода уже с первых недель беременности, что позволит, в свою очередь, предупредить избыточное увеличение концентрации ТТГ и последующее развитие гипотиреоза [16, 19, 20]. Увеличение потребления йода, по данным К.Pedersen и соавт. и D.Glinoer и соавт., способствует развитию беременности при уровне ТТГ на половину ниже того, что наблюдается при дефиците йода [16, 21].

В числе механизмов, определяющих изменение концентрации свободной фракции  $T_4$  в крови беременной женщины, выступает дейодирование данного гормона соответствующими дейодиназами (I–III) [22]. По всей видимости, именно дейодиназа III типа, большие количества которой обнаруживаются в плаценте, является главным участником метаболизма  $T_4$  как в организме беременной женщины, так и в организме плода [12, 14].

Таким образом, изменение функции щитовидной железы в ходе беременности необходимо рассматривать комплексно, как баланс между потребностью в тиреоидных гормонах и доступностью достаточного количества йода. В первый триместр беременности коррекция функционального состояния тиреоидной системы происходит на фоне заметного увеличения концентрации хорионического гонадотропина, эстрогенов, ТСГ. Следствием этого являются транзиторное, выраженное в различной степени, снижение уровня ТТГ и увеличение концентрации свободной фракции  $T_4$ . Причем в этой ситуации хорионический гонадотропин играет двойную роль. С одной стороны, данный гормон через увеличение ТСГ способствует снижению  $fT_4$ , а с другой — стимулирует его продукцию за счет структурной и, соответственно, функциональной гомологии с ТТГ. Важным компонентом влияния щитовидной железы на течение беременности является интенсивность периферического метаболизма тиреоидных гормонов, главным образом, в плаценте.

Важность изучения тиреоидного статуса определяется характером влияния его изменений на наступление, течение и исходы беременности, а

также развитие ребенка. Ключевым фактором, который определяет распространенность и нозологическую структуру заболеваний щитовидной железы в популяции, является уровень потребления йода. Наибольшие проблемы связаны с дефицитом этого микроэлемента. В России преобладает легкий и умеренный дефицит йода. Примерно две трети населения страны проживают на территориях с недостатком йода в воздухе, продуктах питания и почве. В соответствии с рекомендациями ВОЗ, минимальная физиологическая потребность взрослого в йоде составляет 150 мкг/сут, а беременных и кормящих женщин — 200 мкг/сут. Реальное же потребление йода жителями России существенно ниже, что создает угрозу для здоровья населения и, особенно, для женщин репродуктивного возраста.

Наряду с экзогенными причинами дефицит йода могут провоцировать и эндогенные факторы. Известно, что 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 щитовидной железы у женщины.

Следствием указанных процессов являются развитие или актуализация ранее имевшегося гипотиреоза, и как результат, повышение риска не только женского бесплодия, но и нарушения нормального течения беременности. Надо сказать, что в общей когорте беременных доля женщин с уровнем ТТГ ниже нормы встречается не так часто. Так, по результатам R.Klein и соавт., проанализировавших данные 2 тыс. женщин, находящихся на 15–18 неделе беременности, было установлено, что низкие значения ТТГ ( $< 6$  мЕ/л) были обнаружены в 2,5% случаев. Из них только в каждом десятом случае речь шла о клинически манифестированном гипотиреозе [23]. Аналогичный результат (2,2%) был получен D.Glinoe и соавт. [21].

Еще одной важной причиной развития гипотиреоза является аутоиммунный тиреоидит — органоспецифическое аутоиммунное заболевание щитовидной железы, связанное с постепенным разрушением ткани щитовидной железы в ходе ее иммунного воспаления. По данным D.Glinoe и соавт., антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) как лабораторные маркеры аутоиммунного тиреоидита определялись лишь у 40% беременных с гипотиреозом [21]. В остальных случаях причины гипотиреоза исследователями установлены не были, хотя у каждой четвертой женщины с гипотиреозом и нормальным уровнем антител диагностировалась гипотрофия щитовидной железы (объем  $< 7$  мл).

Необходимо отметить, что риск развития гипотиреоза во время беременности у эутиреоидных женщин с высоким титром АТ-ТПО или антител к тиреоидному глобулину (АТ-ТГ) заметно выше такового у женщин с отсутствием антител к компонентам щитовидной железы [18]. При этом тиреоидные антитела определяются у 5% беременных женщин без признаков заболевания щитовидной железы в анамнезе, а также при нормальных значениях ТТГ и  $fT_4$  [24]. Проспективное изучение указанных параметров показало, что, несмотря на снижение в ходе беременности титра тиреоидных антител, функциональное состояние щитовидной железы у таких женщин характеризовалось тенденцией к развитию гипотиреоза уже с I триместра беременности. Причем признаки гипотиреоза после родов (ТТГ  $> 3$  мЕ/л) определялись у 40% женщин, почти в каждом втором таком случае уровень ТТГ превышал 4 мЕ/л [24]. У женщин с тиреоидными антителами после родов отмечаются и сравнительно низкие ( $\sim 30\%$ ) концентрации  $T_4$ , что также свидетельствует о снижении функционального резерва щитовидной железы [25–27]. Помимо развития гипотиреоза, тиреоидные антитела ассоциированы с неблагоприятным исходом беременности после ЭКО, а также с фактом спонтанного прерывания беременности, главным образом, в I триместр ее развития [18, 28, 29]. В то же время, по мнению некоторых авторов, наличие антител к щитовидной железе, обнаруженных до беременности, не связано с риском выкидыша у женщин без невынашивания в анамнезе и не влияет на возможность наступления у них беременности [30]. Не исключено, что высокая частота невынашивания связана с относительно старшим возрастом женщин, у которых был обнаружен высокий титр тиреоидных антител или активацией иммунной системы в результате иных причин, не связанных с функцией щитовидной железы [31].

В целом, несмотря на большое количество гипотез о возможной связи носительства антител к щитовидной железе, нарушения фертильности и невынашивания беременности, однозначные данные об этом до настоящего времени не получены. Скрининг на тиреоидные антитела может стать ценным диагностическим методом выявления аутоиммунной патологии в репродуктивной системе, риска низкой эффективности лечения в программах вспомогательных репродуктивных технологий, особенно у пациенток с идиопатическим бесплодием или эндометриозом.

Еще одной причиной гипертиреоза у женщин репродуктивного возраста является диффузный

токсический зоб (болезнь Грейвса) (0,5–2 случая на 1 000 беременных женщин) [32]. Болезнь Грейвса — это системное аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецептору тиреотропного гормона. Клинические проявления тиреотоксикоза включают расстройства функций сердечно-сосудистой, пищеварительной, центральной и нервной систем, катаболический синдром, эктодермальные и эндокринные нарушения. Выделяют субклинический, манифестный и осложненный тиреотоксикоз. Первый диагностируют на основании результатов гормонального исследования при стертой клинической картине: снижение в крови концентрации ТТГ при норме тиреоидных гормонов ( $fT_3$  и  $T_4$ ). Манифестная форма тиреотоксикоза характеризуется развернутой клинической картиной заболевания. При гормональном исследовании определяют сниженный или полностью подавленный уровень ТТГ в крови и повышенный уровень  $fT_3$  и  $T_4$ . Осложненный тиреотоксикоз диагностируют при наличии тех или иных осложнений (мерцательной аритмии, сердечной недостаточности, тиреоидной относительной надпочечниковой недостаточности, дистрофических изменений паренхиматозных органов, психоза, выраженного дефицита массы тела).

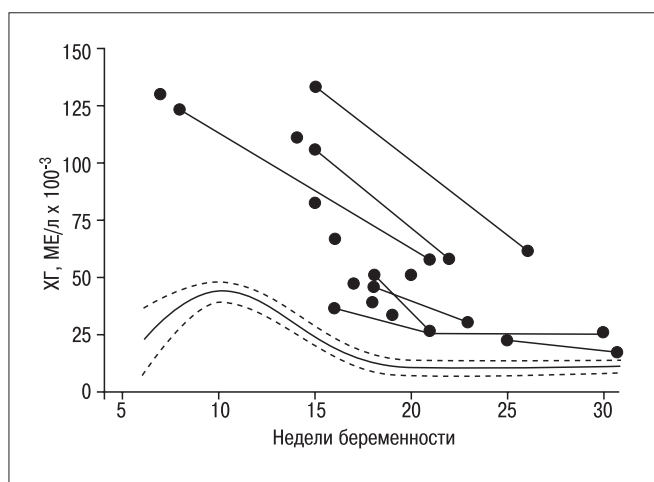
Следует помнить о том, что болезнь Грейвса, как правило, наблюдается у молодых женщин репродуктивного возраста, которые в дальнейшем могут планировать беременность. В связи с этим проведение лечения, которое имеет непредсказуемый результат (субтотальная резекция), несет риск того, что нарушение функции щитовидной железы манифестирует именно во время беременности. После же удаления всей щитовидной железы женщина сразу начинает получать полную заместительную дозу L-тироксина и в ближайшие сроки может планировать беременность.

Принято считать, что при тиреотоксикозе снижение фертильности происходит в меньшей степени, чем при гипотиреозе, а частота нарушений менструального цикла у женщин с гиперфункцией щитовидной железы несколько преувеличена, однако однозначных данных по этому вопросу не существует [33]. Чрезмерная продукция тиреоидных гормонов у женщин может сопровождаться гипоменореей, полименореей, возможны олигоменорея и аменорея, реже наблюдают ациклические маточные кровотечения. При регулярных менструациях у части женщин с гиперфункцией щитовидной железы отмечают недостаточность лютеиновой фазы, возможно развитие ановуляции. У гипертиреоидных женщин уровень эстрогенов в плазме может в

2–3 раза превышать их уровень у здоровых женщин во все фазы менструального цикла. Содержание лютеинизирующего гормона (ЛГ) как в фолликулиновую, так и в лютеиновую фазу менструального цикла также оказывается в 2–3 раза выше, чем у эутиреоидных женщин. При тиреотоксикозе пик ЛГ у женщин со скудными, но регулярными менструациями, может быть слегка понижен, при аменорее — вообще отсутствовать. При тиреотоксикозе у женщин, по-видимому, возрастает вклад тестостерона и андростендиона в продукцию эстрогенов. Существует такая точка зрения, что при тиреотоксикозе избыток тиреоидных гормонов приводит к повышению не только концентрации ЛГ, но и фолликулостимулирующего гормона, что связано с гиперчувствительностью гонадотрофов гипофиза к гонадолиберину. Длительная гиперэстрогения при недостатке прогестерона у женщин с гиперфункцией щитовидной железы закономерно приводит к увеличению частоты гиперпролиферативных процессов в органах-мишенях и в первую очередь в эндометрии, что клинически может проявляться гиперполименореей. Несмотря на выявление всех этих изменений, точный механизм гипотили аменореи при гипертиреозе остается неясным.

Диагностика болезни Грейвса является важной составляющей ведения беременности. Уже давно отмечено, что мягкое и даже умеренно тяжелое течение данного состояния может быть завуалировано гиперметаболическим статусом нормальной беременности [34]. При этом своевременная диагностика тиреотоксикоза позволит провести раннее лечение и снизить частоту таких осложнений, как спонтанное прерывание беременности, преждевременные роды, нарушение развития плода [35–37]. Особое внимание следует уделять диагностике неаутоиммунного транзиторного тиреотоксикоза, выявляемого у 2–3% беременных женщин [21]. В отличие от женщин с болезнью Грейвса в данном случае в сыворотке крови не определяются антитела к рецептору ТТГ. Гипертиреоз беременных чаще всего является транзиторным состоянием, связанным с лавинообразным увеличением в I триместре беременности концентрации хорионического гонадотропина, обладающего тиреотропной активностью (рис. 5) [38–40]. Клиническое значение данного синдрома часто недооценивается, хотя определено показано, что частота транзиторного гипертиреоза в практике ведения беременных женщин встречается почти в 10 раз выше показателя встречаемости болезни Грейвса в популяции [21].

Таким образом, щитовидная железа играет чрезвычайно важную роль в физиологии репро-



**Рисунок 5. Хорионический гонадотропин (ХГ) у женщин с транзиторным гипертиреозом [21]**

дукции. Заболевания щитовидной железы, сопровождающиеся тиреодной дисфункцией, могут вызывать нарушения менструального цикла, приводить к снижению фертильности, невынашиванию беременности и патологии развития плода. Скрининг с целью выявления нарушений функции щитовидной железы (оценка уровня ключевых гормонов, титра антител) показан всем женщинам репродуктивного возраста еще на этапе планирования беременности. Коррекцию нарушений репродуктивной функции у женщин с выявленной патологией щитовидной железы следует начинать с лечения основного заболевания. Это позволяет повысить эффективность восстановления репродуктивной функции и сократить сроки обследования и лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Akande E.O. Plasma estrogens in euthyroid and thyrotoxic women. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 122(7): 880–6.
2. Laufer M.R., Floor A.E., Parsons K.E., et al. Evaluation of hormonal testing in the screening for in vitro fertilization (IVF) of women with tubal factor infertility. *J Assist Reprod Genet* 1995; 12(2): 93–6.
3. Shalev E., Eliyahu S., Ziv M., Ben-Ami M. Routine thyroid function tests in infertile women: are they necessary? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1994; 171: 1191–2.
4. Stratford G.A., Barth J.H., Rutherford A.J., Balen A.H. Value of thyroid function tests in routine screening of women investigated for infertility. *Hum Fertil (Cambs)* 2000; 3: 203–6.
5. Burrow G. Thyroid function and hyperfunction during gestation. *Endocr Rev* 1993, 14: 194.
6. Robbins J. Thyroxine transport and the free hormone hypothesis. *Endocrinology* 1992; 131: 546–7.
7. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997; 18(3): 404–33.
8. Ain K.B., Mori Y., Refetoff S. Reduced clearance rate of thyroxine-binding globulin (TBG) with increased sialylation: a mechanism for estrogen-induced elevation of serum TBG concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 689–96.
9. Hotelling D.R., Sherwood L.M. The effects of pregnancy on circulating triiodothyronine. *J Clin Endocrinol* 1971; 33: 783–6.
10. Wilke T.J. Five kits estimating free thyroxin concentration in serum evaluated, and correlated with other indices to thyroid status. *Clin Chem* 1982; 28: 2051–6.
11. Deam D., Goodwin M., Ratnaik S. Comparison of four methods for free thyroxin. *Clin Chem* 1991; 37: 569–74.
12. Roti E., Gardini E., Minelli R., et al. Thyroid function evaluation by different commercially available free thyroid hormone measurement kits in term pregnant women and their newborns. *J Endocrinol Invest* 1991; 14: 1–9.
13. Ball R., Freedman D.B., Holmes J.C., et al. Low-normal concentrations of free thyroxin in serum in late pregnancy: physiological fact, not technical artefact. *Clin Chem* 1989; 35: 1891–6.
14. Burrow G.N., Fisher D.A., Larsen P.R. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994; 331: 1072–8.
15. Glinoe D., De Nayer P., Bourdoux P., et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 276–87.
16. Pedersen K.M., Laurberg P., Iversen E., et al. Amelioration of some pregnancy-associated variations in thyroid function induced by iodine supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1078–83.
17. Vermiglio F., Lo Presti V.P., Scaffidi Argentina G., et al. Maternal hypothyroxinemia during the first half of gestation in an iodine deficient area with endemic cretinism and related disorders. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 42: 409–15.
18. Glinoe D., Fernandez-Soto M.L., Bourdoux P., et al. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 421–7.
19. Thilly C., Vanderpas J.B., Bebe N., et al. Iodine deficiency, other trace elements and goitrogenic factors in the etiopathogeny of iodine deficient disorders. *Biol Trace Elem Res* 1992; 32: 229–43.

20. Silva J.E., Silva S. Interrelationships among serum thyroxine, triiodothyronine, reverse triiodothyronine, and thyroid-stimulating hormone in iodine-deficient pregnant women and their offspring: effects of iodine supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 671–7.
21. Glinoe D., De Nayer P., Delange F., et al. A randomized trial for the treatment of mild iodine deficiency during pregnancy: maternal and neonatal effects. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 258–69.
22. Larsen P.R., Silva J.E., Kaplan M.M. Relationships between circulating and intracellular thyroid hormones: physiological and clinical implications. *Endocr Rev* 1981; 2: 87–102.
23. Klein R.Z., Haddow J.E., Faix J.D., Brown R.S., Hermos R.J., Pulkkinen A., Mitchell M.L. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 35: 41–6.
24. Glinoe D., Rihai 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.
25. Gordin A., Saarinen P., Pelkonen R., Lamberg P.A. Serum thyrotrophin and the response to thyrotrophin releasing hormone in symptomless autoimmune thyroiditis and in borderline and overt hypothyroidism. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1974; 75: 274–85.
26. Ferrari C., Paracchi A., Parisio E., et al. Serum free thyroid hormones in different degrees of hypothyroidism and euthyroid autoimmune thyroiditis. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1987; 114: 559–64.
27. Deboel S., Bonnyns M., Jonckheer M., et al. Thyroid hormone reserve in asymptomatic autoimmune thyroiditis. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1987; 114: 336–9.
28. Stagnaro-Green A., Roman H., Cobin H., et al. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *JAMA* 1990; 264: 1422–5.
29. Lejeune B., Grun J.P., De Nayer P., et al. Antithyroid antibodies underlying thyroid abnormalities and miscarriage or pregnancy-induced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 669–72.
30. Bussen S., Steck T. Thyroid autoantibodies in euthyroid nonpregnant and pregnant women with recurrent abortions. *Hum Reprod* 1995; 10: 2938–40.
31. Bakimer R., Cohen J.R., Shoenfeld Y. What really happens to fecundity in autoimmune diseases? *Immunol Allergy Clin North Am* 1994; 14: 701–23.
32. Lazarus J.H., Othman S. Thyroid disease in relation to pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 34: 91–8.
33. Krassas G.E., Perros P. Reproductive function in patients with thyroid diseases. *Hot Thyroidology* 2002. Доступно на [www.hotthyroidology.com/ editorial\\_83.html](http://www.hotthyroidology.com/editorial_83.html).
34. Innerfield R., Hollander C.S. Thyroidal complications of pregnancy. *Med Clin North Am* 1977; 61: 67–87.
35. Drury M.I. Hyperthyroidism and pregnancy. *J R Soc Med* 1986; 79: 317–8.
36. Messer P.M., Hauffa B.P., Olbricht T., et al. Antithyroid drug treatment of Graves' disease in pregnancy: long-term effects on somatic growth, intellectual development and thyroid function of the offspring. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1990; 123: 311–6.
37. Kriplan A., Buckshee K., Bhargava V.L., et al. Maternal and perinatal outcome in thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol* 1994; 54: 159–63.
38. Kraim Z., Sadeh O., Nisula B. Human chorionic gonadotropin stimulates thyroid hormone secretion, iodide uptake, organification, and adenosine 39,59-monophosphate formation in cultured human thyrocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 595–9.
39. Kimura M., Amino N., Tamaki H., et al. Gestational thyrotoxicosis and hyperemesis gravidarum: possible role of hCG with higher stimulating activity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 38: 345–50.
40. Tsuruta E., Tada H., Tamaki H., et al. Pathogenic role of asialo human chorionic gonadotropin in gestational thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 350–5.

## ПЕРВИЧНАЯ ХРОНИЧЕСКАЯ ЕЖЕДНЕВНАЯ ГОЛОВНАЯ БОЛЬ У ЖЕНЩИН

### РЕЗЮМЕ

В статье проанализированы особенности развития, течения и лечения хронической ежедневной головной боли у женщин (ХЕГБ). Отмечена необходимость тщательного наблюдения за больными с первичной головной болью с целью установления периода ее трансформации в ХЕГБ. Анализируется значимость субдепрессивных расстройств, описаны критерии их диагностики. Представлены основные принципы фармакологической коррекции ХЭГБ. Показано, что применение антидепрессантов при ХЕГБ помогает не только эффективно лечить основное заболевание, но и прекратить злоупотребление лекарственными препаратами, нормализовать психический статус и сон, что способствует значительному повышению качества жизни пациентов.

**Ключевые слова:** женщины, хроническая головная боль, лечение.

### АБСТРАКТ

The peculiarities of development, clinical course and treatment of chronic daily headaches (CDH) in women are analyzed in this article. Close follow-up of patients with primary headache is necessary for the purpose of detection of period of its transformation to the CDH. Significance of subdepressive disorders is analyzed, and criteria of its diagnosis are described. Main principles of pharmacological correction of CDH are presented. Author shows that treatment with antidepressants in patients with CDH can not only effectively treat fundamental disease, but to stop medicaments abuse, to normalize psychical status and sleep, that greatly increase the quality of life of patients.

**Key words:** women, chronic headache, treatment.

**Т.Г. Вознесенская**

Московская  
медицинская академия  
им. И.М. Сеченова



Для  
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

**Вознесенская**

**Татьяна Граниевна,**  
д.м.н., профессор,  
главный научный  
сотрудник отдела  
неврологии  
и клинической  
нейрофизиологии ММА  
им. И.М. Сеченова

**Адрес:** 119992 Москва,  
ул. Россолимо, д. 11,  
стр. 1

**Х**роническая ежедневная головная боль (ХЕГБ) – группа головных болей, объединяющей чертой которых является частота их возникновения – более 15 раз в месяц [1]. ХЕГБ может сформироваться в любом возрасте, причем у женщин независимо от возраста встречается в два раза чаще, чем у мужчин. ХЕГБ разделяют на первичные и вторичные, или симптоматические головные боли. Несмотря на то, что симптоматические ХЕГБ встречаются весьма редко, именно эти головные боли следует исключать в первую очередь, так как они могут быть проявлением серьезного неврологического или соматического заболевания. Существует целый рядстораживающих признаков, которые позволяют заподозрить вторичный характер ХЕГБ [2]:

- внезапное начало с достижением пика интенсивности головной боли за минуты;
- изменение привычных для пациента черт головной боли и приобретение новых симптомов;
- головная боль, сопровождающаяся лихорадкой или сверхвысокими цифрами артериального давления;
- сочетание с неврологической симптоматикой;
- резкое усиление головной боли от кашля, чихания, наклона туловища;
- головная боль, приводящая к вынужденному положению головы;
- неуклонное усиление интенсивности головной боли без светлых промежутков;
- возникновение ежедневной головной боли после 50-летнего возраста.

Перечисленные характеристики головной боли требуют тщательного клинического, лабораторного и нейровизуализационного обследования пациента для исключения их симптоматического характера.

В данной статье будут рассмотрены только первичные ХЕГБ, наиболее часто встречающиеся в повседневной практике врача. К ним относят головные боли длительностью более 4 часов в день сутки (при отсутствии

приема препаратов), которые наблюдаются у пациента более 15 дней в месяц. Этой труднокурабельной формой головных болей страдают около 5% населения по всему миру. Среди пациентов, обращающихся за медицинской помощью в специализированные клиники головной боли, ХЕГБ выявляется в 30–40% случаев [1]. Высокая обращаемость за медицинской помощью таких больных объясняется, прежде всего, резистентностью к терапии и значительным снижением качества жизни. Снижение качества жизни пациентов с ХЕГБ определяется не только самим болевым синдромом, но и сопутствующими заболеваниями [1, 3]. У пациентов с ХЕГБ более чем в половине случаев выявляются депрессивные и тревожные расстройства или их сочетание, у трети больных определяются нарушения сна, более чем у 60% имеет место синдром хронической усталости. Обнаружена высокая сочетаемость ХЕГБ с другими хроническими болевыми синдромами: артропатиями, мышечно-скелетными болями, фибромиалгией. Так, например, фибромиалгия встречается при ХЕГБ в 9 раз чаще, чем в популяции. Следует обратить внимание, что все перечисленные коморбидные с ХЕГБ заболевания встречаются у женщин значительно чаще, чем у мужчин.

Группа первичных ХЕГБ неоднородна. Наиболее частыми ее формами являются трансформированная (хроническая) мигрень и хроническая головная боль напряжения (ГБН). По данным большинства авторов, хроническая трансформированная мигрень выявляется у 77% пациентов с ХЕГБ. Термины «трансформированная» и «хроническая» мигрень обычно используются как синонимы. Хроническая мигрень выделена в отдельную рубрику во втором издании Международной классификации головных болей. Хроническую мигрень определяют как частые приступы мигрени без ауры, которые возникают более 15 раз в месяц, в течение не менее 3 месяцев подряд. При хронификации мигрени боль в приступе становится менее интенсивной, уменьшаются или полностью исчезают свойственные мигрени черты. Некоторые исследователи считают, что понятие хронической мигрени следует распространять и на мигрень с аурой. Подчеркивается, что для правильной диагностики хронической мигрени необходимо при помощи тщательного сбора анамнеза вычленять период трансформации эпизодической мигрени в ее хроническую форму. Периодом трансформации называют период длительностью не менее 3 месяцев, в течение которо-

го происходит постепенное увеличение частоты приступов одновременно с уменьшением интенсивности боли и стиранием или потерей типичных свойственных мигрени черт (односторонность боли, пульсирующий характер боли, сопровождающие боль фото- и фонофобия, тошнота и рвота) [4]. Трансформация мигрени часто происходит под влиянием психологического дистресса, злоупотребления лекарственными препаратами и депрессивных расстройств. Важно, что в период трансформации к приступам мигрени могут присоединяться и межприступные головные боли, весьма похожие на головные боли напряжения, но не идентичные им. Их можно отнести к атипичным головным болям напряжения, которые полностью не подпадают под классические диагностические критерии ГБН. Для межприступных головных болей весьма характерна слабая или умеренная по интенсивности диффузная головная боль с ощущением напряжения в шейных мышцах. Следует подчеркнуть, что имеет место не простое сочетание приступов мигрени с ГБН, а единая форма головных болей, при которой постоянно существующая неинтенсивная головная боль пароксизмально усиливается и приобретает черты мигренозного приступа.

Другую часть первичных ХЕГБ составляют хронические ГБН с частотой более 15 дней в месяц, что имеет место, по меньшей мере, 3 месяца подряд. Характерны диффузные, двусторонние, сдавливающего характера головные боли, с распространением болевых ощущений на затылочную область и шею. По интенсивности они легкие или умеренные и не усиливаются от повседневной физической деятельности. Эти головные боли могут сопровождаться легкой тошнотой, но без рвоты. Может иметь место или фонофобия или фотофобия, но не их сочетание. В анамнезе у этих пациентов обязательно выявляются типичные эпизодические головные боли напряжения.

Таким образом, для диагностики конкретного подтипа первичной ХЕГБ необходимо тщательно анализировать анамнез пациента и на основе принятых диагностических признаков диагностировать те первичные головные боли, которые трансформировались в ХЕГБ.

Выделены основные факторы риска развития ХЕГБ [1–4]. К ним относятся высокая частота головной боли, женский пол, ожирение (индекс массы тела  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>), стрессовые жизненные события, избыточное употребление кофеина, храп, злоупотребление лекарственными препаратами (около 70–80% пациентов с ХЕГБ злоупотребля-

ют лекарственными препаратами, в основном комбинированными анальгетиками), депрессия, тревога, предшествующая мигрень, черепно-мозговая травма. При этом многие факторы хронификации могут быть представлены одновременно, что и наблюдается наиболее часто. Обращает на себя внимание, что большинство перечисленных факторов риска более свойственны женщинам. Так, женщины в большей степени подвержены влиянию стрессогенных факторов, у их чаще развиваются тревожно-депрессивные расстройства, значительно чаще, чем у мужчин, наблюдаются ожирение и мигрень.

Депрессивные расстройства являются одним из важнейших факторов хронификации головной боли. Депрессия при ХЕГБ может иметь различную степень выраженности и различные варианты течения. Депрессия у женщин наблюдается не только чаще, чем у мужчин, но и имеет свою специфику по типу течения, клинике и тяжести депрессивных расстройств [5–7]. Депрессия у женщин начинается в более раннем возрасте, характеризуется более длительными депрессивными эпизодами и рекуррентным течением заболевания. Для женщин более характерны обостренное чувство вины и большая тяжесть депрессивных эпизодов. Депрессия женщин имеет большую связь с сезоном («зимние депрессии» — сезонные аффективные расстройства) и склонность к переходу в хроническое затяжное течение. Отмечено, что хронические депрессии (дистимии) и сезонные аффективные расстройства встречаются у женщин даже в 3 раза чаще, чем у мужчин, в то время как биполярная депрессия распространена среди мужчин и женщин практически одинаково. В многочисленных исследованиях показано, что для женщин характерны в большей степени, чем для мужчин, атипичные, соматизированные депрессии с преобладанием комплекса соматических и вегетативных симптомов. Из атипичных симптомов депрессии у женщин следует отметить гиперсомнию, гиперфагию с пристрастием к высокоуглеводной пище, повышение веса тела, хроническую усталость, ухудшение состояния в вечерние часы. Сообщается о достоверно большем отрицательном влиянии на течение депрессии у женщин стрессовых факторов.

Доказана большая коморбидность депрессий у женщин с тревожными расстройствами различного характера: генерализованным тревожным расстройством, паническим расстройством, фобическими расстройствами. Высока сочетаемость с нарушениями пищевого поведения, болевыми

синдромами, наиболее часто с мигренью и фибромиалгией, заболеваниями щитовидной железы (гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит), синдромом раздраженной кишки. В то же время у женщин значительно реже, чем у мужчин, депрессия сочетается с алкогольной и наркотической зависимостью, с асоциальными формами поведения. Кроме того, у женщин часто наблюдаются депрессии, четко связанные с цикличностью женских половых гормонов. Так, синдром предменструального напряжения наблюдается у 50% женщин; предменструальное дисфорическое расстройство — у 3–8; депрессии беременных — 7; послеродовые депрессии достигают 15%; климактерические и постменопаузальные депрессии встречаются более чем у 30% женщин.

Последнее время большое внимание стали уделять субсиндромальной депрессии, которая по выраженности клинических признаков не подпадает под необходимые диагностические критерии депрессии. Необходимость выделения субсиндромальной депрессии диктуется следующими соображениями: в 50% случаев субдепрессивное состояние переходит со временем в клинически выраженную депрессию и очевидно снижает качество жизни пациента. Субсиндромальную депрессию выделяют как **любые** два или более одновременно существующих симптома депрессии, длительно или постоянно присутствующие в течение хотя бы двух недель, приводящие к нарушению социального функционирования и не подпадающие под диагностические критерии депрессии по МКБ-10 или DSM-IV. В данном определении существенно, что для выделения субсиндромальной депрессии не требуется обязательного присутствия основных депрессивных симптомов (пониженное или печальное настроение, ангедония, снижение жизненного тонуса и повышенная утомляемость). Если учитывать субсиндромальные формы тревожных и депрессивных состояний, то они представлены практически у всех больных с ХЕГБ.

Такая частая коморбидность депрессии и хронической боли объясняется наличием общих звеньев патогенеза обоих состояний [5, 6, 8–12]. И для депрессии, и для хронической боли характерны недостаточность нисходящих антиноцицептивных норадренергических и особенно серотонинергических систем мозга, нарушения метаболизма субстанции-Р и нейрокининов. Также в патогенезе обоих состояний играет роль стрессиндуцированная гиперреактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Дли-



тельная гиперреактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с постоянной гиперактивностью кортикотропин-рилизинг фактора, адренкортикотропного гормона и кортизола приводят к снижению синтеза мозгового нейротрофического фактора, изменению метаболизма фосфолипидов, субстанции-Р и нейрокининов, изменению чувствительности глутаматных NMDA- и AMPA-рецепторов с усилением цитотоксического действия на нейроны глутамата, нарушению кальциевого гомеостаза, ингибиции транспорта глюкозы и повышению выработки свободных радикалов. Нарушается взаимодействие глутаматергических, нейропептидных и моноаминергических систем.

В лечении ХЕГБ имеют большое значение как нефармакологические (в основном различные виды психотерапевтического лечения), так и фармакологические методы лечения. Детальное описание дифференцированного лечения ХЕГБ в зависимости от выявленного подтипа и присутствия «абузусного» фактора (злоупотребление лекарствами) представлено в многочисленных зарубежных и ряде отечественных монографий [1–3, 5, 13].

Остановимся на одном из основополагающих методов лечения – лечении антидепрессантами, которые являются препаратами первого выбора при терапии ХЕГБ любого подвида. Противоболевой эффект антидепрессантов достигается, во-первых, в связи с редукцией депрессивной симптоматики. Однако у антидепрессантов есть и собственный анальгетический эффект [6, 9, 11]. Они обладают способностью потенцировать действие как экзогенных, так и эндогенных анальгезирующих веществ, в основном опиоидных пептидов. Повышение болевого порога после приема антидепрессантов происходит в результате активации норадренергических и в большей степени серотонинергических нисходящих антиноцицептивных систем. Получены данные о том, что антидепрессанты проявляют себя как антагонисты NMDA-рецепторов и нейрокина-1 и нормализуют взаиморегулирующие влияния между глутаматергическими, моноаминергическими и нейропептидными системами мозга. Ряд антидепрессантов (в основном трициклические антидепрессанты) обладают свойствами блокаторов натриевых каналов.

Эффективность антидепрессантов в лечении хронических болевых синдромов достигает 75%. Анальгетический эффект начинается к концу первой недели приема антидепрессанта. Анксиоли-

тическое действие развивается на 2–4 неделе, антидепрессивное – на 3–6; антифобическое – на 3–6 неделе; противорецидивное – через год и более приема препарата [6].

В настоящее время в многочисленных многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях доказана клиническая эффективность трициклических антидепрессантов (ТЦА), в частности, amitриптилина в лечении хронических болей, в том числе и ХЕГБ. Эффективными считаются только достаточные клинические дозы amitриптилина – не менее 75 мг в сутки. Amitриптилин, так же как и другие ТЦА, требует титрования дозы, трудно переносится больными, поскольку вызывает значительные побочные эффекты. Побочные эффекты связаны с тем, что ТЦА блокируют  $H_1$ -гистаминовые, альфа-адренергические и мускариновые холинергические рецепторы, вызывая ортостатическую гипертензию, седацию, ухудшение когнитивных функций, тахикардию, запоры, повышение веса, расстройства аккомодации, обладают кардиотоксическим и гепатотоксическим эффектами и способствуют формированию поведенческой токсичности. Побочные эффекты требуют подчас дополнительной лекарственной коррекции, которой не владеют неврологи. Пытаясь избежать побочных эффектов, неврологи часто используют клинически неоправданные неэффективные дозы amitриптилина, а именно менее 25 мг в сутки. При использовании ТЦА отмечается высокий процент отказов от терапии либо в связи с их неэффективностью из-за неоправданно низких доз, либо из-за выраженных и многочисленных побочных эффектов. Отказ от терапии приводит к дальнейшей хронификации заболевания, появлению убежденности пациента в неэффективности терапии и к дальнейшему наращиванию доз анальгетических препаратов. Кроме того, ТЦА весьма сложно использовать в амбулаторной практике, а больные с ХЕГБ – это нередко амбулаторные больные.

Не следует назначать ТЦА пожилым больным и пациентам с цереброваскулярными и нейродегенеративными заболеваниями, а также пациентам с соматической патологией (сердечно-сосудистые заболевания, заболевания печени и почек, сахарный диабет). Однако именно ТЦА наиболее эффективны при лечении нейропатических болей и хронических болевых синдромов [5, 6]. В связи с этим при наличии достаточного опыта применения психотропных средств невролог может их использовать.

Основным правилом для невролога и терапевта при выборе антидепрессанта являются хорошая переносимость препарата и его безопасность. Следует отдавать предпочтение препаратам с незначительными побочными эффектами и минимальными лекарственными взаимодействиями. При лечении ХЕГБ предпочтительны препараты второго и третьего поколений (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина – СИОЗС и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина – СИОЗСН), которые отвечают указанным условиям.

К современным антидепрессантам второго поколения относятся наиболее безопасные антидепрессанты из группы СИОЗС: флувоксамин (Феварин), флуоксетин (Прозак), пароксетин (Паксил), циталопрам (Ципрамил), сертралин (Золофт). Препараты этой группы обладают не только антидепрессивным и анальгетическим, но и столь важным для больных с ХЕГБ противотревожным действием и способствуют нормализации сна. Анксиолитическое (противотревожное) действие представлено у всех СИОЗС, однако в наибольшей степени им обладают флувоксамин и пароксетин.

Длительность лечения антидепрессантами при лечении ХЕГБ должна быть достаточной и состав-

лять при стартовой терапии – не менее 8 недель, при поддерживающей терапии – не менее 24 недель. Вероятность наступления рецидива при прекращении терапии по истечении 8 недель вместе с достижением первоначального очевидного клинического эффекта остается крайне высокой.

Использование препаратов из группы СИОЗС для лечения ХЕГБ нуждается в дальнейшем изучении, что подчеркивается почти всеми исследователями, так как доказательной базы относительно эффективности СИОЗС, сопоставимой с таковой при применении ТЦА, не существует. Тем не менее в ряде работ доказана эффективность в лечении ХЕГБ для флуоксетина, пароксетина и флувоксамина. В частности, клинические исследования показали, что флувоксамин в суточной дозе 50–100 мг эффективен в лечении ХЕГБ, при этом он редуцирует как частоту головной боли (более чем на 50%), так и ее интенсивность [13].

Таким образом, применение антидепрессантов при ХЕГБ помогает не только эффективно лечить основное заболевание, но и прекратить злоупотребление лекарственными препаратами, нормализовать психический статус и сон, что способствует значительному повышению качества жизни пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Goadsby P.J., Silberstein S.D., Dodick D.W. Chronic daily headache for clinicians. BC Decker Inc., 2005; 220.
2. Saper J.R., et al. Handbook of headache management 2nd ed. L.W.W., 1999. 11: 196–205.
3. Табеева Г.Р. Хроническая ежедневная головная боль. Избранные лекции по неврологии. М.: Эйдос медиа, 2006; 2: 136–51.
4. Silberstein S.D. Transformed and chronic migraine in Goadsby P.J., Silberstein S.D., Dodick D.W. Chronic Daily Headache for clinicians. BC Decker Inc 2005; 4: 21–50.
5. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л., Дюкова Г.М. Депрессия в неврологической практике. М.: МИА, 2007; 197.
6. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. СПб.: МИА, 1995; 567.
7. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М.: МИА, 2003; 424.
8. Pappagallo M. The neurological basis of pain. New York, McGraw-Hill, 2005; 840.
9. Schwarzb M.J., Ackenheil M. The role of substance P in depression. Dialogues Clin Neurosci 2002; 4: 21–9.
10. Shakesby A.C., Anwyl R., Rowan M.J. Overcoming the effects of stress on synaptic plasticity in the intact hippocampus: rapid actions of serotonergic and antidepressant agents. J Neurosci 2002; 22: 3638–44.
11. Stahl S.M., Muntner N. Essential psychopharmacology of depression and bipolar disorder. Cambridge university press, 2000; 175.
12. Drevets C.W. Neuroplasticity in mood disorders. Dialogues Clinical Neuroscience. Neuroplasticity 2004; 6(2): 199–216.
13. Redillas C., Solomon S. Prophylactic pharmacological treatment of CDH. Headache 2000; 40: 83.

# МИКРОБИОЦЕНОЗ ВЛАГАЛИЩА И ЕГО КОРРЕКЦИЯ

## РЕЗЮМЕ

В обзоре рассматриваются вопросы формирования нормального микробиоценоза влагалища женщины. Отмечается, что бактерии, входящие в состав нормальной микрофлоры влагалища, характеризуются большим разнообразием, преимущественно облигатным, реже факультативным, а в ряде случаев и транзиторным присутствием. Подчеркивается, что представители нормальной микрофлоры влагалища тесно взаимодействуют между собой и с клетками вагинального эпителия. Результатом этих взаимодействий являются создание и поддержание высокой колонизационной резистентности микрофлоры влагалища и, как следствие, стабильность данной микроэко системы. В статье также анализируется биологическая обоснованность применения бактериальных препаратов в комплексной терапии дисбиотических нарушений влагалищного биоценоза.

**Ключевые слова:** влагалище, микробиоценоз, нормальная микрофлора, лечение.

## ABSTRACT

This review is dedicated to the questions of forming of normal vaginal microbiocenosis. Bacterial composition of normal vaginal microflora is characterized by wide variety, and predominantly obligate, rarely facultative and in some cases transitory presence. It was accentuated that constituents of normal vaginal microflora closely interact with each other and vaginal epithelial cells. The result of this interaction is formation and maintenance of high colonization resistance of vaginal microflora resulting in stability of this microecosystem. Biological grounds of application of bacterial medications in complex treatment of disorders of vaginal biocenosis were also analyzed in this article.

**Key words:** vagina, microbiocenosis, normal microflora, treatment.

**З.М.Мусаева**

Медико-санитарная  
часть № 32, Москва

 **Для  
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ**

**Мусаева  
Зульфия Мусаевна,**  
кандидат медицинских  
наук, заведующая  
отделением гинекологии  
Медико-санитарной  
части № 32

**Адрес: 115054**  
ул. Татарская д. 20

**О**рганизм человека и населяющая его микрофлора являются составными частями единой экологической системы, находящейся в состоянии динамического равновесия. С современных позиций нормальную микрофлору человека можно рассматривать как совокупность микробиоценозов, занимающих многочисленные экологические ниши на коже и слизистых оболочках. Понятие микробиоценоза может быть истолковано как микроэко система со всеми присущими ей общебиологическими свойствами, ограниченная микроареалом. Микробиоценоз влагалища формируется анатомическими особенностями органа, его гистологической структурой, биологическими и биохимическими свойствами влагалищной жидкости, микрофлорой влагалища и ее метаболитами. В свою очередь, слаженность и гармоничность деятельности данной микроэко системы координируются и регулируются эндокринной и иммунной системами, с учетом влияния эндо- и экзогенных факторов.

## Структурные и средовые особенности микроэко системы влагалища

Особенности анатомического строения половых путей женщины играют важную роль в создании микроареалов, являющихся структурной основой микробиоценозов вульвы, влагалища и шейки матки. Анатомическая близость указанных структур определяет их тесное взаимодействие в условиях нормы и патологии. Немаловажную функцию в обеспечении постоянства микроэко системы влагалища играют и особенности локального кровотока, лимфооттока и иннервации. Наряду с этим обращает на себя внимание роль гистологической структуры влагалища в формировании адекватных условий существования микрофлоры. Наибольшее значение придается эпителию слизистой оболочки, в частности, его поверхностным (функциональным) клеткам. Поверхностный пласт клеток является источником гликогена — основного субстрата для микрофлоры, использующей его для обеспечения энергетических, пластических и иных процессов. Эпи-

телей влагалища является гормонозависимым, изменяясь в различные периоды менструального цикла. Так, эстрогены в фолликулярную фазу цикла вызывают активную пролиферацию клеток эпителия, увеличивая толщину эпителиального слоя, индуцируют накопление гликогена в клетках, увеличивают число рецепторных участков для адгезии лактобактерий [1].

Таким образом, структурные особенности влагалища выполняют, помимо барьерной функции, ряд задач по стабилизации микробного состава данного биотопа, опосредованно влияя на видовой и количественный составы микрофлоры. Роль энергетического «банка», присущая поверхностному эпителию влагалища, квалифицирует его как ключевой компонент микроэкосистемы.

Еще одним компонентом микробиоценоза влагалища является вагинальный секрет, или влагалищная жидкость (ВЖ). В настоящее время биофизический профиль и биохимические параметры ВЖ исследованы недостаточно. Имеющиеся работы свидетельствуют, что процесс образования влагалищного содержимого относительно постоянен и количественно составляет 1–4 мл в сутки [2]. ВЖ представлена жидкостным и клеточным компонентами, образованными серозным транссудатом, секретом желез слизистой оболочки канала шейки матки и бартолиновых желез, лейкоцитами и клетками слущенного эпителия. Разнообразен и химический состав вагинального секрета. Так, среди электролитов обнаруживаются ионы  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ , хлориды, регулирующие, в частности, трансудацию веществ через слизистую влагалища [3]. Процесс трансудации носит пассивный характер за счет формирования трансвагинальной разницы потенциалов, являющейся важнейшей биофизической характеристикой влагалища, во многом определяющей физиологические соотношения количества ВЖ и состава ее микрофлоры [3].

Вместе с элементами электролитного обмена ВЖ характеризуется присутствием метаболитов белкового, углеводного и липидного обменов. Содержание белка во влагалищной жидкости в норме незначительно, хотя спектр присутствующих белков достаточно широк. При электрофоретическом разделении определяется альбумин,  $\alpha$ -1-антитрипсин,  $\alpha$ -2-гаптоглобин,  $\alpha$ -2-макроглобулин, церулоплазмин, лактоферрин, иммуноглобулины классов А, G, М. Последние, имеющие большое клиническое значение, поступают из крови или частично синтезируются в слизистой влагалища, обеспечивая развитие локальных иммунологических реакций [4].

Немаловажную роль в поддержании стабильности в пределах микробиоценоза влагалища играют молочная, уксусная и летучие жирные кислоты. Они образуются из углеводов эпителиального происхождения, ферментируемых лактофлорой, и являются нормальной физиологической составляющей ВЖ, обеспечивая поддержание кислотности влагалищного содержимого [5, 6]. В норме рН влагалища соответствует кислому диапазону и находится в пределах 3,8–4,5 [7].

Таким образом, структурная организация микробиоценоза влагалища подразумевает стабильное функционирование анатомически и гистологически сформированных органов женской половой сферы, формирующих с помощью ряда факторов среду обитания нормальной микрофлоры. В условиях развития инфекционно-воспалительных или иных патологических ситуаций содержимое влагалища может служить своеобразным «индикатором» состояния в области женской половой сферы. Количественные и качественные изменения состава ВЖ при этом прямо или косвенно будут свидетельствовать о состоянии всех отделов генитального тракта женщины. В подобных условиях анализ состава ВЖ, а также продуктов жизнедеятельности микрофлоры влагалища позволит судить о состоянии биоценоза, что даст возможность прогнозировать развитие и исход воспалительных заболеваний.

### Нормальная микрофлора влагалища как основа биоценоза

О микроорганизмах, обитающих во влагалище женщины, упоминается со второй половины XIX столетия. В отечественной литературе первое сообщение об исследовании микрофлоры влагалища было сделано профессором Д.О.Оттом в 1886 году. В 1887 году А.И.Замшин сформулировал концепцию «самоочищения» влагалища, подразумевая восстановление микрофлоры после менструации. Детальное исследование вагинальной микрофлоры было проведено позднее А.Додерляйном, считавшим, что вагинальная микрофлора состоит только из грамположительных бацилл [8]. В дальнейшем, когда исследователи выявляли гетерогенность вагинальной микрофлоры, они оценивали подобное состояние как отклонение от нормы, рассматривая влагалище у этих женщин как нездоровое [9, 10]. В настоящее время установлено, что нормальная микрофлора половых путей у женщин является собой многообразие ее видового состава, представленной в течение всей жизни строгими и факультативными анаэробными микроорганизмами и значительно в меньшей степени — аэробными и микроаэро-

фильными. Отделяемое влагалища в норме содержит  $10^8$ – $10^{10}$  микроорганизмов в 1 мл ВЖ, при этом аэробные бактерии составляют  $10^5$ – $10^8$ , анаэробные –  $10^8$ – $10^9$  КОЕ/мл [11, 12]. Изменение численности того или иного вида микроорганизмов в соответствующем биотопе или появление не свойственных данному месту обитания бактерий служит сигналом для адаптивных или необратимых изменений в соответствующем звене микробиологической системы [13, 14].

Многообразие видового состава микрофлоры влагалища представлено облигатными (индигенными), факультативными и транзиторными микроорганизмами. К облигатной микрофлоре относятся микроорганизмы, постоянно входящие в состав нормальной микрофлоры влагалища и играющие важную роль в метаболизме организма-хозяина, в защите его от возбудителей инфекционных заболеваний. Представители факультативной части микрофлоры достаточно часто, но не постоянно встречаются у здоровых женщин [15]. Среди бактерий, относящихся к обеим составным частям микрофлоры, возможны межвидовые замещения. Понятие «транзиторные» микробы подразумевает случайно занесенные из окружающей среды непатогенные, условно-патогенные и патогенные бактерии. Они, как правило, не способны к длительному пребыванию в генитальном тракте и не вызывают развития патологического синдрома до тех пор, пока иммунные и/или неиммунные защитные механизмы организма-хозяина, включающие в себя и его нормальную вагинальную микрофлору, способны обеспечивать свою барьерную функцию. Данные механизмы препятствуют избыточному размножению экзогенных микроорганизмов и внедрению их в слизистую оболочку стенки влагалища с последующей транслокацией в цервикальный канал, в мочевыводящие пути и другие органы и ткани.

В микробном пейзаже влагалища и шейки матки преобладают лактобактерии (палочки Додерляйна), являющиеся облигатной флорой влагалища. Показано, что лактобактерии присутствуют в норме в вагинальной микрофлоре практически у всех здоровых женщин, занимая при этом доминирующее положение [12, 16]. Различными исследователями были выявлены значительные отличия видового состава лактобактерий, колонизирующих вагинальный тракт здоровых женщин. Так, A.Giorgi и соавт. показали, что преобладающими во влагалище у женщин были виды *L. fermentum*, *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri* [17]. А.С.Ан кирская и соавт. выявили преобладание *L. acidophilus*,

*L. paracasei*, *L. fermentum*, *L. Plantarum* [18]. Виды *L. brevis*, *L. delbrückii*, *L. salivarius* выделялись исследователями менее часто [19, 20]. Влагалище может быть колонизировано 1–4 различными видами лактобактерий, и практически нет двух женщин, генитальный тракт которых был бы колонизирован одинаковой комбинацией различных видов лактобактерий.

Продолжительные по времени исследования позволили установить непостоянство видов лактобактерий, колонизирующих влагалище, и комбинаций видов лактобактерий у одной и той же женщины в различные временные интервалы. Существенные изменения морфо-физиологических и биохимических параметров во влагалище у девочек, женщин репродуктивного возраста (во время менструаций, беременности, в послеродовом и послеабортном периодах), в пре- и постменопаузальных периодах влияют на качественный и количественный состав вагинальной микрофлоры [13]. Влияние на вагинальную среду и, соответственно, на состояние микрофлоры влагалища также оказывают и такие факторы, как климатические условия проживания женщин, их расовая принадлежность, уровень личной гигиены [21–23].

Морфологически лактобактерии представляют собой прямые или слегка изогнутые палочки, грамположительные, микроанаэрофилы. В вагинальном секрете они присутствуют в значительных концентрациях, достигая  $10^7$ – $10^9$  КОЕ/г исследуемого материала [1]. Колонизируя эпителиоциты влагалища, лактобактерии препятствуют контаминации вагинального тракта экзогенными микроорганизмами и ограничивают излишнюю пролиферацию присутствующих во влагалище бактерий других родов и видов, чрезмерное размножение которых может привести к возникновению патологических состояний. К настоящему времени выявлено несколько механизмов контроля вагинальной экосистемы лактобактериями. В частности, образование лактобактериями в процессе их метаболизма молочной кислоты и других органических кислот, поддерживающих низкий pH влагалищной среды. В экспериментах *in vitro* было показано, что закисление различных сред в процессе роста лактобактерий подавляло пролиферацию таких условно-патогенных микроорганизмов, как *C. albicans*, *E. coli*, *G. vaginalis*, *Mobiluncus* spp., *Peptostreptococci* spp., *Bacteroides* spp. и других бактерий, выделяемых из влагалища женщин с дисбиотическими нарушениями [24]. Кроме того, необходимо отметить, что снижение pH вагинального содержимого влечет за собой повышение его редокс-потенциала, что в еще

большей степени подавляет рост и размножение анаэробной флоры. В то же время для жизнедеятельности самих лактобактерий окружающая среда, имеющая рН 4,0–4,5, является оптимальной.

В случае развития патологического процесса смещение рН вагинального секрета в щелочную сторону блокирует цикличность процессов утилизации глюкозы в системе лактофлора-эпителий. При этом в результате использования альтернативных молочнокислому путей брожения отмечается избыточный гидролиз гликогена с образованием метаболитов, не используемых клетками эпителия влагалища в процессах глюконеогенеза. В результате этого синтез гликогена снижается, что наблюдается при длительно текущих дисбиотических процессах во влагалище [25]. Вероятно, в условиях дефицита углеводных макроэргических соединений происходят истощение пула *Lactobacillus* и замещение его ассоциированной микрофлорой, использующей для нужд энергообеспечения паразитизм.

Один из механизмов бактериального антагонизма обусловлен наличием у ряда представителей нормальной микрофлоры пероксидазо-опосредованной системы [26]. Выделение перекиси водорода может быть использовано как для ингибиции близкородственных штаммов, так и для подавления других видов микроорганизмов. В экспериментах *in vitro* была описана ингибиция роста и размножения штаммов *S. aureus*, *S. typhimurium*, *E. coli*, *C. perfringens*, *Pseudomonas* spp. посредством продукции лактобактериями перекиси водорода. Лактобактерии, обладающие этими свойствами, эффективно предотвращают колонизацию влагалища такими бактериями, как *G. vaginalis*, *P. bivia*, *P. disiens*, *Mobiluncus* spp., которые играют важную роль в дисбиотических нарушениях. Разными исследователями показано, что у 93–96% здоровых женщин все штаммы выделенных лактобактерий вырабатывали перекись водорода [1, 18]. У женщин, страдавших дисбактериозом влагалища, только в 11–28% случаев были выделены лактобактерии, продуцирующие  $H_2O_2$ . Кроме того, некоторые авторы полагают, что преобладание у здоровых женщин штаммов лактобактерий, непродуцирующих  $H_2O_2$ , указывает на риск развития у них бактериального вагиноза [18, 27].

Способность экзогенных бактерий активно и на продолжительное время колонизировать влагалище, тесно связана с наличием у них адгезивных свойств, обеспечивающих активное взаимодействие этих микроорганизмов с рецепторами вагинальных эпителиоцитов [28]. Эндогенные штаммы лактобактерий, обладающие высокой адгезивной

активностью и тесно взаимодействующие со слизистой оболочкой влагалища, имеют селективные преимущества как перед условно-патогенными микроорганизмами, так и перед экзогенными лактобактериями. В норме представители индигенной молочнокислой микрофлоры препятствуют колонизации эпителиальных клеток патогенными бактериями как *in vitro*, так и в условиях *in vivo* [29–31]. В ряде независимых исследований было показано, что лактобактерии успешно конкурируют за сайты прикрепления на вагинальных эпителиоцитах, с различными видами дрожжеподобных грибов рода *Candida* [32], гарднереллами [33] и другими уропатогенными микроорганизмами [29, 34]. Не только целые жизнеспособные клетки лактобактерий, но и фрагменты их клеточных стенок блокируют прикрепление уропатогенов к эпителиальным клеткам. Прикрепляясь к эпителиоцитам, лактобактерии покрывают стенку влагалища сплошным слоем и препятствуют адгезии к рецепторам эпителиоцитов других микробов, обеспечивая тем самым феномен колонизационной резистентности. Однако следует отметить, что различные виды и штаммы одного вида лактобактерий могут различаться по степени выраженности адгезивных свойств к вагинальным эпителиоцитам [30, 31].

Бактериоцины и бактериоцинподобные вещества, вырабатываемые лактобактериями, также участвуют в процессе регуляции вагинального микробиоценоза, подавляя рост других бактерий. Бактериоцины являются протеиноподобными субстанциями, имеют узкий спектр активности и воздействуют на близкородственные виды микроорганизмов. Среди таких видов лактобактерий, как *L. acidophilus*, *L. helveticus*, *L. fermentum*, *L. plantarum* выявлены штаммы, способные продуцировать лизоцим, лактацидин, ацидолин, лактацины [35–37]. Бактериоцинподобные вещества являются антагонистическими субстанциями, природа которых недостаточно определена. Они не обладают типичными для бактериоцинов свойствами, имеют широкий спектр антимикробной активности, подавляя грамположительные и грамотрицательные бактерии и грибы.

Еще одним механизмом контроля вагинальной экосистемы лактобактериями является их способность неспецифической стимуляции системы местного иммунитета. Иммуностимулирующий эффект инициируется мурамилдипептидом и липосахаридами клеточной стенки лактобактерий [38], проявляясь активацией макрофагов, накоплением фагоцитов и местного повышения уровней иммуноглобулинов, воздействующих, в свою оче-

редь, на патогенные микроорганизмы [39]. Последние могут служить прямым препятствием прикреплению бактерий или вирусов к клеточным мембранам, либо влиять опосредованно, активируя каскад комплемента и механизм антителозависимой клеточной цитотоксичности [40].

Комплексная реализация указанных механизмов в итоге и определяет стабильность микробного пейзажа влагалища. В то же время имеются отдельные публикации, свидетельствующие о возможной этиологической роли лактобацилл в развитии некоторых заболеваний [41]. J.Platz-Christensen и соавт. показали, что риск послеоперационных воспалительных осложнений внутренних гениталий в 3 раза выше у пациенток, во влагалище которых присутствуют только палочки Додерляйна, чем у женщин со смешанной по видовому составу лактобацилл микрофлорой [42]. В подобных условиях проведение расширенного культурального, морфологического и биохимического анализа позволит получить более подробную информацию о качествах лактофлоры и ее взаимодействии с другими компонентами экосистемы влагалища.

Микробный пейзаж вагинального тракта наряду с лактофлорой представлен факультативными бактериями анаэробного и аэробного ряда. Анаэробы значительно преобладают в течение всей жизни над аэробами, почти десятикратно превосходя их количественно [11, 43]. Среди анаэробов наиболее часто встречаются бифидобактерии, пептококки и пептострептококки, бактероиды, гарднереллы, стафилококки, стрептококки. Ниже представлена их краткая характеристика.

Бифидобактерии – грамположительные строгие анаэробы, как и лактобактерии, относятся к флоре Додерляйн, однако, по сравнению с последними, бифидобактерии выявляются у здоровых женщин с меньшей частотой, около 10–12% (во время беременности у 20–62% женщин) и в концентрациях, варьирующих от  $10^3$  до  $10^7$  КОЕ/г исследуемого материала. Наиболее характерными видами для вагинальной экосистемы являются *B. bifidum*, *B. breve*, *B. adolescentis*, *B. longum*. Выявлено, что бифидобактерии способны ингибировать условно-патогенные бактерии *in vitro*. Являясь интенсивными кислотопродуцентами и участвуя в поддержании во влагалище низких значений pH, бифидобактерии способны адгезировать на эпителиоцитах влагалища, обладая достаточно выраженным спектром естественной антибиотикоустойчивости. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* на модели безмикробных животных показано, что штаммы бифидобактерий вагинального происхождения способны эффективно подавлять рост и

размножение эшерихий, клебсиелл, стафилококков, гарднерелл. Эти свойства в комплексе со способностью продуцировать бактериоцины, лизоцим, спирты обеспечивают им участие в создании и поддержании колонизационной резистентности во влагалище по отношению к патогенным микроорганизмам. Бифидобактерии синтезируют также аминокислоты и витамины, активно используемые организмом хозяина в его конструктивном метаболизме.

Пептострептококки – грамположительные строгие анаэробы. Являются третьей составляющей частью флоры Додерляйн и относятся к представителям нормальной микрофлоры генитального тракта. По различным данным, частота их выделения в норме варьирует от 40 до 90% случаев. У здоровых женщин количество анаэробных кокков в вагинальном отделяемом составляет от  $10^3$  до  $10^4$  КОЕ/г. Наиболее часто из влагалища выделяются *P. asaccharoliticus* (в 80–88% случаев), реже *P. magnus* (почти в половине случаев), *P. prevotii* и *P. tetradus* (у каждой третьей женщины).

Несмотря на то, что пептострептококки составляют часть нормальной флоры женского полового тракта, их часто обнаруживают при септических абортах, трубно-яичниковых абсцессах, эндометритах и других тяжело протекающих инфекциях женских половых органов. В ассоциации с другими анаэробными бактериями пептострептококки в большом количестве случаев выделяют при бактериальном вагинозе, причем при этой патологии их составляющая может увеличиваться до  $10^5$  КОЕ/г исследуемого материала и выше.

Бактероиды – грамотрицательные, неспорообразующие, полиморфные палочки. Неподвижные или передвигающиеся при помощи перитрихально расположенных жгутиков. Строгие анаэробы. Наиболее часто встречающимся во влагалище видом являются *Bacteroides urealyticum*, которые выделяются у здоровых женщин с частотой до 36%. Бактероиды группы *fragilis* (*B. fragilis*, *B. vulgatus*, *B. ovatus* и др.) выявляются у 9–13% здоровых женщин. В норме количественные уровни бактероидов обычно не превышают  $10^3$ – $10^4$  КОЕ/г исследуемого материала.

Роль этих микроорганизмов до конца не выяснена, но некоторые виды обладают патогенными свойствами: в составе клеточной стенки содержат липополисахарид (индуктор синтеза провоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов), вырабатывают множество ферментов агрессии (гиалуронидазу, коллагеназу, фибринолизин), способны к продукции иммуноглобулин-протеаз. У ряда бактероидов обнаруживается способность образовывать капсулу, что повышает их устойчивость к ме-

ханизмам неспецифической защиты макроорганизма. *B. fragilis* способны вырабатывать янтарную кислоту, ингибирующую миграцию полиморфноядерных нейтрофилов. При определенных условиях эти бактерии, в норме являющиеся частью вагинальной флоры, могут быть ответственны за сальпингиты, хориоамниониты, эндометриты и пельвиоперитониты. Эти же микроорганизмы часто выявляются в больших количествах при бактериальном вагинозе.

Гарднереллы – плеоморфные грамотрицательные или грамвариабельные палочки. Капсул и спор не образуют. Факультативные анаэробы. Встречаются облигатно-анаэробные штаммы. Каталазо- и оксидазоотрицательные. В настоящее время известен единственный вид бактерий, принадлежащий к этому роду – *Gardnerella vaginalis*. Гарднереллы встречаются у 50% сексуально активных женщин, причем их количество нередко достигает  $10^6$  КОЕ/г исследуемого материала. При бактериальных вагинозах гарднереллы выделяются более чем в 90% случаев в количествах, превышающих  $10^7$  КОЕ/г исследуемого материала и выше, и считаются основным фактором, ответственным за возникновение и поддержание этого патологического состояния. Гарднереллы обладают выраженной способностью к адгезии на поверхности вагинальных эпителиоцитов. «Ключевые клетки», являющиеся диагностическим признаком бактериальных вагинозов, представляют собой клетки сквамозного вагинального эпителия, обильно покрытые гарднереллами. *G. vaginalis* могут продуцировать токсические биопродукты, к которым относятся муколитические ферменты и гемолизин, являющийся также лейкотоксическим фактором, определяющий недостаточность лейкоцитов, наблюдаемую при дисбиозе влагалища.

Стафилококки – грамположительные факультативно-анаэробные кокки, каталазопозитивные. К видам, наиболее часто встречающимся во влагалище у здоровых женщин, относятся коагулазонегативные эпидермальные стафилококки (*S. epidermidis*). Частота их обнаружения может достигать 90% случаев, а количество варьировать от  $10^3$  до  $10^4$  КОЕ/г исследуемого материала. Золотистые стафилококки (*S. aureus*) обычно колонизируют влагалище транзитивно и обнаруживаются лишь в 5% случаев.

Стрептококки – грамположительные факультативно-анаэробные кокки, каталазонегативные. В норме во влагалище здоровых женщин выделяют стрептококки, относящиеся в основном к трем группам – стрептококки группы *viridans* («зеленящие» стрептококки или  $\alpha$ - (или  $\gamma$ -) гемолитические

*Streptococcus spp.*), стрептококки серологической группы В (*S. agalactiae*) и стрептококки серологической группы D (энтерококки). Частота обнаружения и количество стрептококков, принадлежащих к этим группам, значительно варьируют и, по различным данным, составляют для стрептококков группы *viridans* от 1 до 55% и  $10^4$ – $10^5$  КОЕ/г исследуемого материала, для стрептококков группы В – от 3 до 15% и  $10^4$ – $10^5$  КОЕ/г исследуемого материала и, наконец, для энтерококков – от 9 до 40% и до  $10^4$ – $10^5$  КОЕ/г исследуемого материала, соответственно.

Наряду с бактериальной флорой нормальными представителями влажной среды могут быть дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Наиболее часто обнаруживаемым видом является *C. albicans* (до 30%). Эти микроорганизмы могут высеваться в количествах, достигающих  $10^4$  КОЕ/г исследуемого материала, при этом не вызывая развития патологических процессов. Выявлено, что *C. albicans* обладает способностью прикрепляться к вагинальным эпителиоцитам при помощи специальных поверхностных структур, а также вырабатывать глиотоксин, который способен нарушать жизнеспособность и функцию нейтрофилов. Полученные данные свидетельствуют, что лейкоциты чувствительны к пикограммам этого токсина. Под его воздействием меняются геометрия клеток и их функциональные характеристики, включая хемотаксическую способность, продукцию ими супероксиданиона, поглощение и переваривание бактерий. С другой стороны, было обнаружено что *C. albicans* могут вырабатывать так называемый антинейссерия-фактор, который способен подавлять размножение и колонизацию влагалища *N. gonorrhoeae*.

Таким образом, бактерии, входящие в состав нормальной микрофлоры влагалища женщины, характеризуются большим разнообразием и определенными соотношениями между видами, относящимися к облигатной, факультативной или транзитивной микрофлоре, характерной для здоровых женщин. Представители нормальной микрофлоры влагалища тесно взаимодействуют между собой и с клетками вагинального эпителия. Результатом этих взаимодействий являются создание и поддержание высокой колонизационной резистентности микрофлоры влагалища и, как следствие, стабильность данной микроэкосистемы.

### Коррекция нарушений микробиоценоза влагалища: перспективы развития

Снижение или полное исчезновение эндогенных вагинальных видов лактобактерий и бифидобактерий как самостоятельное явление и в сочета-



нии с инфекционно-воспалительной патологией влагалища требует проведение специализированных лечебных мероприятий, направленных на реконструкцию вагинальной молочнокислой микрофлоры. Восстановление исходного состояния микробиоценоза влагалища – процесс, требующий детального анализа возможных причин дисбактериоза. Именно этиологическая и патогенетическая направленность терапевтических воздействий, завершаемая применением биотерапевтических препаратов, позволяет достигать наиболее значимых результатов. Несомненно, что выявление возбудителя воспалительного процесса влагалища (хламидии, микоплазмы, вирусы) требует в первую очередь проведения антибактериальной терапии. Использование в подобных условиях стандартных схем позволит максимально эффективно провести санацию влагалищного биотопа. Немаловажным итогом антибактериальной терапии могут стать уменьшение повышенной генерации строгих анаэробных микроорганизмов и разрушение ассоциативных связей между ними.

Необходимость коррекции гормонального фона женщины также представляется важным. В условиях менопаузы или посткастрационного синдрома применение заместительной терапии эстрогенсодержащими препаратами может стать залогом успешного применения биотерапевтических препаратов.

Иммуномоделирующая терапия даже при отсутствии лабораторных признаков нарушений в иммунной системе является необходимым компонентом патогенетического лечения. Применение таких препаратов, как ликолипид, тактивин [44] и других, позволяет оптимизировать реакции иммунной системы как на уровне всего организма, так и локально.

Ряд исследователей полагают, что желательное использование методов психо-эмоциональной коррекции, терапии сопутствующих заболеваний, лечение дисбактериоза кишечника, наблюдаемого у 83,3% женщин с дисбактериозом влагалища [7].

На начальном этапе лечения методы этиотропной и патогенетической терапии могут быть дополнены применением средств локальной коррекции pH вагинальной среды. Инстилляции, а также использование гелевых кислотосодержащих средств, помимо снижения pH среды, оказывают и антисептический эффект [7].

Таким образом, на первом этапе терапии дисбиоза влагалища необходимо проведение комплекса этиотропных и патогенетических мероприятий, направленных на удаление патогенной флоры, стабилизацию анаэробного компонента нормальной

микрофлоры, оптимизацию физиологических условий влагалищной среды, применение средств коррекции эндокринных и иммунных нарушений и т.д., что создает условия для последующей успешной колонизации лактофлорой, входящей в состав бактериальных биопрепаратов.

Несмотря на большую или меньшую эффективность, все указанные выше способы лечения дисбактериоза влагалища основаны на одном принципе – воздействие на микроорганизмы, обуславливающие патологический процесс, либо коррекция средовых условий организма-хозяина. Такой подход позволяет добиться положительных результатов в случаях, когда лактофлора количественно снижена, но сохранена. Однако при длительном и упорном течении дисбактериоза восстановление нормального баланса собственной микрофлоры становится весьма затруднительным. Можно с высокой степенью вероятности предполагать, что именно в этих случаях наступают рецидивы и любое проводимое лечение оказывается эффективным на непродолжительный срок.

Наиболее физиологичными по регулирующему влиянию на микрофлору и механизму терапевтической активности справедливо считаются препараты из живых бактерий нормального биоценоза, свободные от побочного действия химических эубиотиков. Бактерийные биологические препараты (ББП) обладают антагонистической активностью в отношении многих патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, способствуют восстановлению нормального биоценоза влагалища, полости рта, кишечника и клиническому выздоровлению.

В последние годы применению биологических препаратов при лечении инфекционных заболеваний влагалища стали уделять больше внимания. Эта идея не нова. Еще в 20-е годы XX столетия в Ленинграде был получен препарат «Вагозан» – культура лактобактерий в питательном бульоне. Эффективность бактериальных препаратов на сегодняшний день связывают с рядом качеств исходной культуры. Первое свойство ББП, играющее важную роль в обеспечении терапевтического эффекта – способность микроорганизмов, входящих в состав ББП, приживляться во влагалище и колонизировать его на продолжительное время [45].

Для успешной колонизации влагалища необходимо, чтобы экзогенные лактобактерии и бифидобактерии обладали способностью активно прикрепляться к вагинальным эпителиоцитам, быть кислотоустойчивыми, а также резистентными к антагонистическому действию, проявляемому сосуществующими бактериальными видами,

включенными в состав как нормальной, так и нарушенной микрофлоры. Лактобактерии и бифидобактерии, входящие в состав ББП, должны продуцировать молочную кислоту и, следовательно, обеспечивать нормальные показатели вагинальной кислотности.

Необходимое условие для перспективных штаммов лактобактерий — способность продуцировать перекись водорода. Перспективные штаммы лактобактерий и бифидобактерий должны предупреждать чрезмерное размножение анаэробных бактерий, подавлять рост *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *T. vaginalis*, *G. vaginalis*. Необходимо, чтобы эта способность оценивалась *in vitro* или *in vivo* на безмикробных животных, в процессе отбора нужных штаммов лактобактерий и бифидобактерий. Желательно также наличие у отобранных штаммов лакто- и бифидобактерий антивирусной активности, резистентности к вагинальным спермицидам и микробицидам. А.А.Ленцнер и Х.П.Ленцнер рекомендуют включать в пробиотики гормоны и некоторые антимикробные химиопрепараты [46].

В завершение перечисления биологических свойств, которыми должны обладать штаммы бактерий, входящие в состав биотерапевтических препаратов, следует указать, что эти экзогенные микроорганизмы должны быть безвредны для пациента, не вызывать никаких местных побочных эффектов и не обуславливать развитие таких осложнений, как вагиниты, цервициты, инфекционные осложнения верхних половых путей и мочевыводящих путей [41].

Попытки использовать для коррекции вагинальной микрофлоры штаммы лактобактерий и бифидобактерий, выделенных из кишечника у людей и первоначально предназначенных для профилактики и лечения дисбактериозов кишечника, можно рассматривать исключительно как жест отчаяния, но в этих случаях нельзя ожидать продолжительного хорошо выраженного положительного эффекта.

Следует также учитывать тот факт, что даже микроорганизмы, являющиеся представителями индигенной микрофлоры, в норме присутствующие в желудочно-кишечном тракте, при попадании в нетипичную для них нишу обитания могут вызывать заболевания (бактериемию, эндокардиты, бактериоиды-пельвиоперитониты, сальпингиты) [47]. В связи с этим очень критично и осторожно следует относиться к попыткам внедрения в акушерско-гинекологическую практику препаратов, разработанных на основе спорообразующих

почвенных бактерий, не являющихся представителями нормальной вагинальной микрофлоры, а в целом ряде случаев обладающих атрибутами вирулентности («Бактисубтил»). Искусственная колонизация этими микроорганизмами в значимых для организма хозяина количествах может привести к инфекционным осложнениям [48].

В настоящее время в клинической практике применяется широкий спектр ББП. В отечественном здравоохранении наиболее распространены «Лактобактерин», «Бифидумбактерин», «Ацилакт» и «Бифидин». Основу эубиотиков составляют живые культуры представителей нормальной микрофлоры человека — молочнокислых бактерий и бифидобактерий. ББП — это обезвоженные культуры производственных штаммов названных систематических групп в соответствующих ростовой и суспензионной средах. Все указанные препараты получают путем лиофилизированной сушки различных штаммов молочнокислых бактерий. Лакто- и бифидумбактерин в настоящее время выпускаются медицинской промышленностью, «Ацилакт» и «Бифидин» созданы в Московском НИИЭМ им. Г.Н.Габричевского под руководством профессора Поспеловой В.В.

Лактобактерин представляет собой лиофилизированную микробную массу живых антагонистически активных лактобактерий в виде мелкопористой массы желтовато-коричневого цвета.

«Ацилакт сухой» состоит из микробной массы живых ацидофильных лактобактерий в среде культивирования с добавлением сахарозо-желатино-молочной среды, лиофильно высушенной во флаконах или спрессованной в таблетки. «Ацилакт» имеет вид кристаллической или пористой массы разных оттенков бежевого цвета, обладает специфическим запахом и вкусом. Живые микробные клетки ацидофильных лактобактерий обладают высокой антагонистической активностью в отношении широкого круга патогенных и условно-патогенных микробов, что определяет корректирующее влияние препарата при нарушениях биоценоза женских половых органов.

«Бифидумбактерин» — это масса живых бифидобактерий, лиофильно высушенных в среде культивирования с добавлением сахарозо-желатино-молочной среды. Живые микробные клетки бифидобактерий обладают высокой антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных бактерий, включая энтеропатогенную кишечную палочку, стафилококки, протей, шигеллы.

«Бифидин» — это новый препарат из группы эубиотиков. Он представляет собой штаммы *B. adoles-*

*centis* МС-42 и *B. adolescentis* ГО-13, лиофильно высушенные во флаконах в среде культивирования.

Еще один эубиотик, используемый в клинической практике — бактериальный препарат «Жлемик» [47]. Данный препарат представляет собой взвесь лиофильно высушенных живых лактобактерий, штаммов *L. acidophilus* А-4 и В-2, выделенных из генитального тракта здоровых женщин, с усиленными свойствами по признаку адгезивности к эритроцитам и вагинальным эпителиоцитам человека, что выгодно отличает данный препарат. Штаммы лактобактерий, использованные в препарате «Жлемик», обладают усиленной лизоцимной, гликогенолитической активностью и отличаются устойчивостью к ряду антибиотиков.

Исследование эффективности препарата «Жлемик» на ряде патологий показало, что на фоне клинического успеха происходили позитивные сдвиги в составе вагинальной микрофлоры. Так, после завершения курса лечения бактериального вагиноза препаратом «Жлемик» наблюдалось значительное увеличение численности лактобактерий (до  $10^7$ – $10^8$ ), причем эти микроорганизмы высевались у всех женщин. Важным является тот факт, что данные бактерии занимали доминирующее положение среди всех других представителей вагинальной микрофлоры. Наряду с этим отмечалось выраженное снижение пролиферации практически всех представителей условно-патогенной микрофлоры, особенно анаэробной (наблюдались полная элиминация бактероидов, клостридий, значительное уменьшение количественного роста пептострептококков). Кроме того, в 15 раз снизилась концентрация энтеробактерий и энтерококков, в 20 раз — содержание стафилококков, отмечена полная элиминация актиномицетов. Клиническое и лабораторное выздоров-

ление сразу по завершении терапии имело место у 89% пациенток [49]. Показатели рН влагалищного содержимого у большинства пациенток после окончания терапии метронидазолом в комбинации с препаратом «Жлемик» колебались в пределах 4,1–4,5. Во время терапии ни в одном случае не отмечалось отрицательных побочных явлений. Выраженная терапевтическая активность препарата связана с высокой специфичностью адгезивных возможностей лактобактерий, участвующих в формировании аутохтонных ценозов, вводимых в свою экологическую нишу, что обеспечивает их высокую приживаемость, поддерживающую в течение длительного времени эубиотическое состояние среды. Колонизируя отдельные участки эпителия, лактобактерии не только добывают себе пластический материал за счет протеолиза сквамозного эпителия, но и способствуют усиленной регенерации эпителиальной ткани. Помимо количественного восполнения лактобактерий, «Жлемик» способствует стимуляции местных защитных сил путем увеличения синтеза секреторных иммуноглобулинов, препятствующих адгезии патогенных бактерий к вагинальным эпителиоцитам [49].

Таким образом, необходимо подчеркнуть биологическую обоснованность применения бактериальных препаратов в комплексной терапии дисбиотических нарушений влагалищного биоценоза. Использование данной группы препаратов на завершающем этапе терапии определяет не только достижение одномоментных клинических результатов, но и создает условия для длительной стабилизации микробиотических процессов во влагалище. Достижение подобных результатов монотерапевтическим подходом невозможно и патогенетически неоправданно.

## ЛИТЕРАТУРА

- Hillier S. L., Krohn M. A., Rabe L. K., Klebanoff S. J., Eschenbach D.A. The normal vaginal flora, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-producing lactobacilli, and bacterial vaginosis in pregnant women. *Clin Infect Dis* 1993; 16(Suppl. 4): 273–81.
- Марцишевская Р.Л., Шабалова И.П. Исследование вагинального отделяемого. *Лабораторное дело* 1990; 6: 38–43.
- Levin N.A., Wagner G. Mechanisms for vaginal ion movements in women. *J Physiol* 1978; 284: 172–3.
- Hocini H., Barra A., Belec L., Iscaki S., Preud'homme J.L., Pillot J., Bouvet J.P. Systemic and secretory humoral immunity in the normal human vaginal tract. *Scand J Immunol* 1995; 42(2): 269–74.
- Квасников Е.И., Нестеренко О.А. Молочнокислые бактерии и пути их использования. М.: Наука, 1975; 42.
- Michael R.P., Bonsall R.W., Worner P. Human vaginal secretions: volatile fatty acid content *Science* 1974; 186(4170):1217–9.
- Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. СПб.: Нева-Люкс, 2001; 140.
- Doderlein A. Die Scheidensekretuntersuchugn. *Zefflralbl Gyflakol* 1894; 18: 10–4.
- Elmer G.W., McFarland L.V., Surawicz C.M. Bioterapeutic agents and infectious diseases. Totowa, New Jersey: Humana Press, 1999; 316.
- Larsen B., Galask R.P. Vaginal microbial flora: practical and theoretical relevance. *Obstet Gyilecol* 1980; 55: 100–13.

11. Bartlett J.G., Polk B.F. Bacterial flora of the vagina: quantitative study. *Rev Infect Dis* 1984; 6(Suppl. 1): 567–72.
12. Brown W.J., Sautter R.L., Pickrum H.M. Sequential quantitative evaluation of vaginal flora in regularly menstruating normal women. *J Clin Microbiol* 1980; 11: 479–84.
13. Ларсен Б. Микрофлора родовых путей в норме. Репродуктивное здоровье. Т. 1. М.: Медицина, 1988; 37–45.
14. Петровская В.Г., Марко О.П. Микрофлора человека в норме и патологии. М.: Медицина, 1976; 231.
15. Brown W.J. Variations in the vaginal bacterial flora: a preliminary report. *Ann Intern Med* 1982; 96(6): 931–4.
16. Hammann R., Kronibus A., Lang N., Werner H. Quantitative studies on the vaginal flora of asymptomatic women and patients with vaginitis and vaginosis. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A]* 1987; 265(3–4): 451–61.
17. Giorgi A., Torriani S., Dellaglio F., Bo G., Stola E., Bemuzzi L. Identification of vaginal lactobacilli from asymptomatic women. *Microbiological Rev* 1987; 377–84.
18. Анкирская А.С., Муравьева В.В. Видовой состав и некоторые биологические свойства лактобацилл при различных состояниях микроэкологии влагалища. *Акушерство и гинекология* 2000; 3: 26–8.
19. Мартикайнен З.М. Коринебактерии, обнаруженные при кольпитах и пuerперальных осложнениях. *Клиническая лабораторная диагностика* 1995; 4: 45–8.
20. Spiegel C.A. Bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Rev* 1991; 4: 485–502.
21. Galask R.P., Larsen B., Ohm M.S. Vaginal flora and its role in disease entities. *Clin Obstet Gynecol* 1976; 19(1): 61–81.
22. Isenberg H.D., Painter B.D. Indigenous and pathogenic microorganisms of humans. — In: *Manual of Clinical Microbiology* / Eds. E. H. Lennette, A. Balows, W. J. Hausler et al. 3rd edn. Washington: A.S.M., 1980. 25–39.
23. Wilson G.S., Miles A. Principles of bacteriology, virology and immunity. 6th edn., II. — London: Arnold, 1975. 2604–25.
24. Skarin A., Sylwan J. Vaginal lactobacilli inhibiting growth of *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* and other bacterial species cultured from vaginal content of women with bacterial vaginosis. *Acta Pathol Microbiol Immun* 1987; 94(6): 399–403.
25. Брежнев Е.Я. Цитологические и некоторые цитохимические особенности влагалищного эпителия при трихомонадном кольпите. Автореф дис. ... канд. мед. наук. М., 1970; 20.
26. Klebanoff S.J., Smith D.C. Peroxidase-mediated antimicrobial activity of rat uterine fluid. *Gynecol Invest* 1970; 1(1): 21–30.
27. Hawes S.E., Hillier S.L., Benedetti J., et al. Hydrogen peroxide-producing lactobacilli and acquisition of vaginal infections. *J Infect Dis* 1996; 174: 1058–63.
28. Smith H. Microbial surfaces in relation to pathogenicity. *Bacteriol Rev* 1977; 41: 475–500.
29. Chan R.C.Y., Bruce A.W., Reid G. Adherence of cervical, vaginal and distal urethral normal microbial flora to human uroepithelial cells and the inhibition of adherence of gram-negative uropathogens by competitive exclusion. *J Urol* 1984; 131: 596–601.
30. Mardh P.A., Westrom L. Adherence of bacteria to vaginal epithelial cells. *Infect Immun* 1976; 13: 661–6.
31. Reid G., Cook R.L., Bruce A.W. Examination of strains of lactobacilli for properties that may influence bacterial interference in the urinary tract. *J Urol* 1987; 138: 330–5.
32. Sobel J.D., Myers P., Levison M.E., Kaye D. Adherence of *Candida albicans* to human vaginal and buccal epithelial cells. *J Infect Dis* 1981; 143(1): 76–82.
33. Sobel J.D., Schneider J., Kaye D., Levison M.E. Adherence of bacteria to vagina epithelial cells at various times in the menstrual cycle. *Infect Immun* 1981; 31: 194–7.
34. Reid G., Chan R.C.Y., Bruce A.W., Costerton J.W. Prevention of urinary tract infections in rats with an indigenous *Lactobacillus casei* strain. *Infect Immun* 1985; 49: 320–4.
35. Andersson R.E., Daeschel M.A., Ilassan H.N. Antibacterial activity of plantaciri SIK-83, a bacteriocin produced by *Lactobacillus plantarum*. *Biochimie* 1988; 70: 381–90.
36. Axelsson L.T., Chung T.C., Dobrogosz W.J., Jindgren S.E. Production of a broad spectrum antimicrobial substance by *Lactobacillus reuteri*. *Microb Ecology Health Dis* 1989; 2: 131–6.
37. Silva M., Jacobus N.V., Deneke C., Gorbach S.L. Antimicrobial substance from human *Lactobacillus* strain. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 1231–3.
38. Пинегин Б.В., Коршунов В.М., Шкарупета М.М., Мальцева Н.Н. Индигенные микроорганизмы как иммуномодуляторы. В сборнике «Иммуномодуляторы». М., 1987. 149–56.
39. Perdigon G., de Macias M.E.N., Alvarez S., Oliver G., de Ruiz Holgado A.P. Systemic augmentation of the immune response in mice by feeding fermented milk with *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus acidophilus*. *Immunology* 1988; 63:17–23.

40. Schweinie J.E., Fine D.P., Guckian J.C. Neutrophil (PMN) killing of pneumococci: Clotting Factor XIII subunit B is needed. Abstracts twenty third Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy. Las Vegas: S.n., 1983; 64.
41. Sussman J.I., Baron E.J., Goldberg S.M., et al. Clinical manifestations and therapy of lactobacillus endocarditis: report of a case and review of the literature. Rev Infect Dis 1986; 8: 771–6.
42. Platz-Christensen J.J., Pahlson C., Larsson P.G. Long, uniform Lactobacilli (D'derlein's Bacteria): A new risk factor for postoperative infection after first-trimester abortion. Infect Dis Obstet Gynecol 1995; 3(3): 102–9.
43. Wilks M., Thin R.N., Tabaqchali S. Quantitative bacteriology of the vaginal flora in genital disease. J Med Microbiol 1984; 18(2): 217–31.
44. Джалилова Д.Н., Перламутрова Ю.И. Эффективность иммунокорректора гроприносина в терапии УГХ. Тезисы докладов Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 2003; 172.
45. Reid G., Millsap K., Bruce A.W. Implantation of Lactobacillus casei versus rhamnosus into the vagina. Lancet 1994; 344: 1229.
46. Ленцнер А. А., Ленцнер Х.П. Защитная функция лактофлоры влагалища и возможности ее усиления. Тезисы докладов Всероссийской научно-практической конференции «Дисбактериоз и эубиотики». М., 1996; 22.
47. Коршунов В.М., Володин Н.Н., Ефимов Б.А. и др. Нормальная микрофлора кишечника. Диагностика, профилактика и лечение дисбактериозов кишечника. Пособие для врачей и студентов. М., МЗ РФ, 1997; 40.
48. Коршунов В.М., Володин Н.Н., Ефимов Б.А. и др. Микроэкология желудочно-кишечного тракта. Коррекция микрофлоры при дисбактериозах кишечника. Учебное пособие. М., МЗ РФ, 1999; 80.
49. Коршунов В.М., Кафарская Л.И., Багирова М.Ш. и др. Коррекция вагинальной микрофлоры у больных с папилломавирусной инфекцией в ассоциации с цервикальной интраэпителиальной неоплазией с помощью нового бактериального препарата «Жлемик». ЖМЭИ 1995; 4; 91–4.

### **Рандомизированное, двойное слепое, плацебоконтролируемое исследование эффективности перорального применения лактобактерий для восстановления микрофлоры влагалища у женщин в постменопаузе**

Австрийские исследователи провели рандомизированное, двойное слепое, плацебоконтролируемое исследование, целью которого явилось изучение влияния перорального приема пробиотических штаммов *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 и *Lactobacillus reuteri* RC-14 на качественный состав вагинальной флоры у женщин в постменопаузе. Оценку выраженности дисбиотических нарушений вагинальной микрофлоры оценивали с помощью шкалы Nugent. Женщины ( $n = 72$ ) с дисбиотическими нарушениями (4–6 баллов по шкале Nugent) были рандомизированы в две группы: пациентки из группы активного лечения ( $n = 35$ ) получали 1 раз в сутки капсулы, содержащие  $2,5 \times 10^9$  КОЕ каждого из пробиотических штаммов – *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14. Женщины контрольной группы ( $n = 37$ ) получали плацебо. Наблюдение продолжалось в течение 14 дней, через день после завершения исследования проводили взятие влагалищного мазка. Эффективность перорального приема пробиотиков оценивали по изменению величины суммарного балла по шкале Nugent, целевым считалось ее снижение на 2 балла и более. В результате проведенного исследования указанная цель была достигнута у 21 (60%) женщины, получавшей пробиотические штаммы лактобактерий, и только у 6 (16%) в группе контроля ( $p < 0,001$ ). Медиана изменения суммарной оценки выраженности дисбиотических нарушений микрофлоры влагалища составила 3 балла в группе женщин с пробиотиками и 0 баллов – в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). Таким образом, была продемонстрирована возможность альтернативного способа восстановления нормальной микрофлоры влагалища путем перорального приема пробиотических штаммов лактобактерий.

*Источник: Petricevic L., Unger F.M., Viernstein H., Kiss H. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral lactobacilli to improve the vaginal flora of postmenopausal women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008; 141(1): 54–7.*

# КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ЖЕНЩИН В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

## РЕЗЮМЕ

Рассматриваются вопросы распространенности, этиологии и патогенеза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у женщин в период беременности. Представлен современный алгоритм диагностики и лечения ГЭРБ у беременных с применением современных инструментальных методов и разрешенного арсенала лекарственных средств, используемых в гастроэнтерологии. Особое внимание уделено безопасности назначения препаратов.

**Ключевые слова:** беременные, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диагностика, лечение.

## ABSTRACT

A problem of prevalence, etiology and pathogenesis of gastroesophageal reflux disease (GRD) in pregnant women are discussed in this article. A modern algorithm of diagnostics and treatment of GRB in pregnant women with the help of modern instrumental methods and competent arsenal of medications, used in gastroenterology, is presented. Special attention is given to the safety of prescribed medications.

**Key words:** pregnant women, gastroesophageal reflux disease, diagnostics, treatment.

**С.Г.Бурков**

Поликлиника № 3  
Управления делами  
Президента РФ,  
Москва



Для  
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

**Бурков Сергей  
Геннадьевич,**  
доктор медицинских  
наук, профессор,  
заведующий отделением  
гастроэнтерологии,  
ультразвуковых и  
эндоскопических  
исследований ФГУ  
«Поликлиника № 3»  
Управления делами  
Президента РФ

Адрес: 129090 Москва,  
Грохольский пер., 31

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся спонтанным или регулярно повторяющимся забрасыванием в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода с развитием в нем эрозивно-язвенных, катаральных и/или функциональных нарушений.

## Эпидемиология

Изжога, основной симптом ГЭРБ, встречается, по некоторым оценкам, у 50–80% беременных женщин [1, 2]. Изжога развивается столь часто, что как сами женщины, так и многие акушеры считают ее нормальным проявлением беременности, не требующим особого внимания. Предлагают выделять «изжогу беременных» как отдельный симптом, свойственный беременности и заканчивающийся вскоре после родоразрешения.

Большинство статистических данных свидетельствуют, что индекс массы тела до наступления беременности, прибавка веса во время нее, раса не влияют или влияют в незначительной степени на частоту появления и тяжесть симптома [2, 3]. Вместе с тем замечено, что развитие изжоги в первую беременность повышает риск ее повторения при последующих.

Нередко изжога является следствием имевшейся ранее ГЭРБ. Накопленный опыт показывает, что из 55 беременных женщин с рефлюкс-эзофагитом, подтвержденным эндоскопически, лишь у 10 (18%) заболевание манифестировало во время беременности [1]. После детального расспроса 60 беременных L. de Castro выяснил, что изжога впервые появилась у 52% женщин в I, 24% – во II и лишь 9% – в III триместре и была более интенсивной в последние месяцы беременности [4]. Анализ, проведенный J. Маггеро и соавт. показал, что изжога имеет место в I триместре у 22%, 39 – во II и 72% – в III триместре; риск последней возрастает с увеличением срока, числа беременностей в прошлом, коррелируя с возрастом женщин [5].

## Патогенез

В основе ГЭРБ во время беременности лежат те же механизмы, что и вне ее, однако многие вопросы патогенеза до сих пор остаются невыясненными. В одной из ранних работ было показано, что гипотония нижнего пищеводного сфинктера имеет место у 55% женщин, страдающих изжогой, и лишь у 20% — без таковой [6]. Давление в сфинктере снижается по мере возрастания срока, а восстановление тонуса происходит вскоре после родов.

J.Lind и соавт., изучив внутрижелудочное давление, средние показатели тонуса нижнего пищеводного сфинктера, изменение давления в нем в ответ на компрессию живота у беременных с изжогой, без нее и небеременных женщин, установили, что у беременных внутрижелудочное давление было выше, чем в группе сравнения [7]. Максимальное давление в нижнем пищеводном сфинктере в ответ на абдоминальную компрессию возрастало у беременных без изжоги, тогда как у пациенток с изжогой тонус сфинктера в покое оказался ниже, чем в группе небеременных. Во всех случаях показатели возвращались к норме после родов. Авторы заключили, что внутрижелудочное давление увеличивается в гестационный период, но среднее давление в нижнем пищеводном сфинктере не возрастает должным образом, особенно у пациенток с изжогой. Этот феномен в комбинации со снижением тонуса пищеводного сфинктера в покое приводит к развитию гастроэзофагеального рефлюкса.

E.Vainbridge и соавт., проведя манометрическое исследование пищевода и желудка у беременных, выявили снижение тонуса и моторики пищевода и желудка, давления в нижнем пищеводном сфинктере, увеличение антиперистальтических сокращений пищевода, что, по их мнению, способствует развитию гастроэзофагеального рефлюкса в период беременности [8].

Повышенное внутрибрюшное давление, обусловленное увеличением беременной матки, является другой важной причиной, способствующей рефлюксу. Кроме того, смещение желудка вверх по мере развития беременности на фоне снижения тонуса мышц диафрагмы, «разрыхления» ее соединительнотканной основы приводит не только к нарушению запирающей функции кардии, но и развитию грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Так, по данным Л.А.Положенковой (1973), у 21% женщин грыжи развиваются во время беременности, причем чаще у многорожавших женщин в возрасте старше 30 лет [17].

Другой возможной причиной, привносящей свой негативный вклад в рассматриваемую ситуа-

цию, является изменение пищеводного и гастроинтестинального транзита. У беременных имеют место замедление скорости и снижение амплитуды перистальтики пищевода. Кроме того, отмечается замедление опорожнения желудка и/или увеличение времени транзита химуса в тонком кишечнике, что также может способствовать развитию изжоги [9, 10].

## Классификация

В 2002 году на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в Лос-Анджелесе была принята клиническая классификация ГЭРБ, согласно которой различают:

- неэрозивную (или эндоскопически негативную) форму болезни, т.е. ГЭРБ без признаков эзофагита;
- эрозивно-язвенную (или эндоскопически позитивную) форму болезни, включающую осложнения в виде развития язв, стриктур пищевода;
- пищевод Баррета (метаплазия многослойного плоского эпителия на цилиндрический в дистальном отделе пищевода как следствие ГЭРБ; случаев заболевания у беременных не описано).

## Диагностика

Клиническая картина ГЭРБ в период беременности практически не отличается от таковой вне ее. Естественно, основным симптомом является изжога, которая обычно развивается после еды (у 77% женщин), особенно в связи с употреблением обильной, жирной, жареной и острой пищи [4]. Продолжается изжога от нескольких минут до нескольких часов, повторяется в течение дня многократно, усиливаясь в горизонтальном положении, при повороте с одного бока на другой, наклонах туловища вперед. На фоне изжоги возможно появление болей за грудиной, одинофагии, отрыжки кислым. Нередко боль иррадирует в затылок, межлопаточное пространство, усиливаясь во время или непосредственно после еды [1].

Наблюдение за 55 беременными показало, что обострение ГЭРБ в I триместре имело место в 6 (11%) случаях, во II — у 27 (49%) и у 22 (40%) женщин в III триместре [1]. В первом триместре изжога нередко провоцируется рвотой беременных. H.Farday обращает внимание на тот факт, что рвота — обычный симптом для ранних сроков беременности, но она мало характерна для второй ее половины [11]. Поэтому, если в последние 6–7 недель появляется рвота, данный признак не следует игнорировать, поскольку рвота может свидетельствовать о развитии грыжи пищеводного отверстия диафрагмы или стриктуры пищевода [12].

Осложнения ГЭРБ (язва, кровотечение, стриктуры пищевода) у беременных встречаются редко. Возможно, это обусловлено тем, что длительность эзофагита у беременных сравнительно небольшая, и возникающие изменения слизистой оболочки не приводят к столь драматическим последствиям, как в общей популяции. Не следует забывать и о синдроме Маллори-Вейса, который может осложнить течение беременности на ранних сроках. Нам удалось диагностировать заболевание у четырех женщин с тяжелой рвотой беременных при сроке 5–11 недель [1].

Первичная диагностика ГЭРБ должна основываться на клинических проявлениях болезни, поскольку чувствительность и специфичность симптома изжоги достигают 90% [13]. Манометрия пищевода и рН-метрия могут быть использованы у беременных [3], но необходимость их выполнения сомнительна. Рентгенологическое исследование из-за возможного повреждающего влияния на плод неприемлемо.

Эзофагогастроуденоскопия является методом выбора для диагностики ГЭРБ, особенно ее осложнений. Хотя метод обременителен для матери, безопасность для плода, высокая информативность, возможность топической диагностики и дифференциальной диагностики заболеваний выдвигают его на первое место среди инструментальных методов диагностики патологии верхних отделов пищеварительного тракта у беременных [9]. Плановая эндоскопия противопоказана беременным с деформацией шейно-грудного отдела позвоночника, резко выраженным кифозом, сколиозом или лордозом; сужениями пищевода, размер которых меньше диаметра эндоскопа; ригидностью глотки; большим зобом; чрезмерной рвотой беременных; нефропатией, эклампсией/преэклампсией; предлежанием плаценты, высокой степенью миопии. Как относительное противопоказание можно выделить истмико-цервикальную недостаточность в сочетании с угрозой прерывания беременности.

Другим безопасным высокоинформативным инструментальным методом диагностики ГЭРБ у беременных является ультразвуковой. Разработанные нами методологические подходы и нормативы позволяют диагностировать грыжу пищеводного отверстия диафрагмы и гастроэзофагеальный рефлюкс с высокой точностью [14].

## Лечение

Проводя лечение беременных, нельзя не учитывать возможное повреждающее воздействие лекарственных препаратов, принимаемых матерью, на развитие плода и новорожденного. Среди мно-

гочисленных факторов, способных вызывать нарушение развития будущего ребенка, лекарственным средствам принадлежит одно из первых мест, а степень риска колеблется от 2 до 70% [15].

Нередко беременные принимают лекарства без особых к тому показаний. Так, J.Schriner и M.Kuns отмечают, что лишь 20% опрошенных ими женщин не пользовались на протяжении беременности никакими лекарствами, тогда как 65% принимали медикаменты без рекомендации врача, причем около половины – в I триместре, а 25% – на протяжении всей беременности [16].

Терапия неэрозивной формы ГЭРБ должна начинаться с соблюдения рекомендаций по изменению стиля жизни и диеты. Прежде всего женщине следует избегать тех положений тела, которые способствуют возникновению изжоги. При отсутствии противопоказаний – сон с приподнятым головным концом кровати (под углом 15 градусов). Необходимо избегать запоров, если таковые развиваются, так как любое натуживание приводит к повышению внутрибрюшного давления, забросу кислого содержимого в пищевод и появлению изжоги. Показано дробное питание (5–7 раз в день), малыми порциями, не переедая.

При незначительной изжоге этих мероприятий может оказаться вполне достаточно. В случаях выраженной изжоги, появлении других симптомов ГЭРБ необходимо обсудить с беременной все положительные и возможные отрицательные стороны медикаментозного лечения. К сожалению, эффективность и безопасность препаратов, используемых в лечении ГЭРБ, не изучалась в рандомизированных контролируемых исследованиях у беременных (по этическим соображениям). Большинство рекомендаций по их применению основываются на описаниях случаев терапии и когортных исследованиях, проводившихся фармацевтическими компаниями, или рекомендациях FDA (Администрация по пищевым продуктам и лекарствам, США).

Традиционно в терапии ГЭРБ используются антациды, сукралфат, прокинетики, H<sub>2</sub>-блокаторы гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонной помпы. Экспертами FDA предложено выделять пять категорий безопасности лекарств, применяемых в период беременности: А, В, С, D и X (см. таблицу), основываясь на их системной биодоступности и всасываемости, а также сообщениях о врожденных уродствах у человека и животных [18].

## Антациды

Антациды относятся к одной из самых часто предписываемых (употребляемых) беременным



## Классификация препаратов, используемых в период беременности (FDA 2001, США) [3]

Класс	Комментарии
A	В хорошо спланированных контролируемых исследованиях, включавших беременных женщин, лекарство не вызывало увеличения риска неблагоприятного развития плода
B	Исследования на животных не показали неблагоприятного влияния лекарства на плод притом, что контролируемые исследования беременных женщин не проводились или в экспериментах на животных были показаны нежелательные эффекты, связанные с приемом лекарства, но эти результаты не были подтверждены в контролируемых исследованиях беременных женщин
C	В экспериментах на животных были отмечены нежелательные эффекты, связанные с приемом лекарства, притом, что контролируемые исследования беременных женщин не проводились или безопасность лекарства не изучалась ни в экспериментах на животных, ни в контролируемых исследованиях беременных женщин
D	В исследованиях, контролируемых или обсервационных, было отмечено увеличение риска для плода, связанного с приемом лекарства. Однако польза от лечения может превосходить потенциальный риск
X	В исследованиях, контролируемых или обсервационных, на животных или с участием беременных женщин получены доказательства риска развития врожденных аномалий или стойких повреждений плода. Применение лекарства у женщин с подтвержденной или предполагаемой беременностью противопоказано

групп лекарственных средств [19]. Их принято подразделять на всасывающиеся (системные, растворимые) и невсасывающиеся (несистемные, нерастворимые).

Говоря о всасывающихся антацидах, прежде всего, следует сказать о гидрокарбонате натрия, который не подходит для длительного применения из-за кратковременности действия и возможного появления отеков при систематическом применении, что крайне нежелательно у беременных.

К невсасывающимся антацидам относятся карбонат кальция, магния гидроксид, магния тригидрат и магния карбонат основной, а также алюминия фосфат и алюминия гидроксид. Эта группа препаратов обладает высокой эффективностью и слабой выраженностью побочных эффектов; их допустимо назначать беременным, не опасаясь подвергнуть мать и плод дополнительному риску [21–23]. Проведившиеся на животных исследования доказали отсутствие тератогенного действия магний-, алюминий- и кальцийсодержащих антацидов [23], хотя от 15 до 30% магния, не более 10% кальция и еще меньшее количество солей алюминия могут всасываться после реакции с соляной кислотой желудочного сока. На сегодня большинство из антацидов считаются безопасными и допущены к применению беременными в средних терапевтических дозах [18]. Более того, существуют наблюдения, показывающие, что у женщин, принимавших окись магния, беременность реже осложнялась нефропатией и эклампсией [3].

Мы располагаем собственным опытом лечения ГЭРБ у беременных антацидным препаратом «Фосфалюгель» (гель фосфата алюминия, 23%), характеризующегося высокой кислото-нейтрализующей

активностью, усиливают которую входящие в его состав гель пектина и агар-агара. Помимо прочего, агар-агар, адсорбируя на себе воду и соляную кислоту, разбухает, приводя к растяжению кишечника, стимулируя тем самым его перистальтику и акт дефекации. Поскольку при этом ничего не всасывается, агар-агар особенно подходит для беременных.

Под наблюдением находились 34 беременные женщины в сроки 19–36 недель, предъявлявших жалобы на изжогу. Первобеременных было 18, первородящих – 24, возраст женщин – от 24 до 38 лет. Продолжительность изжоги к моменту начала лечения составила в среднем 18 дней. У 11 женщин из анамнеза удалось выявить наличие заболеваний пищеварительного тракта, и они были исключены из анализа.

В начале лечения 23 вошедшим в исследование пациенткам предлагалось соблюдение «режимных» мероприятий, направленных на предотвращение желудочно-пищеводного рефлюкса (сон с приподнятым изголовьем кровати, дробное питание, возможность избежать переедания) и соблюдение диеты с включением в рацион пищевых антацидов (молоко, сливки, яичный белок и т.д.). Медикаментозное лечение включало назначение «Фосфалюгеля» по 16 г (1 пакетик) при появлении изжоги или 2–4 раза в сутки через 60 минут после еды, при регистрации более двух эпизодов последней – в течение дня. Для удлинения времени действия препарата, начиная с третьих суток, женщины разводили «Фосфалюгель» в 1/2 стакана кипяченой воды.

Оценка терапевтической эффективности препарата «Фосфалюгель» проводилась по трем критериям: «хороший» результат (полное прекращение симптома), «удовлетворительный» (уменьшение

интенсивности, частоты возникновения и продолжительности изжоги или ее появление только после нарушения диеты) и «неудовлетворительный» (сохранение или нарастание интенсивности, частоты возникновения и продолжительности симптома). Кроме того, учитывались нежелательные эффекты, связанные с лечением, оценивались вкусовые ощущения, проводилось сравнение эффективности с другими, ранее принимавшимися антацидами. Длительность терапии и период наблюдения зависели от жалоб женщин, субъективным критериям.

Итоговый анализ показал, что терапевтическая эффективность препарата «Фосфалюгель» оценена как «хорошая» у 15 беременных, «удовлетворительная» – 8. Неудовлетворительных результатов лечения не отмечено. Отмечено, что однократная доза препарата (1 пакетик) купировала симптом в течение 1–2 мин, продолжительность эффекта 4,5–6 часов. В течение первых суток лечения изжога прекратилась и более не возобновлялась у 4 женщин, на 3–5 день – у 11, к 7 дню – у всех пациенток. Поскольку чувства обоняния и вкуса во время беременности особенно обострены, естественно, необходимо назначение препарата, приятного на вкус. Оценка вкусовых ощущений при приеме препарата «Фосфалюгель» проводилась по 5-бальной шкале: «очень хорошо», «хорошо», «удовлетворительно», «плохо» и «очень плохо». Большинство женщин вкус антацида оценили как «очень хороший» и «хороший» ( $n = 16$ ), «удовлетворительным» вкус посчитали 6 беременных, «плохим» одна женщина. Следует заметить, что у данной пациентки на протяжении всей беременности отмечались непереносимость различных запахов, извращение вкуса.

Из нежелательных действий можно выделить появление запора у одной беременной к концу недельного курса, однако однозначно связать появление запора с приемом препарата нельзя, поскольку он возникал у нее периодически и ранее.

Говоря об антацидах, нельзя не упомянуть о популярных в нашей стране лекарственных средствах, в состав которых входит висмут (Викалин, Викрам, Бисмофалк, Де-нол), оказывающих не только антацидное, но и цитопротективное действие. Применять эти средства во время беременности не следует из-за недостатка информации о возможном неблагоприятном влиянии солей висмута на плод. Препараты висмута по классификации FDA отнесены к категории С.

### **H<sub>2</sub>-блокаторы гистаминовых рецепторов**

Хотя в последние годы H<sub>2</sub>-блокаторы гистаминовых рецепторов все реже применяются для лече-

ния ГЭРБ, это наиболее безопасная группа лекарственных средств, используемая для лечения изжоги у беременных. Все препараты группы отнесены FDA к категории В.

Эффективность ранитидина у беременных изучалась специально. В двойном слепом плацебоконтролируемом перекрестном исследовании J. Larson и соавт. сравнивали эффективность действия ранитидина (150 мг ранитидина 2 раза в сутки или 150 мг один раз в сутки на ночь в течение 20 недель) у беременных женщин с симптомами ГЭРБ, у которых лечение антацидами оказалось безуспешным [26]. Эффективным оказался двукратный прием препарата, при этом никаких побочных действий или негативных исходов не наблюдалось.

Выполненное в 1996 г. проспективное когортное исследование, включавшее 178 женщин, принимавших H<sub>2</sub>-блокаторы (71% – ранитидин, 16 – циметидин, 8 – фамотидин и 5% – низатидин) и 178 женщин из группы контроля, не принимавших каких-либо лекарственных средств, подтвердило безопасность H<sub>2</sub>-блокаторов [27]. Аналогичные сведения получены и при анализе данных шведского регистра новорожденных (Swedish Medical Birth Registry Study): лишь 6 (3,8%) случаев врожденных уродств зарегистрированы среди 156 новорожденных, матери которых принимали ранитидин [3]. Сводные данные по Великобритании и Италии также указывают на отсутствие влияния ранитидина на риск развития врожденных уродств – отношение шансов составило 1,4 (95% доверительный интервал 0,8; 2,4) [28]. Отсутствие тератогенного или токсического воздействия в экспериментальных условиях и данные, полученные в клинике, показывают, что ранитидин безопасен даже во время I триместра, причем это единственный H<sub>2</sub>-блокатор с доказанной эффективностью действия у беременных.

Экспериментальные исследования, выполненные на крысах и кроликах, свидетельствуют об отсутствии фетотоксического или тератогенного действия фамотидина. Исследование Michigan Medicaid показало, что у 2 (6,1%) из 33 новорожденных, матери которых принимали фамотидин в I триместре, были выявлены врожденные уродства [24]. Но количество имеющих в настоящее время наблюдений слишком мало, чтобы сделать однозначные выводы.

### **Прокинетики**

Прокинетики дают существенное облегчение симптомов, сопоставимое с применением H<sub>2</sub>-блокаторов при легких формах ГЭРБ.

Метоклопрамид, являясь блокатором допаминовых рецепторов, повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера и тем самым уменьшает гастроэзофагальный рефлюкс, улучшает кинетику (самоочищение пищевода), эвакуаторную функцию желудка. У беременных основным показанием к назначению являются тошнота и рвота беременных. Экспериментальные исследования выявили безопасность его применения у лабораторных животных. Никаких врожденных уродств или токсических поражений новорожденных не зарегистрировано и у человека. Экспертами FDA метоклопрамид отнесен к категории В [3].

Другой препарат данного класса – домперидон, согласно инструкции производителя запрещается применять во время беременности. В литературе отсутствуют данные относительно возможного риска для плода и категории FDA, к которой препарат был бы отнесен.

#### **Ингибиторы протонной помпы**

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) – наиболее действенный класс лекарственных средств, используемый для лечения ГЭРБ. Хотя эффективность ИПП в лечении ГЭРБ превосходит таковую  $H_2$ -блокаторов, они не так часто применяются у беременных. Именно поэтому сведения по безопасности использования данной группы терапевтических агентов еще более ограничены; они могут назначаться только беременным с подтвержденным эндоскопически тяжелым или осложненным течением ГЭРБ, у которых лечение  $H_2$ -блокаторами оказалось неэффективным.

Омепразол отнесен экспертами FDA к категории С, поскольку в дозах, применяемых у человека, вызывает дозозависимую смерть эмбриона или плода у крыс и кроликов при отсутствии тератогенного воздействия [29]. Кроме того, по данным FDA, имеются сведения о 12 случаях развития врожденных уродств у детей, матери которых принимали препарат начиная с 13 недели [24]. С другой стороны, в литературе имеются сведения о безопасности омепразола. К примеру, под наблюдением М.Нагге и соавт. находилась женщина, страдавшая синдромом Золлингера-Эллисона, которая принимала омепразол во время двух беременностей [30]. Первый раз она получала его в дозе 120 мг в сутки начиная с 11 недели и родила живого доношенного ребенка, во время второй беременности – 180 мг омепразола и 450 мг циметидина в сутки и родила здорового мальчика. В сообщении G.Vrunner и соавт. 9 женщин получали от 20 до 60 мг омепразола, причем четверо – в I три-

местре [31]. Никаких аномалий развития или врожденных уродств у новорожденных отмечено не было, длительность наблюдения за детьми составила от 2 до 12 лет.

Существует несколько проспективных исследований, подтверждающих безопасность ИПП и, в частности, омепразола. В Swedish Medical Birth Registry проведен анализ состояния 262 новорожденных, матери которых принимали омепразол на протяжении беременности [32]. Среди них было зарегистрировано 8 (3,1%) детей с врожденными аномалиями, притом что общая частота этих нарушений по данным регистра составила 3,9%. В другом проспективном когортном исследовании исходы беременности сравнивались в трех группах женщин: первую составили 113, принимавших омепразол; вторую – 113, принимавших  $H_2$ -блокаторы; и третью – 113 женщин, не принимавших какие-либо антисекреторные лекарственные средства [33]. Никаких значимых различий в исходах беременности между тремя группами пациенток получено не было. Существуют и другие наблюдения, подтверждающие безопасность применения омепразола в гестационный период. Так, ранее упоминавшаяся база данных по Великобритании и Италии свидетельствует: у 134 женщин, принимавших омепразол, родились 139 живых новорожденных, у 5 (3,7%) – имели место врожденные уродства [28]. Соответствующий риск развития врожденных уродств не превышал популяционный уровень – отношение шансов в результате применения омепразола составило 0,9 (0,3; 2,2). Таким образом, можно согласиться с выводом J.Richter о том, что омепразол безопасен при назначении беременным женщинам [3].

Экспериментальные исследования, проводившиеся на беременных крысах и кроликах, показали, что лансопризол в дозах в 40 и 16 раз превышающих рекомендуемые у человека не оказывает отрицательного влияния на фертильность и не является фетотоксичным [34]. Данные по безопасности клинического применения препарата у женщин в гестационном периоде скудны. В одном когортном исследовании, проведенном в Англии, неблагоприятные последствия после приема лансопризола отмечены не были [3].

Судя по информации, предоставляемой компаниями-производителями, экспериментальные данные, полученные на крысах и кроликах, свидетельствуют о безопасности применения рабепразола, пантопризола и эзомепразола во время беременности. Однако в литературе отсутствуют сведения по использованию этих препаратов у беременных жен-

шин, а, следовательно, в лечении этой категории больных ГЭРБ их применения лучше избегать.

## Выводы

Учитывая все сведения, представленные в данной работе, может быть предложен следующий алгоритм лечения ГЭРБ у беременных. В легких случаях следует ограничиться рекомендациями по соблюдению диеты и изменению стиля жизни. При отсутствии эффекта медикаментозную терапию следует начинать с назначения антацидов. В случае неэффективности данного подхода после всесто-

ронного обсуждения проблемы с беременной, включая профиль безопасности рекомендуемых препаратов, могут быть назначены H<sub>2</sub>-блокаторы гистаминовых рецепторов (1 раз в сутки, вечером, после ужина). ИПП являются препаратами резерва для лечения тяжелых и осложненных случаев ГЭРБ после предварительно проведенной эзофагогастродуоденоскопии. По-видимому, предпочтение следует отдать оригинальному омепразолу, имеющему лучший из всех ИПП профиль безопасности [3]. Оперативное лечение ГЭРБ во время беременности не проводится.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бурков С.Г. Заболевания органов пищеварения у беременных. М.: КРОН-ПРЕСС, 1990; 41–61.
2. Basse O. Pregnancy and heartburn in Nigerians and Caucasians with theories about aetiology based on manometric recordings from oesophagus and stomach. Br J Obstet Gynaecol 1977; 84: 439–43.
3. Richter J.E. Gastroesophageal reflux disease during pregnancy. Gastroent Clinics 2003; 32: 1–27.
4. De Castro L.P. Reflux esophagitis as the cause of heartburn in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1967; 98: 1–10.
5. Marrero J.M., Goggin P.M., de Caestecker J.S., et al. Determinants of pregnancy heartburn. Br J Obstet Gynaecol 1992; 99: 431–734.
6. Nagler R., Spiro H.M. Heartburn in late pregnancy: manometric studies of esophageal motor function. J Clin Invest 1961; 40: 954–70.
7. Lind J.F., Smith A.M., McKiver D.K., et al. Heartburn in pregnancy – a manometry study. CMAJ 1968; 98: 571–4.
8. Bainbridge E.T., Nicholas S.D., Newton J.R., Temple J.G. Gastro-oesophageal reflux in pregnancy. Altered function of the barrier to reflux in asymptomatic women during early pregnancy. Scand J Gastroent 1984; 19(1): 85–90.
9. Шехтман М.М., Коротыко Г.Ф., Бурков С.Г. Физиология и патология органов пищеварения у беременных. Ташкент, Медицина: 1989; 160.
10. Tytgat G.N., Heading R.C., Muller-Lissner S., et al. Contemporary understanding and management of reflux and constipation in the general population and pregnancy: a consensus meeting. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18: 291–301.
11. Farday H.J. Vomiting in late pregnancy due to diaphragmatic hernia. Br J Obstet Gynaecol 1984; 91: 390–3.
12. Swinhoe J.R., Cochzane G.B., Wishart R. Oesophageal stricture due to reflux oesophagitis in pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1981; 88: 1249–51.
13. Klauser A.G., Schindlbeck N.E., Muller-Lissner S.A. Symptoms in gastroesophageal reflux disease. Lancet 1990; 335: 265–8.
14. Бурков С.Г., Атабекова Л.А., Александрова Т.А., Славянова И.Л. Трансабдоминальная ультразвуковая диагностика заболеваний пищевода. Кремлевская медицина 2000; 1: 80–3.
15. Грэхем-Смит Д.Г., Аронсон Дж.К. Оксфордский справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии: Пер. с англ. М.: Медицина, 2000; 744.
16. Schriener J.N., Kuns M. Medications exposure during pregnancy: a study in a university hospital. Obstet Gynecol 2001; 123: 83–7.
17. Бурков С.Г., Положенкова Л.А. Терапия заболеваний органов пищеварения в период беременности и лактации. Врач 1994; 9: 11–3.
18. Lewis J.H., Weingold A.B. The committee on FDA-related matters for the American College of Gastroenterology. The use of gastrointestinal drugs during pregnancy and lactation. Am J Gastroenterol 1985; 80 (11): 912–23.
19. Lacroix I., Damase-Michel C., Lapeyre-Mestre M., Montastruc J.L. Prescription of drugs during pregnancy in France. Lancet 2000; 356 (18): 1735–6.
20. Кирющенко А.П., Тараховский М.А. Влияние лекарственных средств на плод. М.: Медицина, 1990; 270.
21. Клиническая фармакология. Ред. Кьюмерле Х.П., Брендел К.М. М., Медицина, 1987. Т. 2; 340.
22. Карпов О.И., Зайцев А.А. Риск применения лекарств при беременности и лактации. Справочное руководство. СПб.: БХВ – Санкт-Петербург, 1998; 352.
23. Ching C., Lam S. Antacids: indications and limitations. Drugs 1994; 47: 305–17.

24. Brigg G.G., Freeman R.Y., Yaffe S.J. Drugs in pregnancy and lactation: a referanceguide to fetal and neonatal risk. Baltimore: Williams and Wilkins; 2002.
25. Ranchet G., Gangemi O., Petrone M. Sucralfate in the treatment of gravid pyrosis. G Ital Ostetrica Ginecol 1990; 12: 1–16.
26. Larson J.D., Patatanian E., Miner P.B., et al. Double-blind, Placebo-controlled study of ranitidine for gastroesophageal reflux symptoms during pregnancy. Obstet Gynecol 1997; 90: 83–7.
27. Magee L.A., Inocencion G., Kambojt R., et al. Safety of first trimester exposure to histamine H2 blockers[ A prospective cohort study. Dig Dis Sci 1996; 41: 1145–9.
28. Ruigomez A., Rodriguez L.A.G., Cattaruzzi C., et al. Use of cimetidine, omeprazole and ranitidine in pregnant women and pregnancy outcomes. Am J Epidemiol 1999; 150: 476–81.
29. Prilosec [product informatio]. AstraZeneca, Wilmington, DE, 2001.
30. Harper M.A., McVeigh J.E., Thompson W., et al. Successful pregnancy in association with Zollinger-Ellison syndrome. Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 863–4.
31. Brunner G., Meyer H., Athman C. Omeprazole for peptic ulcer disease in pregnancy. Digestion 1998; 59: 651–4.
32. Kaale B. Delivery outcome after the use of acid-suppressing drugs in early pregnancy with special reference to omeprazole. Br J Obstet Gynaecol 1998; 105: 877–87.
33. Lalkin A., Loebstein R., Addis A., et al. The safety of omeprazole during pregnancy: a multicenter prospective controlled study 1998; 179: 727–30.
34. Prevacid [product information]. TAP Pharmaceuticals, Lake Forest, IL, 2001.
35. Committee on Drugs. American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics 1994; 93: 137–50.
36. Marshall J.K., Thomason A.B.R., Armstrong D. Omeprazole for refractory gastroesophageal reflux disease during pregnancy and lactation. Can J Gastroenterol 1998; 12: 225–7.

### **Употребление кофеина во время беременности и риск задержки развития плода: результаты большого проспективного обсервационного исследования**

Влияние кофеина, потребляемого с пищей во времени беременности, на задержку развития плода изучалось в рамках продолжительного проспективного обсервационного исследования. Анализировался рацион 2 635 женщин, находящихся на 8–12 неделе беременности с низким риском осложнений ее течения. Период полувыведения кофеина оценивался по его клиренсу путем измерения концентрации в слюне. Кроме того, учитывалось количество выкуриваемых сигарет и употребляемого алкоголя, измерялось содержание никотина в слюне. В результате проведенного исследования было показано, что среднее количество потребляемого кофеина снижается в I триместр (с 238 мг/сут до беременности до 139 мг/сут на 5–12 неделе) и увеличивается в III триместр (до 153 мг/сут) беременности. Основным источником кофеина являлся чай (62%), значительно меньше кофеина потреблялось с кофе (14%), колой (12%) и шоколадом (8%). В сравнении с женщинами, употреблявшими менее 100 мг/сут кофеина, его потребление в количестве 100–199 мг/сут повышало риск задержки развития плода (масса тела < 10 перцентиля согласно референсным значениям) в 1,2 (95% доверительный интервал 0,9–1,6) раза, 200–299 мг/сут – в 1,5 (1,1–2,1); > 300 мг/сут – в 1,4 (1,0–2,0) раза ( $p < 0,001$  для тренда). Вместе с тем абсолютное снижение массы тела ребенка при рождении было небольшим: употребление > 200 мг/сут кофеина ассоциировалось со снижением веса на 60–70 г. Для сравнения: у детей, рожденных от курящих матерей, масса тела была ниже, в среднем на 178 г, чем у детей некурящих женщин. Установлено, что ассоциация количества потребляемого кофеина с задержкой роста плода была наиболее заметна у женщин с быстрым клиренсом кофеина ( $p = 0,06$  по сравнению с женщинами, характеризующимися его медленным клиренсом). Таким образом, употребление кофеина во время беременности связано с повышением риска задержки роста плода, и эта связь остается заметной на протяжении всей беременности. Авторы исследования считают, что медицинским работникам следует советовать снизить потребление кофеина как при планировании, так и во время беременности.

*Источник: CARE Study Group. Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of fetal growth restriction: a large prospective observational study. BMJ 2008; 337: 2332.*

# ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ АНТАГОНИСТАМИ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II

## РЕЗЮМЕ

В обзоре анализируются результаты клинических исследований, направленных на изучение эффективности применения антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II) для профилактики и лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН). Показано, что на сегодняшний день в отношении АРА II уже накоплена значительная доказательная база, позволяющая с уверенностью применять некоторые препараты этой группы в терапии ХСН. Результаты нескольких клинических исследований доказывают, что АРА II не уступают по эффективности ингибиторам АПФ в предотвращении патологического ремоделирования левого желудочка, уменьшении симптомов недостаточности кровообращения, снижении частоты повторной госпитализации по поводу декомпенсации ХСН и способности увеличивать продолжительность жизни пациентов. Подчеркнута важность использования ингибиторов АПФ и АРА II у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом для предотвращения ремоделирования сердца и предупреждения развития ХСН.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, антагонисты рецепторов ангиотензина II, профилактика, лечение.

## ABSTRACT

The results of clinical trials, studying efficacy of angiotensin II receptors blockers (ARB II) in prophylaxis and treatment of chronic heart failure (CHF) are presented in this article. In the present times there's considerable evidence base, allowing using of some medications from this group in treatment of CHF with confidence. Results of some clinical trials show that ARB II are not worse in effectiveness than ACE inhibitors in prevention of pathological remodeling of left ventricle, lessening of blood circulation insufficiency symptoms, decreasing of rate of recurring hospitalization with diagnosis of decompensation of CHF. Also ARB II able to increase the duration of patient's life. It was marked, that using of ACE inhibitors and ARB II is necessary in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus for the prevention of remodeling of heart and development of CHF.

**Key words:** chronic heart failure, angiotensin II receptors blockers, prophylaxis, treatment.

О.М.Драпкина,  
О.Н.Дикур

Московская  
медицинская академия  
им. И.М.Сеченова



Для  
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

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

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

**Х**роническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из самых распространенных осложнений коронарогенных и некоронарогенных заболеваний сердца. Значительные успехи, достигнутые в изучении патогенеза этого состояния, позволяют не просто ограничиваться паллиативными методами устранения симптомов сердечной недостаточности, но дают возможность выработать методы адекватного, патогенетически обоснованного лечения. Современный взгляд на сердечную недостаточность как на симптомокомплекс нарушений, развивающихся в первую очередь вследствие дисбаланса нейрогуморальных систем, позволяет выработать определенную тактику лечения, основанную на применении ряда препаратов, воздействующих на ключевые звенья развития сердечной недостаточности — ренин-ангиотензин-альдостероновую (РААС) и симпатoadреналовую системы. Значительная доказательная база в области изучения терапии сердечной недостаточности, накопленная за последние десятилетия во всем мире, также подтверждает эффективность препаратов, снижающих отрицательные эффекты нейрогуморальных систем — ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II), блокаторов β-адренорецепторов (БАБ), антагонистов альдостерона.

Эффективность ингибиторов АПФ на сегодняшний день не вызывает сомнений. Этот факт подтвержден и многочисленными клиническими исследованиями и накопленным опытом практикующих врачей, что и определяет тактику назначения ингибиторов АПФ — «всем пациентам с сердечной недостаточностью, на всех стадиях, любого функционального

класса». А неназначение препаратов этой группы расценивается как умышленное причинение вреда пациенту. На фоне такого безоговорочного лидерства ингибиторов АПФ, как главных препаратов для лечения сердечной недостаточности, место АРА II в клинической практики до сих пор однозначно не определено. Как правило, использование препаратов из группы АРА II ограничивается случаями непереносимости ингибиторов АПФ, а также присоединением их к ингибиторам АПФ, бета-адреноблокаторам и диуретикам, вместо антагонистов альдостерона, в случае сохранения симптомов сердечной недостаточности, несмотря на применение указанной комбинации препаратов.

Подобно ингибиторам АПФ, АРА II, влияя на РААС, эффективно блокируют основные звенья патогенеза сердечной недостаточности. Механизм действия АРА II обуславливает ряд преимуществ препаратов этой группы перед ингибиторами АПФ, особенно в терапии сердечной недостаточности. Во-первых, ингибирование АПФ не ограничивается снижением уровня ангиотензина II, но и ведет к росту концентрации брадикинина, что кроме таких нежелательных эффектов, как сухой кашель и першение в горле, может привести к выраженной гипотонии. Часто это представляет опасность, особенно у пациентов с сердечной недостаточностью, изначально имевших низкий уровень артериального давления.

Еще одно важное достоинство АРА II – это их селективность в отношении блокады эффектов РААС. Избирательно блокируя АТ<sub>1</sub>-рецепторы, препараты из группы АРА II способствуют повышению концентрации ангиотензина, который взаимодействует с АТ<sub>2</sub>-рецепторами. При этом отмечается регрессия патологического ремоделирования сердца и сосудистой стенки, уменьшение

гипертрофии миокарда левого желудочка. За счет своей исключительно высокой селективности АРА II практически лишены побочных эффектов, что выгодно отличает их от ингибиторов АПФ.

Наконец, есть данные о том, что путь расщепления ангиотензина I с участием АПФ не является единственным. Существуют обходные пути расщепления ангиотензина I, задействующие фермент АПФ-II и химазу, причем имеются указания на то, что последняя активируется в миокарде при длительном течении ХСН. Кроме того, ангиотензиноген может превращаться в ангиотензин II без участия ренина и АПФ с помощью фермента катепсина G [1]. Действуя на уровне рецепторов, то есть на конечном этапе ренин-ангиотензинового каскада, АРА II блокируют эффекты ангиотензина, независимо от того, образован ли он системно в РААС или местно (в кардиомиоцитах) через альтернативные пути с участием вазопептидаз (в том числе химазы) [2].

За последние годы произошли существенные изменения в спектре показаний для назначения АРА II у пациентов с артериальной гипертензией (таблица). В рекомендациях 2000 г. практически единственным показанием была непереносимость ингибиторов АПФ. Позднее в европейских (2007 г.) и российских (2008 г.) рекомендациях в число показаний вошли и метаболический синдром, диабетическая нефропатия и альбуминурия разной степени выраженности, гипертрофия левого желудочка и пароксизмальная форма мерцательной аритмии, перенесенный инфаркт миокарда и сердечная недостаточность [3, 4].

АРА II ирбесартан уже давно зарекомендовал себя как эффективный препарат для контроля артериального давления, его высокая антигипертензивная активность доказана в таких клинических исследованиях, как INCLUSIVE, RAPID

Таблица

Показания к назначению АРА II у пациентов с артериальной гипертензией

Рекомендации по лечению АГ	ДАГ 1 (2000 г.)	ESH/ESC (2003 г.)	ESH/ESC (2007 г.)
Непереносимость (кашель) ингибиторов АПФ	+	+	+
Диабетическая нефропатия при сахарном диабете II типа	-	+	+
Микроальбуминурия/протеинурия	-	+	+
Гипертрофия левого желудочка	-	+	+
Перенесенный инфаркт миокарда	-	-	+
Сердечная недостаточность	-	?	+
Фибрилляция предсердий	-	-	+
Метаболический синдром	-	-	+

и др. [5, 6]. Кроме непосредственно снижения артериального давления и регресса гипертрофии левого желудочка, большим достоинством ирбесартана является его влияние на почечный кровоток. Ирбесартан способен в большей мере расширять эфферентные артериолы почечных клубочков, что приводит к снижению степени гломерулярной гипертензии и нефропротекции.

В крупном исследовании IDNT ( $n = 1715$ , период наблюдения – 2,6 года), прямое сравнение амлодипина (10 мг 1 раз в сутки) и ирбесартана (300 мг 1 раз в сутки) у пациентов с артериальной гипертензией и диабетической нефропатией показало, что в группе ирбесартана риск удвоения уровня креатинина ниже на 37% ( $p < 0,001$ ), риск развития терминальной почечной недостаточности ниже на 23%. Важно, что нефропротективный эффект в этом исследовании не коррелировал со степенью снижения артериального давления [7]. Кроме того, ирбесартан отчетливо снижал, а амлодипин повышал риск госпитализации этих пациентов по поводу сердечной недостаточности.

Несмотря на убедительные теоретические данные, позволяющие отдать предпочтение АРА II при лечении сердечной недостаточности, в сравнительных с ингибиторами АПФ протоколах не удавалось доказать полной эквивалентности этого альтернативного способа блокады РААС. Кроме того, учитывая абсолютные показания к назначению ингибиторов АПФ всем пациентам с сердечной недостаточностью, организовать плацебо-контролируемые исследования с АРА II представляется сложным в первую очередь из этических соображений. Не каждый исследователь возьмет на себя ответственность оставить пациента с сердечной недостаточностью без необходимых ему ингибиторов АПФ.

Между тем на сегодняшний день в отношении АРА II уже накоплена значительная доказательная база, позволяющая с уверенностью применять некоторые препараты этой группы в терапии сердечной недостаточности. Опубликованные результаты нескольких клинических исследований доказывают, что АРА II не уступают по эффективности ингибиторам АПФ в предотвращении патологического ремоделирования левого желудочка, уменьшении симптомов недостаточности кровообращения, снижении частоты повторной госпитализации по поводу декомпенсации сердечной недостаточности и способности увеличивать продолжительность жизни пациентов [8]. Результаты некоторых исследований свидетельствуют в пользу того, что применение препаратов

из группы АРА II вместе с ингибиторами АПФ позволяет добиться большего терапевтического эффекта у пациентов с сердечной недостаточностью [9]. На сегодняшний день получены неоспоримые доказательства, что у пациентов с систолической дисфункцией и сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса АРА II могут быть использованы в качестве альтернативных средств ингибиторам АПФ, либо в качестве дополнительных средств у часто госпитализирующихся пациентов с сердечной недостаточностью.

В соответствии с последними рекомендациями Европейского общества кардиологов (2008 г.) АРА II показаны пациентам с ХСН при фракции выброса левого желудочка менее 40%, при сохранении симптомов недостаточности кровообращения несмотря на терапию ингибиторами АПФ и  $\beta$ -адреноблокаторами, вместо антагонистов альдостерона, в случае отсутствия противопоказаний и индивидуальной непереносимости препаратов (см. рис.) [10].

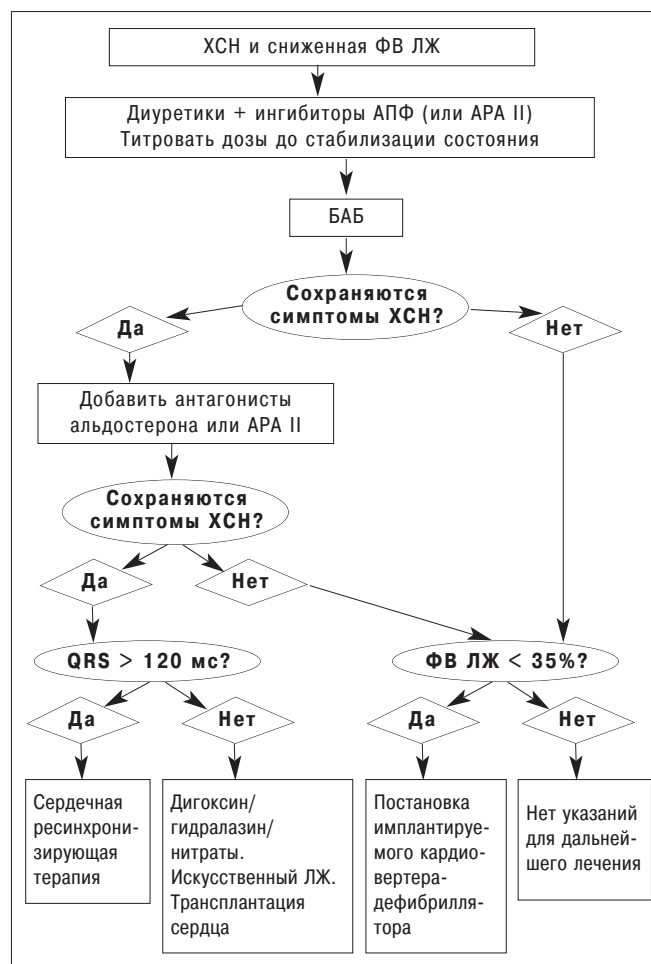


Рисунок. Алгоритм лечения пациентов с ХСН и сниженной фракцией выброса левого желудочка (Рекомендации ESH/ESC, 2008 г.) [10]



Применение АРА II позволяет улучшить самочувствие пациентов, а также снизить частоту госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности. АРА II рекомендованы к применению в следующих случаях:

- у пациентов с сердечной недостаточностью и фракцией выброса  $\leq 40\%$ ;
- при сердечной недостаточности II–IV функционального класса по NYHA;
- в качестве альтернативного решения при непереносимости ингибиторов АПФ;
- в качестве дополнения к терапии ингибиторами АПФ и  $\beta$ -адреноблокаторами при сохранении симптомов сердечной недостаточности.

К основным побочным эффектам АРА II относятся гиперкалиемия и симптоматическая гипотензия. Подобно ингибиторам АПФ, они могут ухудшать функцию почек в начале лечения, поэтому при применении АРА II рекомендуется проводить контроль уровня креатинина и мочевины, а также концентрации электролитов крови перед началом лечения, спустя неделю после начала терапии и спустя 4 недели после повышения дозы, особенно если АРА II применяются в комбинации с ингибиторами АПФ. Кроме того,

не рекомендуется назначать АРА II совместно с ингибиторами АПФ и антагонистами альдостерона.

Противопоказаниям к назначению АРА II являются:

- двусторонний стеноз почечных артерий;
- концентрация калия в плазме крови  $> 5,0$  ммоль/л;
- креатинин плазмы  $> 220$  мкмоль/л (2,5 мг/дл);
- значительный стеноз аорты.

Титрование доз АРА II проводится по тем же принципам, что и ингибиторов АПФ. Начинается со стартовой дозы, однократно в сутки, которая при стабильном артериальном давлении и отсутствии осложнений (повышение уровня креатинина плазмы, гиперкалиемия) удваивается каждые 3–5 дней до достижения терапевтической дозы (однократно в сутки). У пациентов с высоким уровнем артериального давления необходимо использовать максимальные дозировки. При исходной гипотонии (систолическое артериальное давление менее 100 мм рт. ст.) терапию безопасно начинать с дозы вдвое меньше стартовой. После достижения поддерживающей дозы необходимо контролировать функцию почек и концентрацию электролитов спустя 1, 3 и 6 мес.

Мощно снижает АД до целевого уровня,  
стабильно удерживает его  
у всех пациентов с АГ

**АПРОВЕЛЬ®**  
ирбесартан 150 мг, 300 мг

**КО АПРОВЕЛЬ®**  
ирбесартан 150 мг, 300 мг + 12,5 ГХТ3

sanofi aventis  
Ваше здоровье

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция).  
Адрес: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2. Тел.: (495) 721-1400. Факс: (495) 721-1411.  
www.sanofi-aventis.ru

С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.  
RU.IRB.08.03.02

Особый интерес представляет потенциальная возможность АРА II улучшать диастолическую функцию миокарда у пациентов с диастолической сердечной недостаточностью или так называемой сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. Известно, что среди пациентов с сердечной недостаточностью число таких пациентов достигает 50%. Этот вид сердечной недостаточности характерен для больных артериальной гипертонией, сахарным диабетом, гипертрофической кардиомиопатией. Среди пациентов с сердечной недостаточностью, имеющих сохранную фракцию выброса, преобладают женщины. К сожалению, не накоплено достаточных данных о том, как лечить такой вид сердечной недостаточности. Известно только, что положительный эффект может быть получен при увеличении времени диастолического расслабления и уменьшения жесткости миокарда. В связи с этим следует отметить, что по своей способности уменьшать фиброз миокарда и способности уменьшать гипертрофию левого желудочка АРА II не уступают ингибиторам АПФ [11].

В российском исследовании «ПИРАНЬЯ» сравнивалась эффективность ирбесартана и ингибитора АПФ периндоприла у пациентов с ХСН, имевших относительно сохранную систолическую функцию левого желудочка [12]. В исследовании приняли участие 54 пациента с сердечной недостаточностью I–III функционального класса по NYHA и фракцией выброса > 40%, пациенты были рандомизированы в группы приема ирбесартана ( $n = 27$ ; 300 мг/сут) и периндоприла ( $n = 27$ ; 8 мг/сут). Результаты показали, что

у пациентов с сердечной недостаточностью и начальной диастолической дисфункцией в монотерапии как ирбесартан, так и периндоприл улучшают диастолическую функцию левого желудочка. У пациентов же с выраженной диастолической дисфункцией левого желудочка ирбесартан оказался более эффективным в плане воздействия на характер заполнения левого желудочка по сравнению с периндоприлом [12].

В то же время многоцентровое исследование i-PRESERVE [13], закончившееся в ноябре 2008 г. ( $n = 4128$  пациентов старше 60 лет, с фракцией выброса более 45%, признаками сердечной недостаточности II–IV функционального класса), не продемонстрировало преимуществ добавления ирбесартана к терапии  $\beta$ -адреноблокаторами, которые получали 70% пациентов, ингибиторами АПФ (38%) и антагонистами альдостерона (более 25% пациентов). По-видимому, столь полная блокада активности РААС не приносит дополнительного успеха пациентам с диастолической дисфункцией сердца. Остается ждать результатов проводимого в настоящее время исследования TOPCAT (Treatment of Preserved-Cardiac-Function Heart Failure) со спиронолактоном, которое завершит цикл исследований с препаратами, блокирующими РААС при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса.

В заключение следует еще раз подчеркнуть важность использования ингибиторов АПФ и АРА II у пациентов с артериальной гипертонией и сахарным диабетом для предотвращения ремоделирования сердца и предупреждения развития сердечной недостаточности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Dzau V.J., Sasamura H., Hein L. Heterogeneity of angiotensin synthetic pathways and receptor subtypes: physiological and pharmacological implications. *J Hypertens Suppl* 1993; 11(3): 13–8.
2. Драпкина О.М., Дикур О.Н. Преимущества антагонистов рецепторов ангиотензина II в лечении АГ у женщин. *РМЖ* 2008. 16(21): 1462–65.
3. 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.
4. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика (Приложение 2) 2008; 7(6).
5. Neutel J.M., Saunders E., Bakris G.L., et al. The efficacy and safety of low- and high-dose fixed combinations of irbesartan/hydrochlorothiazide in patients with uncontrolled systolic blood pressure on monotherapy: the INCLUSIVE trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005; 7(10): 578–86.
6. Lacourcière Y. A multicenter, randomized, double-blind study of the antihypertensive efficacy and tolerability of irbesartan in patients aged > or = 65 years with mild to moderate hypertension. *Clin Ther* 2000; 22(10): 1213–24.

7. Rodby R.A., Rohde R.D., Clarke W.R., et al. The Irbesartan Type II Diabetic Nephropathy Trial: study design and baseline patient. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(4): 487–97.
8. Hunt S.A., Abraham W.T., Chin M.H., et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2005; 112(12): 154–235.
9. Granger C.B., McMurray J.J., Yusuf S., et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362(9386): 772–6.
10. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G., et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008; 10(10): 933–89.
11. 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.
12. Мареев В.Ю., Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Беленков Ю.Н. Влияние ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов к ангиотензину II на диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с относительно сохранной систолической функцией левого желудочка: результаты исследования «Периндоприл, ИРбесартан и Амлодипин у больных с ХСН и сохраненной систолической функцией левого желудочка (ПИРАНЬя)». *Сердечная Недостаточность* 2005; 1: 4–14.
13. Massie B.M., Carson P.E., McMurray J.J., et al. Irbesartan in patients with heart failure and reserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008; 359(23): 2456–67.

### **Регрессия электрокардиографических признаков гипертрофии левого желудочка в результате антигипертензивной терапии мужчин и женщин**

Известно, что выраженность гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), установленной на основании ЭКГ-критериев, у мужчин и женщин неодинакова. Вместе с тем неизвестно, имеются ли различия, связанные с полом больных, в степени регрессии ЭКГ-признаков ГЛЖ в результате антигипертензивной терапии. Исследовательской группой LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study) представлен анализ влияния терапии, включавшей лозартан или атенолол, на регрессию ЭКГ-признаков ГЛЖ – скорректированного с учетом пола Корельского произведения (Корнельский индекс  $\times$  продолжительность QRS) и критерия Соколова-Лайона, у 9 913 мужчин и женщин с артериальной гипертензией. ЭКГ-признаки ГЛЖ оценивали исходно и на последнем визите (в среднем через  $4,8 \pm 0,9$  лет), регрессию гипертрофии определяли при снижении величины Корнельского произведения на  $\geq 236$  мм  $\cdot$  мс, критерия Соколова-Лайона – на  $\geq 3,5$  мм. Было установлено, что у женщин снижение величины Корнельского произведения было значительно меньшим, чем у мужчин ( $-149 \pm 823$  и  $-251 \pm 890$  мм  $\cdot$  мс, соответственно;  $p < 0,001$ ). Аналогичный результат был получен и при оценке изменения критерия Соколова-Лайона ( $-3,0 \pm 6,8$  и  $-4,8 \pm 7,7$  мм,  $p < 0,001$ ). После коррекции с учетом исходных значений ЭКГ-признаков ГЛЖ, систолического и диастолического АД и их изменения в результате лечения, группы лечения (лозартан или атенолол), возраста и других показателей, по которым были установлены статистически значимые отличия групп, разделенных по полу, отмечено, что у женщин вероятность регрессии величины Корнельского произведения больше медианного значения была на 32% ниже (95% доверительный интервал 24–39%;  $p < 0,001$ ), а величины критерия Соколова-Лайона – на 15% ниже (5–23%;  $p = 0,003$ ), чем у мужчин. Скорректированная величина снижения указанных критериев в группе женщин составила  $-137$  мм  $\cdot$  мс ( $-276$  мм  $\cdot$  мс в группе мужчин,  $p < 0,001$ ) и  $-3,6$  мм ( $-4,1$  мм в группе мужчин;  $p = 0,005$ ). Таким образом, было показано, степень регрессии ЭКГ-признаков ГЛЖ в результате антигипертензивной терапии у женщин выражена в меньшей степени, чем у мужчин. Указанные различия не зависели от различий в выраженности критериев ГЛЖ, особенностей лечения, гемодинамических характеристик артериальной гипертензии и их изменения в ходе терапии.

*Источник: Okin P.M., Gerds E., Kjeldsen S.E., et al. Gender differences in regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy. Hypertension. 2008; 52(1): 100–6.*

# СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА НЕФРОПРОТЕКТИВНОГО ЭФФЕКТА РАМИПРИЛА У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ИБС

## РЕЗЮМЕ

В статье описаны результаты применения ингибитора АПФ рамиприла (Амприлан) в комплексном лечении мужчин и женщин с артериальной гипертонией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС) и нарушением почечной функции. Показано, что в течение трех месяцев лечения целевой уровень артериального давления (АД) удалось достичь у 86% больных. Присоединение рамиприла к базовой терапии АГ позволило улучшить функцию почек, значительно снизив уровень протеинурии и микроальбуминурии и у мужчин, и у женщин. Вместе с тем отмечено, что снижение содержания белка в моче у женщин происходило медленнее, чем у мужчин. Таким образом, добавление рамиприла к терапии АГ у больных ИБС при наличии нарушений функции почек позволяет эффективно и безопасно снижать АД, а также уровень белка в моче как у мужчин, так и у женщин.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, нарушение функции почек, рамиприл.

## ABSTRACT

The results of use of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor ramipril (Amprilan) in complex therapy of men and women with arterial hypertension (AH), coronary heart disease (CPB) and disorders of renal functions are described in this article. 3-months therapy resulted in achievement of target level of blood pressure (BP) in 86% of patients. Combination of ramipril and basic therapy of AH allowed improving renal function, decreasing the level of proteinuria and microalbuminuria both in men and women. Besides, decrease of protein level in urine in women was more slowly than in men. Addition of ramipril to the complex therapy of AH in patients with CHD and disorders of renal functions results in effective and safe decrease of AH and protein level in urine both in men and women.

**Key words:** arterial hypertension, disorders of renal functions, ramipril.

С.Д.Маянская<sup>1</sup>,  
Н.В.Кукумаджан<sup>2</sup>,  
С.В.Майер<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Казанская государственная медицинская академия;

<sup>2</sup> Муниципальная консультативно-диагностическая поликлиника № 27, Новосибирск



ДЛЯ  
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Маянская Светлана  
Дмитриевна,  
д.м.н., профессор, зав.  
кафедрой кардиологии  
и ангиологии КГМА

Адрес: 420012 Казань,  
ул. Муштару, д. 11

Как известно, с началом менопаузы, которая наступает у женщин в возрасте 50–52 лет, существенно увеличивается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. При этом у женщин возрастает частота артериальной гипертонии (АГ), патогенез которой имеет ряд отличительных черт. Так, в одной и той же возрастной группе у лиц мужского пола артериальное давление (АД) выше, чем у женщин до периода менопаузы. Это позволяет предполагать, что женские половые гормоны оказывают защитное действие в отношении развития АГ. Однако в период, когда происходит существенное снижение уровня эстрогенов в крови, значение АД у женщин не претерпевает изменений. Уровень АД начинает увеличиваться спустя несколько лет. Более того, заместительная гормонотерапия эстрогенами не снижает АД. И это служит основанием рассматривать снижение уровня женских половых гормонов как важный, но не единственный фактор патогенеза АГ у женщин [1].

Важную роль в патогенезе АГ у женщин может играть и увеличение уровня андрогенов в крови. В частности, повышение уровня тестостерона вызывает увеличение активности симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС). Кроме того, тестостерон может оказывать прямое действие на канальцы почек, способствуя задержке натрия в организме [2]. В исследовании WISE, организованном Национальным институтом сердца, легких и крови США, показано, что хроническое заболевание почек является значимым независимым предиктором развития ишемической болезни сердца (ИБС), повышая риск заболевания почти вдвое. Более того, по данным исследования VARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation), даже при умеренном нарушении функции почек (креатинин крови более 1,5 мг/дл) наблюдалось двукратное увеличение показателя летальности [3].

Почки являются одним из наиболее важных регуляторов системного АД. Именно они продуцируют важнейшие вазоактивные вещества, такие

как ренин, эндотелин, простагландины, кинины, а также оксид азота и др. Уменьшение массы жизнеспособных нефронов сопровождается повышением в них давления, клубочковой фильтрации и жесткости стенки капилляров. Эти изменения влекут за собой развитие гломерулосклероза, который, по существу, является исходом всех заболеваний почек [4].

Ангиотензин II (АТII) способен вызывать мезангиальную пролиферацию и играет важную роль в патогенезе гломерулонефрита и других гломерулярных заболеваний. Кроме того, АТII влияет на реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах, способствует повышению внутриканальцевого давления, что рано или поздно приводит к снижению клубочковой фильтрации в целом [5]. Описана также ключевая роль АТII в прогрессировании гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) миокарда. Так, именно повышенная продукция АТII стимулирует синтез белков и увеличение кардиомиоцитов, тем самым способствуя росту кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов. Таким образом, АТII, а также альдостерон ведут к развитию процессов фиброза и увеличению массы миокарда за счет повышения образования коллагена [6].

Эстрогены оказывают влияние на уровень АТII в плазме крови посредством механизма обратной связи. Так, женщины в пременопаузе демонстрируют меньшую активность РААС, чем женщины в постменопаузе. Указанные эффекты АТII могут быть блокированы с помощью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), нефропротективные и антипролиферативные свойства которых подтверждены в многочисленных крупномасштабных клинических исследованиях [7]. Наиболее важным в действии ИАПФ на сегодняшний день принято считать ослабление эффекта циркулирующего АТII на эфферентные артериолы. Как только их тонус ослабевает, внутриклубочковое давление понижается, ослабевает или исчезает гиперфильтрационный режим работы клубочка и, как следствие, уменьшаются микроальбуминурия (МАУ) и протеинурия. Важно отметить, что применение ИАПФ приводит к уменьшению синтеза в интерстиции факторов роста, эндотелина, что замедляет развитие нефросклероза [8].

Результаты целого ряда крупных контролируемых исследований показали явное преимущество рамиприла перед другими антигипертензивными средствами в плане органопротективного воздействия и достоверного улучшения течения болезни у пациентов, в том числе и у женщин с почечной патологией. Так, в двойное слепое исследование REIN

были включены 352 больных с хроническими недиабетическими заболеваниями почек, которых разделили на 2 группы в зависимости от уровня исходной протеинурии: 1–3 и > 3 г/сут. Рандомизированным больным назначали ИАПФ рамиприл или плацебо. При лечении рамиприлом снижение скорости клубочковой фильтрации было менее значительным, чем в группе плацебо (0,53 и 0,88 мл/мин, соответственно). Кроме того, был отмечен более низкий риск удвоения уровня креатинина или развития терминальной стадии почечной недостаточности. Нефропротективная эффективность рамиприла оказалась более выраженной у больных с протеинурией более 3 г/сут, у которых лечение привело к уменьшению экскреции белка с мочой [9].

Важным маркером начала почечной дисфункции является МАУ. Распространенность МАУ составляет 30–35% среди больных АГ и 40–45% – среди пациентов с АГ и сахарным диабетом (СД) 2-го типа [6]. Известно также, что МАУ у больных АГ и СД встречается в 21 раз чаще, чем у здоровых лиц, и в 1,25 раз чаще, чем у больных с АГ без СД. Кроме того, более 80% этих пациентов имеют МАУ средней и высокой степени выраженности. Следовательно, данная группа больных является наименее благоприятной по тяжести течения и прогнозу развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), а это значит, что абсолютное большинство пациентов, страдающих СД 2-го типа в сочетании с АГ, требует динамического мониторинга уровня МАУ.

В исследовании MONICA (MONItoring of Cardiovascular events) принимали участие 15 млн. пациентов в возрасте от 25 до 64 лет, которые находились под наблюдением в течение 10 лет [10]. В ходе исследования учитывали частоту острых эпизодов ИБС и смертность от этой причины, в зависимости от распространенности известных факторов риска. Было установлено, что наличие МАУ в 2,4 раза повышает риск развития ИБС по сравнению с пациентами, имеющими нормальный уровень экскреции альбумина с мочой. Таким образом, скрининг МАУ в популяции людей, считающих себя здоровыми, оправдан, поскольку позволяет выявить латентно текущий патологический процесс и предотвратить развитие осложнений сердечно-сосудистых заболеваний.

Необходимо отметить, что ИАПФ уникальны тем, что действуют как на РААС, ослабляя вазоконстрикторное, антипролиферативное и антидиуретическое действие системы, и одновременно влияют на кининовую систему, увеличивая период полураспада брадикинина в циркулирующей крови. Тем самым ИАПФ способствуют более выражен-

ной релаксации эндотелия посредством образования эндотелиального фактора гиперполяризации, оксида азота и активации системы превращения арахидоновой кислоты через циклооксигеназный путь. Следовательно, благодаря двойному механизму действия именно ИАПФ способны оказывать выраженный системный эффект на сосудистый эндотелий, а опосредованно, через него, активно влиять на все органы — участники развития тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний.

У женщин выбор ИАПФ, их дозы, мониторинг эффективности и безопасности лечения могут иметь свои отличия, обусловленные физиологическими особенностями женского организма. Кардиопротективный эффект эндогенных эстрогенов частично может быть обусловлен эффектом снижения активности РААС. До конца не выяснено, изменяют ли эти гормоны эффективность терапии ИАПФ. Побочные эффекты в виде кашля при терапии ИАПФ возникают чаще у женщин, чем у мужчин. Известно, что у женщин быстрее, чем у мужчин, развивается ГЛЖ, а применение ИАПФ, как известно, приводит к ее регрессу. Кроме того, у женщин чаще, чем у мужчин, АГ протекает на фоне метаболического синдрома, а ИАПФ — препараты с положительной метаболической активностью. По данным литературы, назначение ИАПФ у женщин приводило к значительному увеличению уровня С-пептида, снижению уровня глюкозы в крови натощак и через 2 часа глюкозотолерантного теста, а также снижению уровня гликозилированного гемоглобина. Это свидетельствует о повышении чувствительности печени к действию инсулина и снижении инсулинрезистентности на уровне периферических тканей [11].

Ниже представлены результаты исследования эффективности и безопасности препарата рамиприл (Амприлан, КРКА, Словения) в комплексном лечении мужчин и женщин с АГ II–III ст., хронической ИБС и нарушением почечной функции не менее чем в течение 3-х последних месяцев.

В исследование были включены 30 пациентов, из них 8 мужчин и 22 женщины в возрасте от 40 до 75 лет. В течение недели до начала приема рамиприла в дозе 5 мг/сут все пациенты прекращали прием другого ИАПФ и продолжали лечение, включавшее  $\beta$ -адреноблокатор, аспирин, статины. Кроме того, антагонисты Са принимали 84%, тиазидные диуретики — 56, нитраты — 62, триметазидин — 34% больных.

При включении в исследование проводились анкетирование пациентов, осмотр, клинический анализ и биохимический анализ крови, ЭКГ и

ЭхоКГ исследование, оценивался уровень белка в моче. Контроль эффективности и переносимости лечения повторно проводился через 7 (2 визит), 30 (3 визит) и 90 (4 визит) дней с момента начала лечения, включавшего рамиприл. Клинический и биохимический анализы крови, ЭКГ и ЭхоКГ исследование, а также оценку функции почек повторно проводили на 4-м визите. Исходно, через 30 дней и при завершении исследования оценивали самочувствие пациентов по 5-бальной шкале: 1 балл — очень плохое; 2 — плохое; 3 — удовлетворительное; 4 — хорошее; 5 баллов — отличное.

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью пакета программ, интегрированных в Microsoft Excel 2003. Количественные переменные представлены в виде среднего арифметического значения  $\pm$  стандартное отклонение.

Общая характеристика больных представлена в таблице 1. Показано, что большинство больных перенесли инфаркт миокарда. Кроме того, стенокар-

Таблица 1  
Общая характеристика пациентов,  
включенных в исследование

Показатели	Женщины, n = 22	Мужчины, n = 8
Возраст, годы	67 $\pm$ 7	64 $\pm$ 8
Инфаркт миокарда, абс. (%)	19 (86)	8 (100)
Стенокардия напряжения, абс. (%):		
II ФК	13 (59)	4 (50)
III ФК	9 (41)	4 (50)
Степень АГ, абс. (%):		
II	2 (9)	3 (37)
III	20 (91)	5 (63)
САД/ДАД, мм рт. ст.	182/93	168/98
ХСН, абс. (%)		
IIА стадия	15 (68)	6 (75)
IIБ стадия	7 (32)	2 (25)
Сахарный диабет 2-го типа, абс. (%)	3 (14)	1 (13)
Гиперхолестеринемия, абс. (%)	19 (86)	4 (50)
Белок в моче мг/сут	72 $\pm$ 12	65 $\pm$ 12
30–300 мг/сут, абс. (%)	15 (68)	8 (100)
> 300 мг/сут, абс. (%)	7 (32)	–

**Примечание.**

АГ — артериальная гипертония, ФК — функциональный класс, САД/ДАД — систолическое/диастолическое АД, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

дия напряжения II функционального класса (ФК) зарегистрирована у 17, III ФК – у 13 больных; АГ II ст. установлена у 5, АГ III ст. – у 25 больных. Среднее АД составило 174/96 мм рт. ст. Признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН) IА стадии были отмечены у 21 больного, IБ – у 9 пациентов. Диабет 2-го типа диагностирован у 12% больных, гиперхолестеринемия > 5,5 ммоль/л – в 78% случаев. Уровень белка в моче 30 – 300 мг/сут (МАУ) был зарегистрирован у 76% пациентов (средний уровень  $68 \pm 10$  мг/сут). В остальных случаях (24%) наблюдалась протеинурия (> 300 мг/сут; средний уровень  $360 \pm 31$  мг/сут).

Динамика дозирования рамиприла в ходе исследования представлена на рисунке 1. К концу исследования большинство больных (77%) были переведены на дозу препарата 10 мг/сут, 17% больных принимали 7,5 мг, стартовую дозу (5 мг) – только двое.

В ходе наблюдения ФК стенокардии напряжения претерпел изменения (рис. 2). Так, уже через месяц

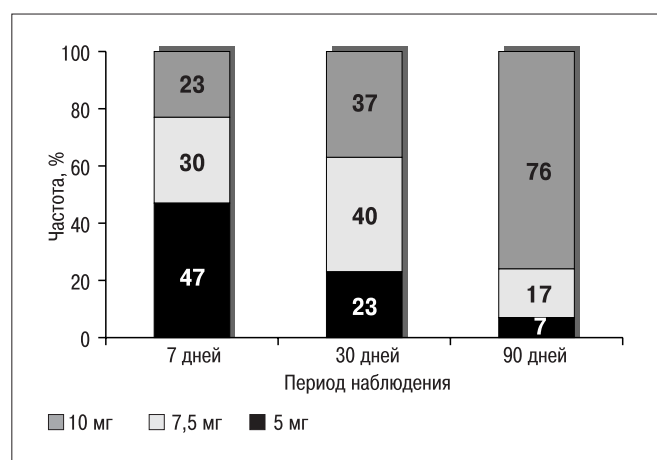


Рисунок 1. Дозирование препарата рамиприл в ходе исследования

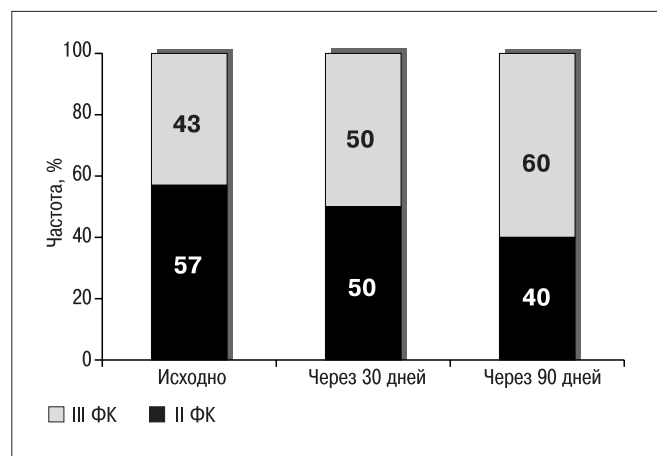


Рисунок 2. Изменение ФК стенокардии напряжения в ходе исследования

наблюдения уменьшилось количество пациентов с III ФК и возросло количество пациентов с II ФК. Эта тенденция сохранялась и к 3-му месяцу лечения.

В ходе лечения рамиприлом происходило снижение как систолического, так и диастолического АД (рис. 3). При этом к 3-му визиту (через 30 дней) целевой уровень АД был достигнут у 68%, к 4-му визиту (через 90 дней) – у 86% больных. Различий в степени снижения АД и частоте больных, достигших его целевого уровня, при сравнении групп мужчин и женщин обнаружено не было.

В ходе исследования в общей группе больных наблюдалась положительная динамика функции почек, отмечено снижение содержания белка в моче. Так, к концу первого месяца МАУ выявлялась только у 50% больных с исходно зарегистрированным высоким содержанием альбумина в моче, среднее содержание белка в моче составило  $33,2 \pm 2,5$  мг/сут. В группе больных СД и исходной МАУ через 30 дней лечения уровень альбумина в моче был в пределах нормальных величин и составил  $15,2 \pm 3,3$  мг/сут. К концу исследования МАУ не отмечалась ни у одного пациента с исходно повышенным содержанием белка в моче, средний уровень которого составил  $18,2 \pm 3,5$  мг/сут. При сравнительной оценке динамики МАУ в зависимости от пола было выявлено, что у женщин МАУ определялась гораздо чаще, чем у мужчин. К третьему визиту (через 30 дней) МАУ продолжала определяться у половины женщин и не отмечалась у мужчин. К четвертому визиту (через 90 дней) небольшая МАУ выявлялась только у двоих женщин. Кроме того, отмечено, что снижение содержания белка в моче у женщин происходило медленнее, чем у мужчин (рис. 4). У семи женщин с протеинурией выше 300 мг/сут также наблюдалась положительная динамика. К третьему визиту протеинурия в моче не определялась, уровень

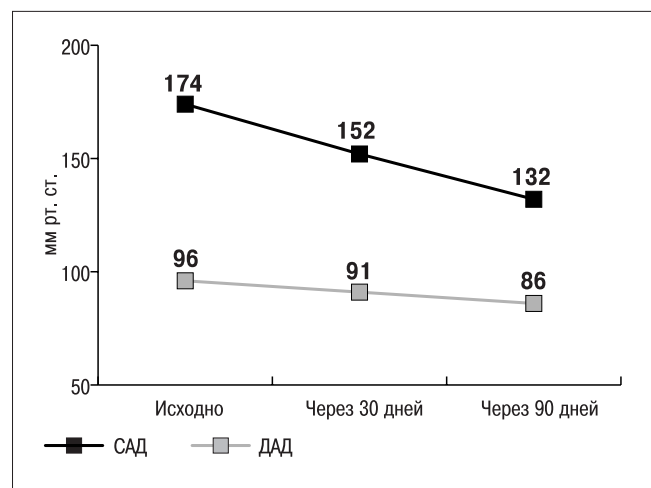


Рисунок 2. Изменение АД в ходе исследования

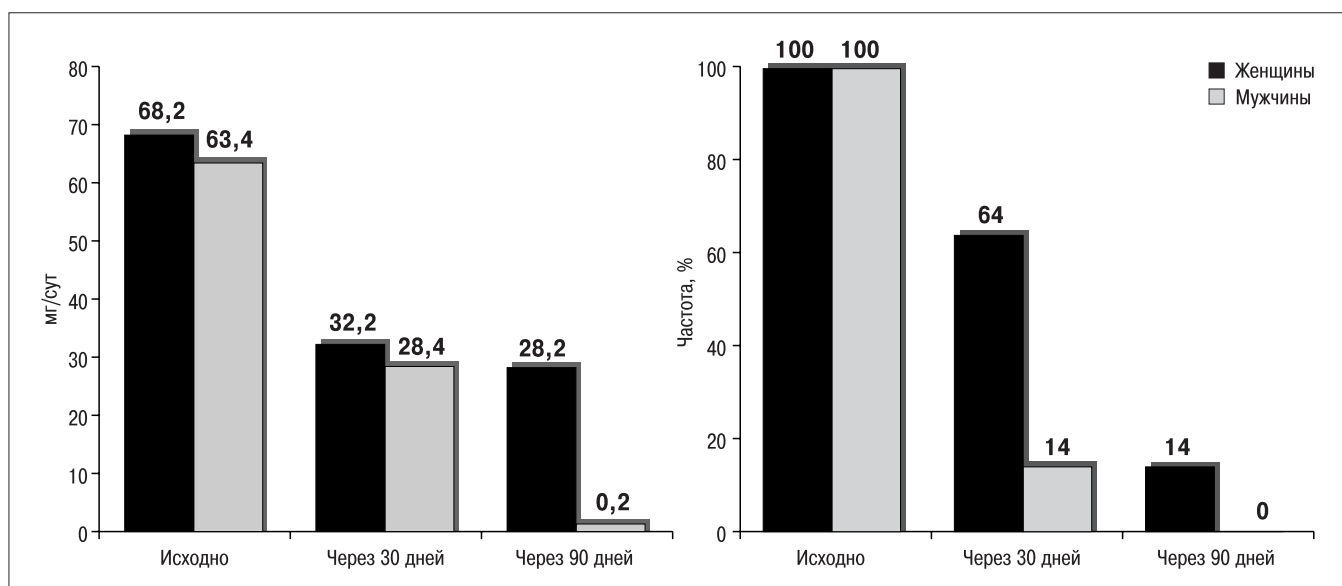


Рисунок 4. Изменение содержания белка в моче у мужчин и женщин с АГ с исходной МАУ

белка в моче составил  $76,7 \pm 7,2$  мг/сут, к концу исследования эта тенденция сохранялась.

По данным анкетирования, к концу лечения, включавшего рамиприл (Амприлан), 10% пациентов оценили свое самочувствие как отличное, 64% – как хорошее, тогда как исходно все больные находили свое состояние как плохое или удовлетворительное (рис. 5). Однако необходимо отметить, что на последнем визите ни одна женщина не оценила свое состояние как отличное, 47% женщин определили его как хорошее, а все остальные – как удовлетворительное. Эти показатели субъективной оценки собственного самочувствия были значительно хуже, чем у мужчин.

Таким образом, ИАПФ рамиприл (Амприлан) продемонстрировал свою терапевтическую эффективность в составе комплексной терапии больных АГ, ИБС и нарушением почечной функции, причем целевая доза препарата, которая позволила достигнуть наилучшего результата, составила 10 мг. В течение 3 мес базовая терапия, включавшая рамиприл, позволила снизить уровень АД до целевого уровня у 86% пациентов – как мужчин, так и женщин. Снизилась частота больных с III ФК стенокардии напряжения. Присоединение рамиприла (Амприлана) к базовой терапии позволило улуч-

шить функцию почек, значительно снизив содержание белка в моче, а также частоту больных с МАУ и протеинурией. У женщин положительные изменения функции почек происходили медленнее, чем у мужчин. В конце исследования на фоне лечения рамиприлом большинство пациентов оценили свое состояние как хорошее и 10% – как отличное.

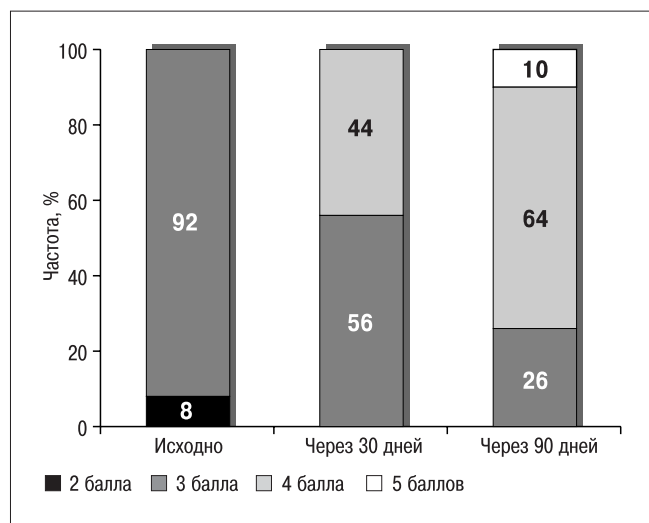


Рисунок 5. Динамика субъективного самочувствия пациентов в ходе лечения Амприланом по 5-бальной шкале

## ЛИТЕРАТУРА

- Jochmann N, Stanql K., Carbe E. et al. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. Eur Heart J 2005; 26(16): 1585–95.
- Алмазов В.А., Шляхто Е.В. Гипертоническая болезнь. М., 2000; 118.
- Gruberg L., Mehran R., Dangas G., et al. Acute renal failure requiring dialysis after percutaneous coronary interventions. Catheter Cardiovasc Interv 2001; 52(4): 409–16.



4. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. и др. Кардио-ренальные взаимодействия – клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. Терапевтический архив 2004; 6: 39–46.
5. Best P.J., Holmes D.R. Chronic kidney disease as a cardiovascular risk factor. Am H J 2003; 145(3): 383–5.
6. Bilous R.W. Early diagnosis of diabetic nephropathy. Diabetes Metab Rev 1996; 12(3); 243–53.
7. Fischer M., Baessier A., Schunkert H. Renin angiotensin system and gender differences in the cardiovascular system. Cardiovasc Res 2002; 53(3): 672–7.
8. Арутюнов Г.П., Чернявская Т.К. Проблемы нефропротекции у пациентов с артериальной гипертонией. Значение показателя микроальбуминурии для врача общей практики. Медицина – качество жизни 2005; 3(10): 22–7.
9. The GISEN Group. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. Lancet 1997; 349(9069): 1857–63.
10. WHO MONICA Project: Risk Factors. Intern J Epidemiol 1989; 18 (Suppl. 1): 46–55.
11. Williams B. Insulin resistance – the shape of things to come. Lancet 1994; 344(8921): 521–4.

### **Ранняя инвазивная в сравнении с консервативной стратегией лечения женщин и мужчин с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без подъема ST: мета-анализ**

Несмотря на то, что инвазивная стратегия часто используется у больных с острым коронарным синдромом без подъема ST (ОКС БП ST), данные некоторых исследований указывали на то, что такой подход может быть неэффективен в отношении женщин. В этой связи был проведен мета-анализ результатов рандомизированных исследований для сравнения инвазивной и консервативной стратегии лечения женщин и мужчин с ОКС БП ST. Поиск осуществлялся по базам данных MEDLINE и Cochrane (глубина поиска 1970 г. – апрель 2008 г.) с использованием ключевых слов «invasive strategy», «conservative strategy», «selective invasive strategy», «acute coronary syndromes», «non-ST-elevation myocardial infarction», «unstable angina». В результате поиска обнаружено восемь исследований, соответствующих критериям включения в мета-анализ (3 075 женщин и 7 075 мужчин). В качестве конечных точек учитывались случаи смерти, инфаркта миокарда (ИМ) и экстренной реваскуляризации, зарегистрированные в первые 12 месяцев после выписки из стационара. Отношение шансов (ОШ) наступления комбинированной конечной точки (смерть, нефатальный ИМ или повторная госпитализация с ОКС) при применении инвазивной по сравнению с консервативной стратегией лечения у женщин составило 0,81 (95% доверительный интервал 0,65–1,01; частота событий в группах 21,1 и 25,0%, соответственно), у мужчин – 0,73 (0,55–0,98; частота событий 21,2 и 26,3%). Статистически значимых различий результатов лечения в группах разделенных по полу установлено не было ( $p = 0,26$ ). Преимущества инвазивной стратегии были обнаружены при анализе подгруппы женщин с маркер-положительным ОКС, отмечено снижение на 33% риска наступления комбинированной конечной точки – ОШ 0,67 (0,50–0,88), но не смерти или ИМ – ОШ 0,77 (0,47–1,25). Более того, в группе женщин с маркер-отрицательным ОКС инвазивная стратегия не только не снижала риск наступления комбинированной конечной точки – ОШ составило 0,94 (0,61–1,44), но и, возможно, повышала риск смерти или ИМ – ОШ 1,35 (0,78–2,35;  $p = 0,08$ ). В группе мужчин ОШ наступления комбинированной конечной точки составило 0,56 (0,46–0,67) для маркер-положительных и 0,72 (0,51–1,01) для маркер-отрицательных случаев ОКС ( $p = 0,09$  при сравнении двух групп). Таким образом, было показано, что инвазивная стратегия лечения ОКС БП ST имеет дополнительное преимущество по сравнению с консервативной, снижая риск наступления комбинированной конечной точки, включающей случаи смерти, нефатального ИМ и повторной госпитализации с ОКС, у мужчин. У женщин данное преимущество отмечено только для группы больных высокого риска. Кроме того, полученные данные подтверждают обоснованность мнения экспертов, рекомендующих отдавать предпочтение консервативной стратегии при ведении женщин с низким риском смерти и сердечно-сосудистых осложнений.

*Источник: O'Donoghue M., Boden W.E., Braunwald E., et al.  
Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis.  
JAMA 2008; 300(1): 71–80.*

III Всероссийская конференция  
**ПРОБЛЕМЫ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ  
И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ**

Москва, 5–6 февраля 2009 года

Российская академия наук (РАН)  
(Москва, Ленинский проспект, 32А)

**Организаторы конференции:**

- Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
- Московское научное общество по проблемам женского здоровья
- Всероссийское научное общество кардиологов
- Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава

**Тематика конференции (темы для обсуждения):**

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

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

**Регистрация**

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета копию квитанции или платежного поручения (Организационный взнос не включает стоимость опубликования тезисов) — до **30 декабря 2008 года** — *1200 рублей*, с **30 декабря** — *1500 рублей*. Опубликование тезисов (одна работа) — *450 рублей*. Сумма не включает стоимость сборника тезисов.

***ВНИМАНИЕ!***

***Почтовые денежные переводы в качестве оплаты не принимаются!***

**Банковские реквизиты**

Получатель платежа:

Общество с ограниченной ответственностью «Компания Медиком»

Р/С 40702810600280000611 в ОАО «Банк Москвы» г. Москва

К/С 30101810500000000219

БИК 044525219 ИНН / КПП 7707581000 / 770701001

ОГРН 1067746398708 ОКПО 94105707

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

**Тезисы**

Оплаченные тезисы должны быть высланы не позднее **30 декабря 2008 г.** по почте (с обязательным приложением электронного варианта!) или по e-mail (с пометкой «Тезисы для конференции по ПЖЗ»).

**Адрес: 127473 Москва, а/я 82. E-mail: [pjz2009@gzrf.ru](mailto:pjz2009@gzrf.ru)**

**Требования к оформлению тезисов**

1. Текст должен быть напечатан в редакторе MS Word, шрифтом Times New Roman 12, через 1 интервал, объем – 1 страница (А 4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см.

2. Название печатается заглавными буквами без сокращений, с новой строки указываются фамилии авторов (инициалы ставятся после фамилии). С новой строки, полное официальное название учреждения без сокращений и город.

3. В содержании тезисов должны быть отражены цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на литературные источники.

4. Файл должен иметь в названии фамилию первого автора и город, набранные без пробелов. Если от одного автора или группы авторов направляется более одной работы, то в конце названия файла ставится цифра 1, 2, 3 (например, Петров-Москва, ПетровМосква1).

Тезисы, полученные после 30 декабря 2008 г., а также присланные по факсу, рассматриваться не будут.

**Проживание**

По всем вопросам, связанным с бронированием мест в гостинице и проживанием, необходимо обращаться по телефону оргкомитета к **Иноземцевой Елене Владимировне**. Бронирование номеров будет осуществляться только для лиц, которые оплатили стоимость брони (25% стоимости номера). Ориентировочная стоимость гостиницы для граждан Российской Федерации: одноместный номер повышенной комфортности – *4 500 рублей*, одноместный номер – *3 500 рублей*, место в двухместном номере – *2 500 рублей*, для граждан других государств – *на 50% дороже*.

Адрес оргкомитета: **127473 Москва, ул. Достоевского, 31/33, корпус А, 7 этаж**

Контактный телефон: **(499) 972-9612**

E-mail: **[pjz2009@gzrf.ru](mailto:pjz2009@gzrf.ru)**

Официальный сайт: **<http://www.gzrf.ru>**

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

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

2. Статья печатается на компьютере через 2,0 интервала, шрифтом Times, кеглем 12, на листе формата А 4. Поля: верхнее и нижнее — 2,5 см, левое — 3,0 см, правое — 2,0 см. В редакцию направляются два экземпляра рукописи на бумажном носителе и дискета (файл статьи 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**