

# ГИПЕРТРОФИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ДРУГИЕ ФАКТОРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА В ПРОГНОЗЕ РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У ЖЕНЩИН. Результаты исследования АФИНА

Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) связана с высоким риском развития сердечно-сосудистых событий у женщин с артериальной гипертензией (АГ). **Цель исследования:** изучить прогностическую ценность ЭКГ-признаков ГЛЖ у женщин с АГ, обратившихся за медицинской помощью к врачу поликлиники. **Методы:** отдаленные исходы АГ (комбинированная конечная точка [ККТ] – случаи смерти или нефатальных сердечно-сосудистых событий) у женщин, участвовавших в исследовании АФИНА, определяли путем телефонного опроса. Наличие ГЛЖ устанавливали на основании заключений врачей поликлиник и/или результатов расшифровки ЭКГ (по 19 критериям). **Результаты:** отдаленные исходы АГ в среднем в течение 2,5 лет определены у 136 женщин. Наступление ККТ зафиксировано в 8 (5,9%) случаях. Различий в частоте ККТ в группах с различным определением ГЛЖ (врачебное заключение и/или по данным расшифровки ЭКГ) не обнаружено. Показано, что независимыми предикторами наступления ККТ являлись исходные значения риска по шкале SCORE и окружности талии. Величина риска по шкале SCORE  $\geq 5\%$  была связана с увеличением вероятности наступления ККТ в 4,8 раз (95% доверительный интервал 1,1–21,8), окружность талии  $> 110$  см – в 16,3 раза (3,3–81,8). Чувствительность прогноза при определении хотя бы одного из указанных факторов риска составила 88% (позволяли прогнозировать наступление 7 из 8 событий), специфичность – 31% (определяли высокий риск у 36 из 116 женщин с благоприятным исходом). **Заключение:** ЭКГ-признаки ГЛЖ не указывают на высокий риск развития сердечно-сосудистых событий у женщин с АГ в течение 2,5-летнего периода. Независимыми предикторами наступления ККТ в течение указанного срока являются величина риска по шкале SCORE и окружность талии.

**Ключевые слова:** женщины, артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда, прогноз, SCORE, окружность талии.

Left ventricle hypertrophy (LVH) is related to the high risk of cardiovascular events in women with arterial hypertension (AH). **Objective:** to define the prognostic value of ECG signs of LVH in women with AH claiming for the medical services within outpatient clinic. **Methods:** outcomes of AH (combined endpoint – total sum of deaths or nonfatal cardiovascular events) in women participating AFINA study were detected via telephone survey. The presence of LVH was defined on the basis of GP's conclusions or the results of ECG tests (according to one of 19 criteria). **Results:** outcomes of AH during 2.5 years were defined in 136 women. Endpoint was detected in 8 (5.9%) cases. There were no differences of endpoint onset in groups with different LVH diagnosis (GP's conclusion or ECG test). Independent predictors of endpoint onset were initial level of SCORE risk and waist circumference. With the increase of combined endpoint probability were related the risk SCORE  $\geq 5\%$  – odds ratio (OR) 4.8 (95% confidence interval [CI] 1.1–21.8), and waist circumference  $> 110$  cm – OR 16.3 (95% CI 3.3–81.8). The sensitivity of prognosis definition with the use of at least one of these risk factors is 88% (7 of 8 events could be predicted); the specificity is 31% (high risk was defined in 36 of 116 women with favorable outcome). **Conclusion:** ECG signs don't predict high risk of cardiovascular events in women with AH during 2.5 years. Independent predictors of combined endpoint onset during this period are the level of SCORE risk and waist circumference.

**Key words:** women, arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, prognosis, SCORE index, waist circumference.

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

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

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова

✉ для  
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Проурзина  
Наталья Леонидовна,  
врач-кардиолог ГКБ № 59, г. Москва  
Адрес: 127473 г. Москва,  
ул. Достоевского, д. 31,  
тел.: (499) 972-96-13,  
e-mail: n.pourzina@  
yahoo.com

Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) – клиничко-морфологический синдром, развивающийся вследствие продолжительной объемной и/или прессорной перегрузки ЛЖ и проявляющийся увеличением его массы и/или изменением электрофизиологических параметров, регистрируемых при электрокардиографическом (ЭКГ) исследовании. Необходимость выявления ГЛЖ обусловлена ее связью с высоким риском развития инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и наступления смерти [1]. Именно вследствие этих причин в современных рекомендациях по ведению больных с артериальной гипертензией (АГ) подчеркнута важность выявления и коррекции ГЛЖ [2].

Распространенность ГЛЖ в когорте российских больных с АГ по разным данным варьирует в пределах от 20 до 70% [3–5]. Некоторые исследователи отмечают, что ГЛЖ у мужчин встречается вдвое чаще, чем у женщин [5]. Ранее нами было установлено, что наличие ГЛЖ фиксируется врачами поликлиник у 65–84% женщин с АГ. Вместе с тем подтверждение врачебному заключению о наличии ГЛЖ на основании данных расшифровки ЭКГ было по-

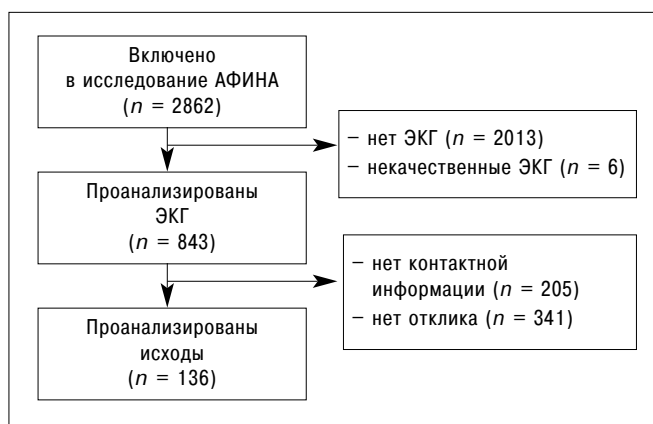
лучено лишь в каждом третьем случае (у 29% больных) [6]. Причинами такой несогласованности могут быть расхождения в результатах расшифровки ЭКГ врачами общей практики и кардиологами [7], низкая воспроизводимость результатов ЭКГ-исследования [8], спонтанное исчезновение ЭКГ-признаков ГЛЖ у значительного числа больных с АГ [9]. В этой связи представляется важным изучение не столько диагностической ценности ЭКГ-признаков ГЛЖ, сколько их прогностического значения и необходимости регистрации в качестве маркеров эффективности антигипертензивной терапии.

Целью настоящего исследования было изучение прогностической ценности ЭКГ-признаков ГЛЖ и других факторов сердечно-сосудистого риска у женщин с АГ, обращавшихся за медицинской помощью к врачам поликлиники.

## МЕТОДЫ

### Участники исследования

Анализ отдаленных исходов АГ проведен у женщин, участвовавших в исследовании АФИНА. Протокол исследования (в том числе критерии включения/невключения) подробно описан ранее [10]. Коротко, в эпидемиологическое, многоцентровое, проспективное исследование последовательно включали женщин с АГ, обращавшихся в поликлинику за медицинской помощью (причина обращения – любая, в 30% случаях обращение не было связано с АГ или другим сердечно-сосудистым заболеванием [10]). В исследовании приняли участие 293 врача амбулаторного звена в 56 городах Российской Федерации. Отдаленные исходы АГ определяли у женщин с известными результатами расшифровки ЭКГ, приложенной к индивидуальной регистрационной карте больного. Схема формирования выборки представлена на *рисунке 1*.



**Рисунок 1.** Изучение исходов в исследовании АФИНА: схема формирования выборки

### Критерии ГЛЖ

При расшифровке ЭКГ (выполнено Н.Л. Проурзиной) оценивались вольтажные характеристики зубцов, а также определялось наличие реполяризационных изменений желудочкового комплекса (депрессии сегмента ST и/или инверсии зубца T). ГЛЖ устанавливали при наличии хотя бы одного из 19 проанализированных ЭКГ-признаков (список критериев подробно см. [6]). Воспроизводимость результатов расшифровки ЭКГ не изучалась.

Наряду с объективными ЭКГ-признаками ГЛЖ учитывали заключение лечащего врача о наличии гипертрофии (отмечено в индивидуальной регистрационной карте больного). По ранее полученным данным известно, что только на основании ЭКГ врачи устанавливали наличие ГЛЖ у 62%, только результатов эхокардиографии (ЭхоКГ) – 10, ЭКГ + ЭхоКГ – у 28% женщин [6].

### Исходы

Отдаленные исходы АГ анализировали путем телефонного опроса участников исследования с использованием контактной информации, указанной в индивидуальной регистрационной карте больного. В ходе опроса анализировали факты обращения за экстренной медицинской помощью. Учитывали случаи развития нефатального ИМ, нестабильной стенокардии (НС), инсульта, транзиторной ишемической атаки, проведения экстренной реваскуляризации миокарда. Наступление смерти устанавливали при опросе близких родственников. При установлении клинического события фиксировали дату его возникновения. В настоящем исследовании все клинические события (смерть или жизнеугрожающие сердечно-сосудистые события, перечисленные выше) объединены определением «комбинированная конечная точка» (ККТ).

### Статистический анализ

Анализ данных проведен с помощью пакета программ SPSS 15.0 (SPSS Inc, США). Описание количественных признаков выполнено с помощью среднего арифметического значения  $\pm$  стандартное отклонение или медианы (25; 75 процентиля) – при непараметрическом распределении значений признака. Сравнение средних величин проведено соответственно с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок или *U*-теста Манна-Уитни. Сравнение качественных признаков в независимых выборках осуществлено с помощью точного критерия Фишера. Кроме того, связь отдельных признаков с вероят-

ностью наступления клинического события (ККТ) оценивалась с помощью модели пропорциональных рисков по Сох. Для проведения многофакторного анализа использовали переменные, связанные с фактом наступления ККТ при  $p < 0,100$ . По итогу многофакторного анализа связь независимых предикторов (выявляли путем пошагового исключения незначимых признаков) с вероятностью наступления ККТ представляли в виде отношения шансов (ОШ) и соответствующего 95% доверительного интервала (ДИ). Визуализация выживаемости проведена с помощью кривых Каплана-Мейера, статистическая значимость расхождения кривых в сравниваемых выборках оценивалась с помощью критерия log rank.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Характеристика участников исследования

Женщины, у которых удалось проследить долгосрочные исходы АГ ( $n = 136$ ), были сопоставимы по возрасту, уровню артериального давления (АД) и ряду анамнестических характеристик (полный список проанализированных показателей см. в табл. 1) с теми, у кого исходы по тем или иным причинам остались неизвестны ( $n = 2726$ ; см. рис. 1). Исключением был более высокий исходный сердечно-сосудистый риск, рассчитанный по шкале SCORE, у женщин с неизвестным долгосрочным исходом АГ – медиана значений 2,0% (0,8; 5,3) в сравнении с 1,6% (0,5; 4,0) в группе с известным исходом ( $p = 0,059$ ). Последние, кроме того, при завершении основной фазы исследования АФИНА (через 12 недель) чаще применяли в лечении сердечно-сосудистого заболевания ингибиторы АПФ (79% в сравнении с 66% в группе с неизвестным исходом АГ;  $p = 0,003$ ) и  $\beta$ -адреноблокаторы (43 и 34%, соответственно;  $p = 0,031$ ).

Длительность периода, прошедшего с момента завершения основной фазы исследования АФИНА до телефонного контакта с больным (дня смерти у больных с летальным исходом), составила 952 (852; 1001) дня (диапазон 600–1147 дней). В течение этого периода были зафиксированы 8 (5,9%) случаев наступления ККТ (четыре случая смерти, по одному случаю ИМ и инсульта, два случая НС, у двоих больных проведена экстренная реваскуляризация миокарда, из них у одного больного – после НС).

### Прогностическое значение ГЛЖ

ГЛЖ согласно заключению врачей была у 84 (66%) женщин с благоприятным исходом и у 6 (75%) – из группы с ККТ ( $p = 0,717$ ), хотя бы

один из 19 проанализированных ЭКГ-признаков ГЛЖ был обнаружен у 43 (34%) и 2 (25%) женщин соответственно ( $p = 1,000$ ). Согласованная оценка по факту наличия ГЛЖ (положительное заключение врача + ГЛЖ, подтвержденная данными расшифровки ЭКГ) была установлена в 30 (23%) и 2 (25%) случаях соответственно ( $p = 0,818$ ). Частота наступления ККТ в группах с различным определением ГЛЖ представлена на рисунке 2. Статистически значимых различий в частоте ККТ в зависимости от наличия или отсутствия ГЛЖ не обнаружено (во всех случаях  $p > 0,500$ ). Связь отдельных ЭКГ-признаков ГЛЖ (хотя бы одного из 19 проанализированных) с наступлением ККТ выявлена не была (во всех случаях  $p = 1,000$ ).

### Факторы сердечно-сосудистого риска

Исходная характеристика женщин (при включении в исследование АФИНА или при завершении его основной фазы) представлена в таблице 1. Установлено, что женщины, у которых было зафиксировано наступление ККТ, были старше, имели более высокий исходный риск развития сердечно-сосудистого заболевания (по шкале SCORE), более длительный анамнез АГ, более высокие значения максимального систолического АД, отмечаемого до включения в исследование. Кроме того, женщины группы с ККТ

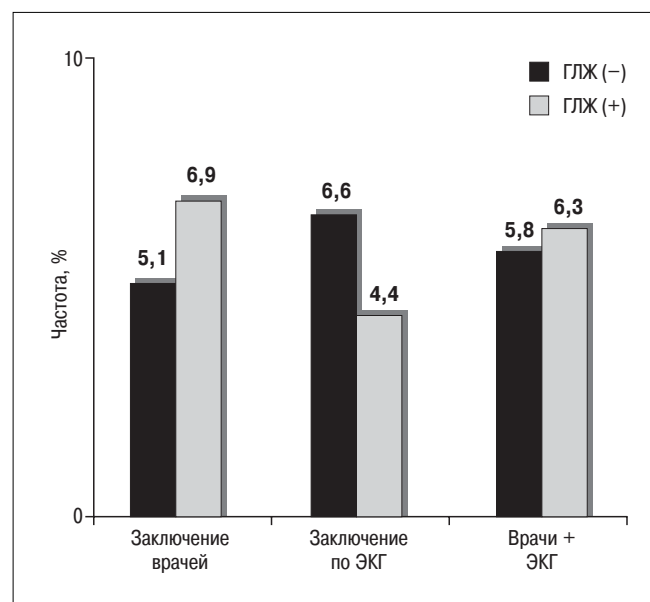


Рисунок 2. Частота ККТ в группах с различным определением ГЛЖ

Примечание. ГЛЖ (-)/(+) – отсутствие или наличие гипертрофии миокарда на основании соответствующих заключений (врача и/или расшифровки ЭКГ). «Врачи + ЭКГ» – согласованная оценка по факту наличия ГЛЖ (положительное заключение врача + ГЛЖ, подтвержденная данными расшифровки ЭКГ).

Характеристика женщин с АГ при включении в исследование АФИНА

Показатель	ККТ (-), n = 128	ККТ (+), n = 8	p
Возраст, годы	54 ± 10	63 ± 11	<b>0,029</b>
Эффективность лечения (врач), баллы <sup>1</sup>	6,0 (4,0; 7,8)	6,0 (3,5; 7,8)	0,945
Эффективность лечения (пациент), баллы <sup>1</sup>	50 (36; 76)	45 (17; 72)	0,408
Риск по шкале SCORE, % <sup>2</sup>	1,5 (0,5; 3,9)	3,5 (1,6; 13,9)	<b>0,073</b>
<b>В анамнезе</b>			
Длительность АГ, годы	8 (4; 15)	12 (10; 33)	<b>0,076</b>
Систолическое АД макс., мм рт. ст.	182 ± 29	201 ± 25	<b>0,062</b>
Диастолическое АД макс., мм рт. ст.	105 ± 15	108 ± 13	0,571
Систолическое АД привычное, мм рт. ст.	135 ± 15	136 ± 8	0,751
Диастолическое АД привычное, мм рт. ст.	84 ± 9	84 ± 5	0,963
Стенокардия напряжения, абс. (%)	40 (31)	5 (63)	0,115
ИМ/НС, абс. (%)	9 (7)	1 (13)	0,466
Инсульт/ТИА, абс. (%)	8 (6)	1 (13)	0,430
ХСН, абс. (%)	28 (22)	3 (38)	0,382
Аритмия, абс. (%)	16 (13)	1 (13)	1,000
Сахарный диабет 1/2 типов, абс. (%)	23 (18)	2 (25)	0,639
ХОБЛ, абс. (%)	5 (4)	1 (13)	0,310
Хронические болезни почек, абс. (%)	8 (6)	3 (38)	<b>0,018</b>
Хронические болезни печени, абс. (%)	5 (4)	2 (25)	<b>0,055</b>
<b>При включении в исследование</b>			
Систолическое АД, мм рт. ст.	157 ± 18	159 ± 15	0,830
Диастолическое АД, мм рт. ст.	94 ± 10	95 ± 10	0,829
ЧСС, уд/мин	77 ± 9	77 ± 7	0,939
Окружность талии, см	92 ± 16	105 ± 16	<b>0,030</b>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,9 ± 4,9	31,6 ± 4,6	0,321
ИМТ ≥ 30 кг/м <sup>2</sup> , абс. (%)	65 (51)	5 (63)	0,720
Холестерин, ммоль/л	5,7 ± 1,2	6,1 ± 0,8	0,268
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,3 ± 1,4	5,6 ± 1,2	0,522
Креатинин, мкмоль/л	81 ± 15	80 ± 11	0,859
Оценка самочувствия (пациент), баллы <sup>3</sup>	47 (35; 66)	58 (38; 80)	0,269
Оценка тяжести состояния (врач), баллы <sup>3</sup>	36 (28; 57)	50 (36; 56)	0,309
Приверженность лечению, абс. (%)	36 (28)	1 (13)	0,447
<b>Обращения за медицинской помощью (в течение 12 недель)</b>			
К врачу поликлиники	67 (52)	7 (88)	<b>0,071</b>
Вызов бригады СП	7 (5)	1 (13)	0,392
Госпитализация	2 (2)	0	1,000

**Примечание.** ККТ – комбинированная конечная точка, АД макс. – максимальное значение АД, отмеченное пациентом до включения в исследование, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ – хронические обструктивные болезни легких, ЧСС – частота сердечных сокращений, ИМТ – индекс массы тела.

<sup>1</sup>Эффективность лечения АГ, проводимого до включения в исследование, врачи определяли по 10-балльной шкале, пациенты – с помощью 100-мм визуальной аналоговой шкалы – ВАШ (в обоих случаях максимальной оценке соответствовала более высокая эффективность).

<sup>2</sup>10-летний риск развития фатальных сердечно-сосудистых заболеваний, рассчитываемый на основании учета пола и возраста пациента, уровня его АД и общего холестерина, наличия привычки курения [11].

<sup>3</sup>Оценка самочувствия (выполнена больными) и тяжести их состояния (выполнена врачами) проведена с помощью 100-мм ВАШ (в обоих случаях максимальной оценке соответствовали самое плохое самочувствие и самая высокая оценка тяжести).

чаще страдали от хронических заболеваний почек и печени, имели большую окружность талии, чаще обращались на прием к врачу поликлиники в ходе основной фазы исследования АФИНА (в первые 12 недель). Частота применения препаратов пяти основных классов антигипертензивных средств в сравниваемых группах не различалась (табл. 2).

Таблица 2

Терапия АГ и/или заболеваний сердца у женщин при включении в исследование АФИНА

Препараты	ККТ (-), абс. (%)	ККТ (+), абс. (%)	p
Ингибиторы АПФ	101 (79)	6 (75)	0,679
БАБ	56 (44)	3 (38)	1,000
БКК	24 (19)	3 (38)	0,195
АРА	4 (3)	0	1,000
Диуретики	101 (79)	5 (63)	0,374

Примечание. АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, БАБ – β-адреноблокаторы, БКК – блокаторы медленных кальциевых каналов, АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II, диуретики – тиазидные или тиазидоподобные.

Многофакторный анализ показал, что независимыми предикторами наступления смерти или развития нефатальных сердечно-сосудистых осложнений АГ являлись величина риска по шкале SCORE – ОШ 1,101 (95% ДИ 1,032–1,174) и окружность талии – ОШ 1,102 (1,030–1,179)\*. По данным ROC анализа, для прогнозирования наступления ККТ оптимальным являлось значение величины окружности талии > 110 см – площадь под характеристической кривой 0,721 (95% ДИ 0,528–0,914; p = 0,037). Значения окружности талии выше этого порогового значения указывали на увеличение ОШ (с поправкой на величину риска по шкале SCORE) наступления ККТ в течение анализируемого периода в 16,3 раза (95% ДИ 3,3–81,8). Частота ККТ в этой подгруппе составила 22,2% (4/18) в сравнении с 3,5% (4/114) в подгруппе женщин с окружностью талии ≤ 110 см (p = 0,012; рис. 3). Пороговое значение для величины риска по шкале SCORE с помощью ROC анализа определить не удалось. Вместе с тем при поправке с учетом значений окружности талии было отмечено, что величина

\* Рассчитано для 123 больных, в 13 случаях отсутствовали данные об окружности талии и/или величине риска по шкале SCORE. Величина ОШ рассчитана для увеличения величины показателя на одну единицу (1 см для окружности талии и 0,1% для величины риска по шкале SCORE).

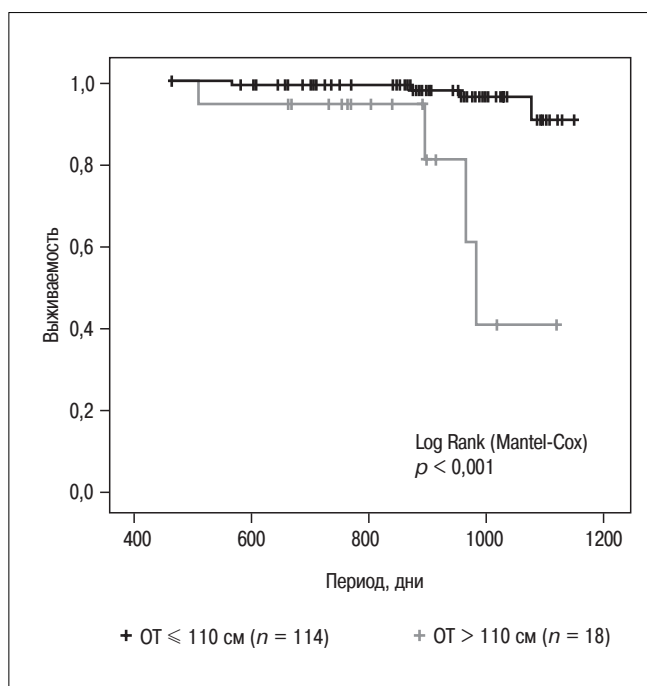


Рисунок 3. Наступление ККТ у женщин с АГ в зависимости от величины окружности талии

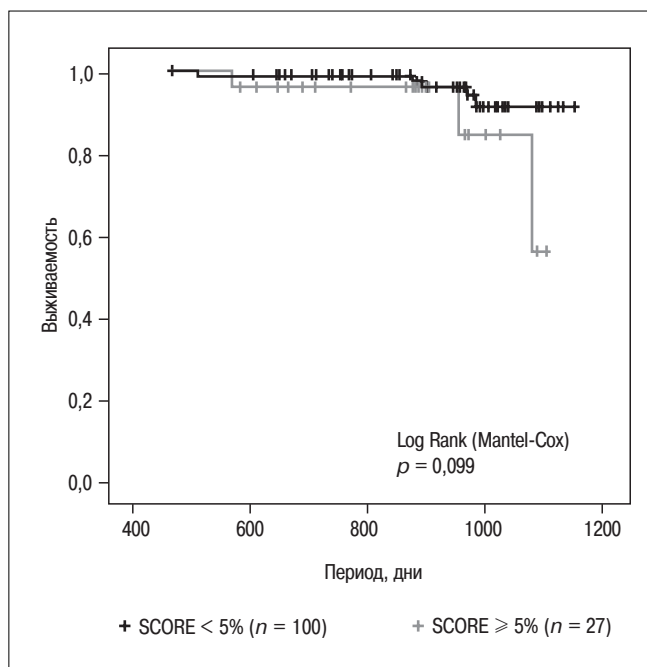


Рисунок 4. Наступление ККТ у женщин с АГ в зависимости от величины риска, рассчитанного по шкале SCORE

риска по шкале SCORE ≥ 5% была связана с увеличением риска наступления ККТ в 4,8 раз (95% ДИ 1,1–21,8). Частота ККТ в этой подгруппе составила 11,1% (3/27) в сравнении с 5,0% (5/100) в подгруппе женщин с относительно низким (< 5%) сердечно-сосудистым риском (p = 0,365; рис. 4).

В общем окружность талии  $> 110$  см и/или исходное значение риска по шкале SCORE  $\geq 5\%$  были зафиксированы у 43 (34,7%) из 124 женщин с известными значениями указанных параметров. Частота ККТ в этой группе составила 16,3% (у 7 из 43), в группе женщин с окружностью талии  $< 110$  см и риском SCORE  $< 5$ —1,2% (у 1 из 81;  $p = 0,003$ ). Чувствительность прогноза при определении хотя бы одного из этих факторов риска составила 88% (позволяли прогнозировать наступление 7 из 8 событий), специфичность — 31% (определяли высокий риск у 36 из 116 женщин с благоприятным исходом).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное нами исследование было нацелено в первую очередь на изучение связи ЭКГ-признаков ГЛЖ с риском наступления смерти или развития жизнеугрожающих сердечно-сосудистых событий у женщин с АГ. Средняя продолжительность анализируемого периода составила около 2,5 лет; клинические исходы после 3 лет с момента завершения основной фазы исследования АФИНА (первые 12 недель) были отмечены лишь у 7 (5,1%) из 136 женщин. Анализ исходов у женщин с АГ показал, что ГЛЖ, установленная как на основании заключения врачей поликлиники, так и результатов расшифровки ЭКГ, не была связана с высоким риском наступления ККТ, включавшей такие события, как смерть, нефатальный ИМ, НС, инсульт, транзиторная ишемическая атака, проведение экстренной реваскуляризации миокарда.

Основной причиной отсутствия связи ГЛЖ с риском наступления сердечно-сосудистых событий видится относительно небольшая продолжительность исследования. Так, расхождение кривых Каплана-Мейера при изучении связи независимых предикторов сердечно-сосудистых событий (величина риска по шкале SCORE и окружность талии) наблюдалось только после 900-дневного периода (см. рис. 3 и 4). Отсутствие связи ЭКГ-признаков ГЛЖ с высоким риском смерти в течение 3—5 лет подтверждается результатами исследований P.Verdecchia и соавт. (продолжительность исследования 3,3 года) [12], R. Van Hoof (4 года) [13], J.Sundstrom и соавт. (5,2 года) [14]. Схожий результат был получен и при оценке связи ГЛЖ, определенной с помощью ЭхоКГ: гипертрофия миокарда указывала на высокий риск смерти от сердечно-сосудистых причин после 4 лет наблюдения, но не раньше [15]. Вместе с тем подтверждение связи ЭКГ-призна-

ков ГЛЖ с относительно высоким риском развития ИМ, инсульта или наступления смерти у лиц без болезни сердца или цереброваскулярной патологии было получено в исследованиях продолжительностью от 10 лет до 21 года [1].

Следует отметить, что в настоящем исследовании нами была проанализирована связь ГЛЖ с наступлением не только случаев смерти, но и развитием более «мягких» конечных точек, в частности, НС, транзиторной ишемической атаки, проведение реваскуляризации миокарда. По некоторым данным, ЭКГ-признаки ГЛЖ (в частности, корнельское произведение  $> 2440$  мм·с у мужчин) связаны именно с риском наступления смерти, но не развития нефатальных сердечно-сосудистых событий [14]. Кроме того, даже при длительном наблюдении (более 10 лет) ГЛЖ у женщин с АГ определяла высокий риск развития только фатального инсульта, но не смерти от заболеваний сердца [16]. В нашем исследовании был зафиксирован только один случай развития острого нарушения церебрального кровообращения, что также могло нивелировать вероятность обнаружения связи ГЛЖ с риском наступления конечной точки исследования.

Из числа изученных нами клинических и лабораторных характеристик независимыми предикторами наступления конечной точки исследования (случаи смерти и нефатальные сердечно-сосудистые события) были значения окружности талии и величины риска по шкале SCORE. Известно, что у женщин окружность талии  $> 88$  см является признаком абдоминального ожирения и фактором риска смерти от таких причин, как онкологические, сердечно-сосудистые и респираторные заболевания [17]. В нашем исследовании пороговое значение величины окружности талии было существенно выше ( $> 110$  см), что могло быть связано с некоторыми особенностями исследования. В частности, объем проанализированной выборки не позволяет определять высокий кардиоваскулярный риск у женщин с промежуточными значениями фактора риска (в нашем случае — с окружностью талии 90—110 см) из-за небольшого числа клинических событий. Этому способствует и относительно небольшая продолжительность исследования. Однако следует отметить, что, по данным T.Pischon и соавт., связь значений окружности талии у женщин с высоким риском смерти практически не зависела от продолжительности наблюдения ( $\leq 5 / > 5$  лет) [17]. Исходя из этого можно предположить, что абдоминальное ожирение реализует свой отрицатель-

ный потенциал как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективах. Наиболее отчетливо такая связь прослеживается у женщин с нормальным или слегка повышенным ( $< 26,6 \text{ кг/м}^2$ ) индексом массы тела [17].

Связь высоких значений риска, рассчитанного по шкале SCORE, с высокой вероятностью наступления смерти и развития нефатальных сердечно-сосудистых событий не удивительна. Ранее это было продемонстрировано на примере выборки из стран европейского региона, включавшей, в том числе, и жителей России [11]. Кроме того, в рамках основной фазы исследования АФИНА нами было показано, что величина риска по шкале SCORE была связана с высоким риском обращений за медицинской помощью по экстренным показаниям: вероятность вызова скорой помощи в течение 12 недель исследования у женщин с рассчитанным риском  $\geq 2,4\%$  возрастала в 2,4 раза, госпитализаций – в 4,1 раза [18]. Таким образом, есть основания считать, что величина риска по шкале SCORE может быть использована для прогнозирования развития клинически значимых событий независимо от периода, на который распространяется прогноз. Вместе с тем требуют дополнительного уточнения пороговые значения риска SCORE, так как при прогнозировании отдаленных исходов, а также более тяжелых сердечно-сосудистых событий у больных с АГ они могут варьировать. Так, например, при прогнозировании случаев обращений за экстренной медицинской помощью (вызовы скорой помощи, госпитализации) в первые 12 недель исследования АФИНА пороговым был признан рассчитанный риск SCORE  $\geq 2,4\%$  [18], в настоящем исследовании  $\geq 5\%$ .

### Недостатки исследования

Очевидным ограничением настоящего исследования является небольшой объем выборки. Факторы риска, изученные в исследовании, могли быть недооценены в результате «выпадения» больных с летальным исходом, с которыми, по естественным причинам, невозможно было установить телефонный контакт. Кроме того, исследованная выборка имела относительно низкий риск развития сердечно-сосудистых событий, в сравнении с группой женщин, включенных в исследование АФИНА, но у которых отдаленные исходы отследить не удалось. Отражением этого были относительно низкие значения величины риска, рассчитанного по шкале SCORE, а также более частое применение женщинами с извест-

ными исходами в регулярной терапии АГ или болезни сердца ингибиторов АПФ и  $\beta$ -адреноблокаторов. В целом небольшая выборка, относительно низкая частота анализируемых клинических событий и активная фармакологическая коррекция риска, связанного, в том числе, и с ГЛЖ, могли повлиять на вероятность обнаружения влияния факторов риска, атрибутивное значение которых невелико. Для примера, независимый вклад ГЛЖ в суммарную оценку 5-летнего риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с АГ (результаты базы данных INDANA, 8 рандомизированных исследований) соответствует прогностическому «весу» уровня систолического АД в диапазоне 140–149 мм рт. ст. или концентрации креатинина в диапазоне 90–109 мкмоль/л [19].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование не позволило установить связь ЭКГ-признаков ГЛЖ у женщин с АГ с риском наступления смерти или развития нефатальных сердечно-сосудистых событий в течение 2,5-летнего периода. Однако было обнаружено, что наступление конечной точки исследования связано с величиной риска по шкале SCORE и окружностью талии женщин в начале исследования. Использование этих факторов для прогноза наступления сердечно-сосудистых событий у женщин с АГ характеризуется высокой чувствительностью, но низкой специфичностью.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Chou R., Arora B., Dana T., et al. Screening asymptomatic adults for coronary heart disease with resting or exercise electrocardiography: systematic review to update the 2004 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 Sep. Report No.: 11-05158-EF-1.
2. 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.
3. Карпов Ю.А. ФЛАГ – программа достижения целевых уровней артериального давления при лечении больных артериальной гипертензией фозиноприлом. Кардиология 2002; 42(1): 52–7.
4. Результаты первого этапа мониторинга эпидемиологической ситуации по артериальной гипертензии в Рос-

- сийской Федерации (2003–2004 гг.), проведенного в рамках федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации». Информационно-статистический сборник. М., 2005; 144.
5. Мовчан Л.Н., Волкова Э.Г. Распространенность вольтажных признаков гипертрофии левого желудочка и их взаимосвязь с дисперсией интервала QT и скоростными характеристиками электрической активности сердца в популяции. Казанский медицинский журнал 2008; 89(3): 290–3.
  6. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т., Проурзина Н.Л. Электрокардиографические признаки гипертрофии левого желудочка у женщин с артериальной гипертензией. Результаты исследования АФИНА. Проблемы женского здоровья 2010; 5(1): 5–15.
  7. Martin-Rioboo E., Lopez Granados A., Cea Calvo L., et al. Interobserver agreement on electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients in Andalusia. PREHVA study. Aten Primaria 2009; 41(5): 248–54.
  8. Van Den Hoogen J.P., Mol W.H., Kowsoleea A., et al. Reproducibility of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy in hypertensive patients in general practice. Eur Heart J 1992; 13(12): 1606–10.
  9. Okin P.M., Devereux R.B., Jern S., et al. Relation of echocardiographic left ventricular mass and hypertrophy to persistent electrocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: the LIFE Study. Am J Hypertens 2001; 14(8 Pt 1): 775–82.
  10. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Артериальная гипертензия у женщин в условиях поликлинической практики. Результаты эпидемиологического исследования АФИНА. Проблемы женского здоровья 2009; 4(1): 5–17.
  11. Conroy R.M., Pyorala K., Fitzgerald A.P. et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 2003; 24(11): 987–1003.
  12. Verdecchia P., Schillaci G., Borgioni C., et al. Prognostic value of a new electrocardiographic method for diagnosis of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. J Am Coll Cardiol 1998; 31(2): 383–90.
  13. Van Hoof R. Left ventricular hypertrophy in elderly hypertensive patients: a report from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Trial. Am J Med 1991; 90(Suppl 3A): 55–9.
  14. Sundstrom J., Lind L., Arnlov J., et al. Echocardiographic and electrocardiographic diagnoses of left ventricular hypertrophy predict mortality independently of each other in a population of elderly men. Circulation 2001; 103: 2346–51.
  15. Haider A.W., Larson M.G., Benjamin E.J., Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. J Am Coll Cardiol 1998; 32(5): 1454–9.
  16. Antikainen R.L., Grodzicki T., Palmer A.J., et al. Left ventricular hypertrophy determined by Sokolow-Lyon criteria: a different predictor in women than in men? J Hum Hypertens 2006; 20(6): 451–9.
  17. Pischon T., Boeing H., Hoffmann K., et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. N Engl J Med 2008; 359(20): 2105–20.
  18. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Врачебная оценка тяжести состояния больных с артериальной гипертензией и ее связь с частотой обращения за медицинской помощью по экстренным показаниям. Результаты исследования АФИНА. Российский кардиологический журнал 2009; 6: 4–12.
  19. Pocock S.J., McCormack V., Gueyffier F., et al. A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure, based on individual patient data from randomized controlled trials. BMJ 2001; 323(7304): 75–81.



# ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ЖЕНЩИН И МУЖЧИН В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ: ДОГОСПИТАЛЬНЫЙ ЭТАП ВЕДЕНИЯ

**Цель:** изучение течения хронической сердечной недостаточности (ХСН) у мужчин и женщин в пожилом возрасте, длительно наблюдающихся в поликлинических условиях. **Материал и методы:** в зависимости от пола 248 больных с ХСН II–IV функциональными классами (ФК) по NYHA вследствие ишемической болезни сердца (ИБС) или артериальной гипертензии (АГ) были разделены на 2 группы: в 1-ю вошли 164 мужчины, во вторую – 84 женщины. **Результаты:** женщины с ХСН были старше мужчин ( $p = 0,016$ ), они чаще, чем мужчины, имели ХСН II ФК по NYHA ( $p = 0,001$ ) и с сохранённой фракцией (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) ( $p = 0,001$ ), сахарный диабет ( $p = 0,032$ ), фибрилляцию предсердий ( $p = 0,006$ ), гиподисфункцию щитовидной железы ( $p < 0,001$ ), инсульт в анамнезе ( $p = 0,022$ ), гипертрофию ЛЖ ( $p = 0,001$ ), АГ была ведущей причиной ХСН именно у женщин (41,7%), но не у мужчин (10,4%),  $p < 0,001$ . У мужчин отмечалось более тяжёлое течение ХСН по «Шкале оценки клинического состояния» (ШОКС), чем у женщин ( $p = 0,016$ ), но у женщин была более низкая переносимость физической нагрузки по тесту с 6-минутной ходьбой ( $p = 0,017$ ). Выживаемость женщин с ХСН была выше, чем мужчин ( $p < 0,001$ ). Предикторами летального исхода пожилых больных с ХСН, независимо от пола, оказались ФК ХСН (ОШ 1,45), ФВ ЛЖ (ОШ –0,54) и гиперурикемия (ОШ 2,93). **Заключение:** пожилые женщины с ХСН имеют более легкое течение заболевания, у них чаще встречается сохранённая ФВ ЛЖ и экстракардиальная сопутствующая патология, а выживаемость их выше, чем у мужчин. Факторами, негативно влияющими на прогноз как у мужчин, так и у женщин в пожилом возрасте с ХСН, являются высокий ФК, низкая ФВ ЛЖ и повышенный уровень мочевой кислоты.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, женщины, прогноз.

*Chronic heart failure (CHF) in men and women has gender-specific signs which may correlate to the patients' age. Objective: to study CHF in elderly men and women under long follow-up observation in outpatient clinics. Methods: the study included patients with CHF II–IV NYHA functional class as a result of ischemic heart disease or arterial hypertension. Results: the study included 248 patients, 84 (33.9%) women. Women with CHF were older (average age 71 years old vs. 68 years old in men;  $p = 0.016$ ), they frequently had II NYHA class (in 51% and 30% patients correspondingly;  $p = 0.001$ ) with preserved ( $> 45\%$ ) ejection fraction of left ventricle (76% and 40% correspondingly;  $p = 0.001$ ), diabetes mellitus, atrial fibrillation, hypofunction of thyroid gland, stroke in medical history, hypertrophy of left ventricle myocardium. The frequent reason of CHF in women was arterial hypertension (in 42%) while in men it was ischemic heart failure (in 90%;  $p < 0.001$ ). Besides, men had severe CHF according to the «scale of clinical state estimation», and women had lower tolerability to the physical test with 6-minute walk. 13 (15.5%) women and 52 (31.7%) men died during the study period (mean 2.4 years) ( $p < 0.001$ ). Predictors of death outcome in elderly patients with CHF independently of gender were NYHA class, EF volume and hyperuricemia. Conclusion: mild severity of CHF in elderly women with EF remained define their higher survival rate compared to men.*

**Key words:** women, men, elderly age, chronic heart failure, prognosis.

**В.Н.Ларина,  
Б.Я.Барт,  
М.Г.Головко,  
М.П.Михайлузова,  
Б.Н.Мамцев**

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития РФ, Москва

✉ для  
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

*Ларина Вера Николаевна,  
д.м.н., доцент кафедры  
поликлинической терапии  
№ 1 лечебного факультета  
ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздравсоцразвития РФ»*

*Адрес: 117997 г. Москва,  
ул. Островитянова, д. 1  
Тел.: (495) 330-70-30  
e-mail: larinav@mail.ru*

Старение населения, появление дополнительных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений, эволюция в терапевтической стратегии ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ) привели к тому, что среди лиц пожилого возраста нарастает частота клинически выраженной сердечной недостаточности, которая практически одинакова как у мужчин, так и у женщин [1, 2]. К настоящему времени показано, что течение ХСН у мужчин и женщин имеет свои особенности [3, 4], однако было осуществлено небольшое количество исследований, посвященных изучению течения ХСН и прогноза при этом заболевании у женщин и мужчин в возрасте 60 лет и старше, длительно наблюдающихся на догоспитальном этапе, это и послужило основанием для проведения данной работы.

Целью настоящего исследования стало изучение течения ХСН у мужчин и женщин в пожилом возрасте, длительно наблюдающихся в поликлинических условиях.

## МЕТОДЫ

Комплексное обследование и наблюдение за больными проводилось в ГУЗ «Диагностический клинический центр № 1» ЮЗАО г. Москвы.

**Критерии включения:** женщины и мужчины в возрасте 60 лет и старше, наличие ХСН, развившейся вследствие ишемической болезни сердца (ИБС) или артериальной гипертензии (АГ) II–IV ФК по NYHA, стабильное течение ХСН (отсутствие госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН в течение предшествующих трех месяцев).

**Критерии исключения:** бессимптомная ХСН (I ФК по NYHA), констриктивный перикардит или выраженный перикардальный выпот, ревматический порок сердца, инфекционный эндокардит, инфаркт миокарда давностью менее трех месяцев, предполагаемая продолжительность жизни менее трех лет.

В исследовании приняли участие 248 больных в возрасте от 60 до 85 лет [69 (65–74) лет]. Причиной ХСН у 196 (79) больных была ИБС, у 52 (21) – артериальная гипертензия. ХСН II ФК диагностирована у 91 (36,7), III ФК – у 113 (45,6), IV ФК – у 44 (17,7) больных. Длительность ХСН на момент включения составила 1 (0,5–2,0) год.

Все больные получали терапию ХСН, включавшую ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов АПФ, кардиоселективные бета-адреноблокаторы, диуретики, антагонисты рецепторов альдостерона и сердечные гликозиды (при фибрилляции предсердий). От каждого больного было получено письменное информированное согласие на добровольное участие в исследовании. Наблюдение осуществляли в сроки от одного года до восьми лет (в среднем 2,4 года).

Больным проводили клиническое и лабораторное обследование. Для оценки общего состояния больных ХСН использовали ШОКС в модификации В.Ю.Мареева [2000]. Согласно ей каждый клинический симптом оценивался в зависимости от его выраженности и каждому из них присваивалось определенное количество баллов. Тяжесть ХСН в каждом случае выражали в виде суммарного балла. Качество жизни (КЖ) оценивалось с помощью опросника «Жизнь больных с ХСН» Миннесотского университета, который состоит из 21 вопроса. Общий балл каждого вопроса соответствовал от 0 до 5 баллов согласно тяжести состояния, максимальное количество баллов было 105. Выраженность тревоги и депрессии определялась с помощью «Госпитальной шкалы тревоги и депрессии», которая состоит из подшкал тревоги и депрессии. При интерпретации результатов учитывался суммарный показатель по каждой из подшкал, который в пределах 8–10 баллов указывал на субклиническую тревогу/депрессию, более 10 – клинически выраженную тревогу/депрессию. Переносимость физической

нагрузки устанавливалась с помощью теста с 6-минутной ходьбой (6МТ), который проводился в коридоре длиной 30 метров, в утреннее время, после легкого завтрака. Через 6 минут ходьбы врачом измерялось пройденное больным расстояние (в метрах). Симптомы, появившиеся у пациента во время выполнения теста (боль за грудиной, одышка, усталость, головокружение), регистрировались врачом в амбулаторную карту больного. В сыворотке крови определяли содержание электролитов (калия и натрия), общего холестерина, мочевой кислоты, глюкозы. С целью диагностики анемического синдрома устанавливали уровень гемоглобина, гематокрита, количество эритроцитов, эритроцитарные индексы. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле MDRD:  $СКФ_{MDRD} = 186 \times (Кр \text{ сыворотки, мг/дл})^{-1.154} \times К \times (В, \text{ годы})^{-0.203}$ , где Кр – креатинин сыворотки, мкмоль/л; К – коэффициент = 0,742 (для женщин), 1,0 (для мужчин); В – возраст.

Всем больным выполняли эхокардиографическое исследование на аппарате Hewlett-Packard (США), модель 77030R, с помощью датчика 2,5 мГц в одномерном (М-режиме), двухмерном (В-режиме) и доплеровских режимах (импульсно-волновом и постоянно-волновом) в стандартных ЭхоКГ позициях. ФВ ЛЖ оценивалась методом Симпсона из верхушечной позиции на 4 и 2 камеры. ХСН со сниженной ФВ ЛЖ определялась при значении ФВ ЛЖ  $\leq 45\%$ , с сохраненной – при ФВ ЛЖ  $> 45\%$ . Критерием гипертрофии ЛЖ явилось наличие двух из трех показателей: гипертрофия стенок ЛЖ (толщина межжелудочковой перегородки в диастолу и/или толщина задней стенки ЛЖ в диастолу  $\geq 1,1$  см), увеличение массы миокарда ЛЖ  $\geq 210$  г, индекс массы миокарда ЛЖ  $> 123$  г/м<sup>2</sup> для мужчин и 110 г/м<sup>2</sup> для женщин.

#### Статистический анализ

Обработка полученных данных проводилась с использованием пакетов программ SPSS 16.0 и Statistica 6.0. Для непрерывных показателей с нормальным распределением результаты представлены как среднее и его стандартное отклонение [M(SD)]. При сравнении этих переменных использовали методы параметрической статистики: *t*-критерий Стьюдента при сравнении двух независимых величин. При отличии от нормального распределения непрерывных показателей данные представлялись как медиана (Me) и 25-й и 75-й перцентили распределения значений показателя. В случаях, когда с помощью логарифмической трансформации привести распределение к нормальному не удавалось, использовались методы непараметрической статистики: ранговый U-

критерий Манна-Уитни при сравнении двух независимых величин. Для исследования взаимосвязи между непрерывными показателями применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Дискретные переменные представлены в виде процента от общего числа больных в группе. Для их сравнения анализировались таблицы сопряженности с применением критерия  $\chi^2$  с поправкой на непрерывность или точный тест Фишера, когда количество наблюдений в одной из ячеек таблицы не превышало 5.

Связь возможных факторов риска с неблагоприятным исходом оценивали в модели пропорционального риска Кокса. Многофакторному анализу предшествовал однофакторный. В многофакторный регрессионный анализ включали переменные, для которых значения критерия статистической значимости при однофакторном анализе составляли  $p < 0,1$ , а также признаки, которые могли быть связаны с изучаемым исходом по данным предшествующих исследований. Многофакторный регрессионный анализ выполняли пошаговым методом. При этом первоначально выделяли признак, наиболее тесно связанный с изучаемым исходом. Последующие переменные включали только в том случае, если их добавление к уже отобранному фактору демонстрировало значимость вклада на уровне  $\alpha \leq 0,1$ . С учетом выявленных значений отобранных переменных были построены кривые времени наступления неблагоприятного исхода (кривые Каплана-Мейера) с анализом достоверности различий при помощи теста лог-ранк. Различия считали статистически значимыми при значениях двустороннего  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Больных разделили на две группы. В первую вошли 164 мужчины, во вторую – 84 женщины. Женщины были старше мужчин [71 (66–76) и 68 (65–73) лет соответственно,  $p = 0,016$ ] и длительность ХСН у них была больше [1(0,5–2) и 1 (0,5–1,5) год соответственно,  $p = 0,013$ ]. ИБС была ведущей причиной развития ХСН, но чаще она выявлялась у мужчин (89,6%), чем у женщин (58,3%),  $p < 0,001$ . Артериальная гипертензия как причина ХСН преобладала у женщин ( $n = 35$ ; 41,7%), но не у мужчин ( $n = 17$ ; 10,4%),  $p < 0,001$ .

Женщины чаще имели ХСН II ФК по NYHA, чем мужчины ( $p = 0,001$ ), хотя частота встречаемости III ФК ( $p = 0,062$ ) и IV ФК ( $p = 0,085$ ) была сопоставима в двух группах (рис. 1).

Мужчины чаще курили ( $p < 0,001$ ) и имели в анамнезе хронические заболевания легких ( $p = 0,008$ ). У женщин был выше индекс массы тела [29

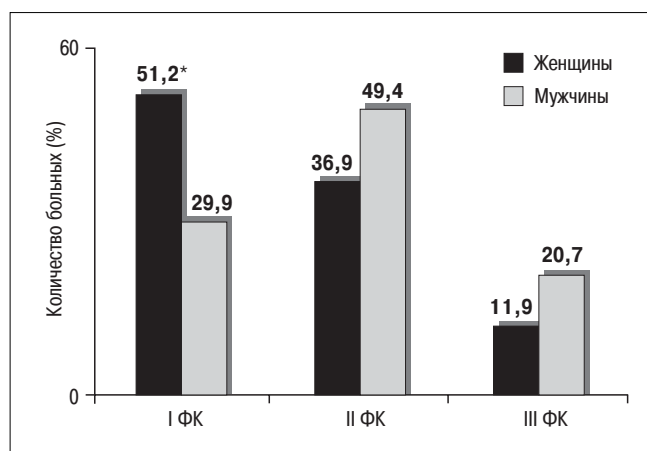


Рисунок 1. Распределение женщин и мужчин с ХСН по функциональным классам, где: \* –  $p = 0,001$

Примечание: \* $p = 0,001$  – при сравнении с показателем в группе мужчин.

(25,3–32,4)], чем у мужчин [26,6 (24–29,4);  $p < 0,001$ ], и у них чаще отмечались гипофункция щитовидной железы, фибрилляция предсердий, сахарный диабет, инсульт в анамнезе, нарушение липидного обмена и гипертрофия ЛЖ. Высокая частота сопутствующей патологии у женщин привела к тому, что случаи инвалидности среди них были выше, чем среди мужчин ( $p = 0,012$ ). Сопутствующая патология пожилых больных с ХСН представлена в таблице 1.

У женщин фиксировались более высокие уровни систолического АД, диастолического АД и пульсового АД, а ЧСС была сопоставима у мужчин и женщин (табл. 2).

При оценке клинических проявлений ХСН по ШОКС мы отметили, что у мужчин имело место более тяжелое течение заболевания, чем у женщин [6,5 (4,5–9) и 6 (4–7) баллов соответственно,  $p = 0,016$ ]. Анализируя ответы заполненной больными анкеты «Жизнь больных с хронической сердечной недостаточностью», мы выявили, что у женщин качество жизни было хуже, чем у мужчин [42 (30–60) и 29 (21–44) баллов соответственно,  $p < 0,001$ ]. При этом у женщин отмечался более высокий уровень тревожности [9 (7–12) баллов], чем у мужчин [7 (4–10) баллов],  $p = 0,004$ , но выраженность депрессии была сопоставима в двух группах больных [9 (7–12) и 9 (5–11) баллов,  $p = 0,162$ ].

Для определения толерантности к физической нагрузке у 227 (91,5%) больных был проведен 6МТ. У остальных пациентов тест не провели из-за тяжелого состояния. Оказалось, что мужчины за 6 минут проходили 300 (210–400) метров, а женщины – 294 (200–350) метров,  $p = 0,017$ . Нами было установлено, что физическая активность больных с ХСН зависит от более старшего возраста ( $p = 0,029$ ;

Таблица 1

## Сопутствующая патология у пожилых больных с ХСН

Показатель, <i>n</i> (%)	Женщины ( <i>n</i> = 84)	Мужчины ( <i>n</i> = 164)	<i>p</i>
ОИМ (в анамнезе)	49 (58,3)	147 (89,6)	0,001
Фибрилляция предсердий	31 (36,9)	34 (20,7)	0,006
СД 2 типа	21 (25)	23 (14)	0,032
Гипофункция щитовидной железы	22 (26,2)	10 (6,1)	0,001
ОНМК (в анамнезе)	23 (27,4)	25 (15,2)	0,022
Хронические заболевания легких	6 (7,1)	30 (18,3)	0,018
Нарушение липидного обмена	48 (57,1)	64 (39,0)	0,007
ГЛЖ	62 (73,8)	79 (48,0)	0,001
Гиперурикемия (МК > 360 ммоль/л)	35 (29,7)	83 (70,3)	0,001

**Примечание:** *p* – достоверность различий при сравнении женщин и мужчин с ХСН, ФП – фибрилляция предсердий, СД – сахарный диабет, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ГЛЖ – гипертрофия ЛЖ, МК – мочевая кислота.

Таблица 2

## Гемодинамические показатели у больных с ХСН

Показатели	Женщины ( <i>n</i> = 84)	Мужчины ( <i>n</i> = 164)	<i>p</i>
САД (мм рт. ст.)	140 (130–150)	130 (120–140)	0,004
ДАД (мм рт. ст.)	85 (80–90)	85 (80–90)	0,006
ЧСС (уд/мин)	78 (68–84)	76 (68–86)	0,661
ПАД (мм рт. ст.)	50 (47–60)	50 (40–60)	0,015

**Примечание:** : *p* – достоверность различий при сравнении женщин и мужчин с ХСН, где: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ПАД – пульсовое артериальное давление.

ОШ 1,77; 95% ДИ 1,06–2,96), III–IV ФК ХСН (*p* < 0,001; ОШ 3,41; 95% ДИ 1,18–6,55), плохого качества жизни (*p* < 0,001; ОШ 1,05; 95% ДИ 1,02–1,074) и наличия тревожно-депрессивного состояния (*p* = 0,016; ОШ 1,14; 95% ДИ 1,03–1,26).

По данным лабораторного исследования у женщин был ниже уровень креатинина, мочевой кислоты и гемоглобина, но выше уровень общего холестерина, чем у мужчин (табл. 3).

По результатам ЭхоКГ у женщин с ХСН были

Таблица 3

## Лабораторные показатели у больных с ХСН

Лабораторные показатели	Женщины ( <i>n</i> = 84)	Мужчины ( <i>n</i> = 164)	<i>p</i>
Калий (ммоль/л)	4,68 (4,1–5,0)	4,6 (4,2–5,0)	0,552
Натрий (ммоль/л)	142 (140–144)	142 (140–144)	0,806
Креатинин (ммоль/л)	93,8 (86,0–108)	112 (98,0–126)	0,001
Мочевина (ммоль/л)	6,9 (5,9–8,5)	7,4 (6,2–9,3)	0,244
СКФ (мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )	55 (46–66)	56 (49–67)	0,318
Глюкоза (ммоль/л)	6,17 (5,5–6,7)	5,7 (5,2–6,5)	0,629
Мочевая кислота (ммоль/л)	367 (294–456)	455 (349–538)	0,001
Гемоглобин (г/дл)	13,5 (12,4–14,2)	14 (13–14,9)	0,006
Общий холестерин (ммоль/л)	5,9 (5,3–6,6)	5,5 (4,5–6,3)	0,009

**Примечание:** Данные указаны в виде медианы 25-го и 75-го перцентилей, *p* – достоверность различий показателей у женщин и мужчин; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Данные ЭхоКГ исследования у больных ХСН

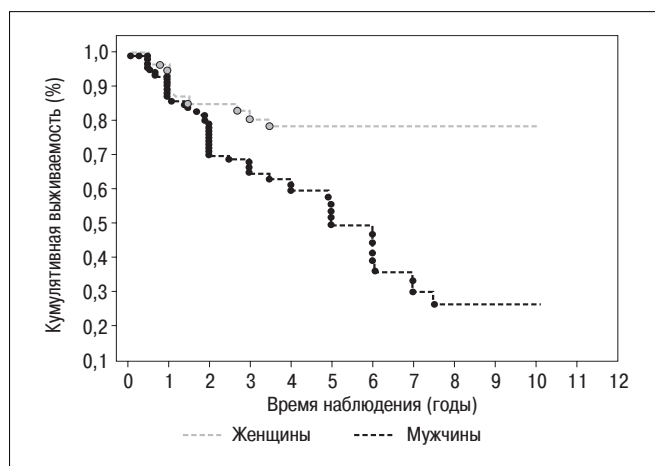
Показатели*	Женщины (n = 84)	Мужчины (n = 164)	p
ФВЛЖ, %	53,5 (46,5–50)	40 (33–50)	0,001
КДР, см	4,9 (4,7–5,8)	6,1 (5,6–6,5)	0,001
КСР, см	3,7 (3,2–4,8)	4,4 (3,9–4,9)	0,001
ЛП, см	4,2 (4–4,4)	4,32 (4,1–4,6)	0,004
ПЖ, см	2,6 (2,6–2,7)	2,6 (2,6–3,0)	0,157
КДО, мл	110 (95–160)	168 (123–200)	0,001
КСО, мл	50 (38–90)	99,5 (60–130)	0,001
МЖП, см	1,13 (1,07–1,2)	1,1 (1–1,2)	0,187
ЗСЛЖ, см	1,1 (1–1,13)	1,07 (1–1,12)	0,062
P <sub>сист</sub> ЛА, мм рт. ст.	31 (28–35)	34 (30–40)	0,001
ОТС*	0,45 (0,38–0,48)	0,36 (0,33–0,43)	0,001

**Примечание:** \*Данные указаны в виде медианы (25-го и 75-го перцентилей), p – достоверность различий при сравнении женщин и мужчин с ХСН, где: КДР – конечно-диастолический размер ЛЖ, КСР – конечно-систолический размер, ЛП – размер левого предсердия, ПЖ – правый желудочек, МЖП – межжелудочковая перегородка ЛЖ, ЗСЛЖ – задняя стенка ЛЖ, P<sub>сист</sub> ЛА – систолическое давление в легочной артерии, ОТС – относительная толщина стенок ЛЖ.

меньшие размер ( $p < 0,001$ ) и объем ЛЖ ( $p < 0,001$ ), ЛП ( $p = 0,004$ ), а также большая относительная толщина стенок ЛЖ ( $p < 0,001$ ) по сравнению с мужчинами (табл. 4). У женщин также имела место не только более высокая ФВ ЛЖ ( $p < 0,001$ ), но и частота встречаемости сохраненной ФВ ЛЖ ( $> 45\%$ ) ( $n = 64$ ; 76,2%), чем у мужчин ( $n = 65$ ; 39,6%).

Несмотря на более старший возраст и длительное течение ХСН, выживаемость женщин с ХСН была лучше, чем мужчин: за период наблюдения умерли 13 (15,5%) женщин и 52 (31,7%) мужчины,  $p < 0,001$ . На рисунке 2 представлены кривые выживаемости больных с ХСН.

При однофакторном регрессионном анализе нами были определены факторы, влияющие на выживаемость больных с ХСН. У женщин ими оказались



**Рисунок 2.** Кривые выживаемости пожилых женщин и мужчин с ХСН

гиперурикемия ( $p = 0,017$ ; ОШ 13,7; 95% ДИ 1,59–117,9), ФК по NYHA ( $p = 0,058$ ; ОШ 5,17; 95% ДИ 0,94–28,3), низкая ФВ ЛЖ ( $p = 0,035$ ; ОШ 0,94; 95% ДИ 0,89–0,99), ЛП ( $p = 0,014$ ; ОШ 22,4; 95% ДИ 1,8–26,9), КДР ( $p = 0,003$ ; ОШ 3,29; 95% ДИ 1,4–7,2), КДО ( $p = 0,009$ ; ОШ 1,08; 95% ДИ 1,02–1,15), ОНМК в анамнезе ( $p = 0,026$ ; ОШ 0,25; 95% ДИ 0,07–0,84), приверженность к лечению ( $p = 0,024$ ; ОШ 2,02; 95% ДИ 1,09–3,73). У мужчин факторами риска неблагоприятного исхода являлись гиперурикемия ( $p = 0,010$ ; ОШ 3,46; 95% ДИ 1,34–8,9), ФК по NYHA ( $p = 0,032$ ; ОШ 4,01; 95% ДИ 1,1–14,2), ФВ ЛЖ ( $p < 0,001$ ; ОШ 5,67; 95% ДИ 2,77–11,6), размер ЛП ( $p = 0,013$ ; ОШ 2,7; 95% ДИ 1,23–5,96), КСР ( $p < 0,001$ ; ОШ 2,4; 95% ДИ 1,5–3,8), КСО ( $p = 0,047$ ; ОШ 1,0; 95% ДИ 1,0–1,02), приверженность к лечению ( $p = 0,020$ ; ОШ 2,74; 95% ДИ 1,17–6,5), СКФ  $< 60$  мл/мин ( $p = 0,049$ ; ОШ 3,3; 95% ДИ 1,0–11,0), 6МТ (дистанция менее 300 метров) ( $p = 0,013$ ; ОШ 2,4; 95% ДИ 1,2–4,9).

Предикторы летального исхода по данным многофакторного регрессионного анализ не отличались у мужчин и женщин. Ими оказались высокий ФК ХСН ( $p = 0,042$ ; ОШ 2,8; 95% ДИ 1,04–7,5), ФВ ЛЖ ( $p = 0,005$ ; ОШ 3,39; 95% ДИ 1,45–7,9) и гиперурикемия ( $p = 0,001$ ; ОШ 5,7; 95% ДИ 2,22–14,5).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Пожилые женщины с ХСН, находившиеся под нашим наблюдением, были старше мужчин, ведущая причина развития ХСН у них – артериальная гипертония, которая встречалась в 41,7% случаев, в

то время как у мужчин ведущей причиной ХСН была ИБС (89,6%). У женщин отмечалось более легкое течение ХСН. Кроме того, некоторые сопутствующие заболевания и состояния (гипофункция щитовидной железы, фибрилляция предсердий, сахарный диабет 2 типа, инсульт в анамнезе, нарушение липидного обмена и гипертрофия ЛЖ) у них встречались чаще, чем у мужчин. Хроническая сердечная недостаточность нередко сопровождается сохраненной ФВ ЛЖ [5]. Особенно часто ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ встречается у женщин старших возрастных групп, имеющих артериальную гипертонию, в том числе и изолированную систолическую, которая тесно ассоциирует с возникновением ХСН [6]. Фрамингемское исследование [7] определило независимые предикторы возникновения ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, которыми оказались женский пол (ОШ 2,29; 95% ДИ 1,35–3,90), систолическое АД (ОШ 1,13 на каждые 10 мм рт. ст.; 95% ДИ 1,04–1,22) и фибрилляция предсердий (ОШ 4,23; 95% ДИ 2,38–7,52). Согласно полученным нами данным большинство (76,2%) пожилых женщин с ХСН имели сохраненную ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ исследования, в то время как у мужчин она встречалась в 39,6% случаев.

Таким образом, женщины с ХСН, находившиеся под нашим наблюдением, были старше мужчин, у них чаще встречались ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, сахарный диабет, фибрилляция предсердий, гипертрофия ЛЖ, а АГ была ведущей причиной развития ХСН, что соответствует существующим представлениям о популяции женщин с ХСН [8, 9].

У женщин, находившихся под нашим наблюдением, чаще выявлялась клинически выраженная тревожность по сравнению с мужчинами, но выраженность депрессии была сопоставима в двух группах больных. Также мы наблюдали более выраженное ухудшение качества жизни у женщин, чем у мужчин. При ХСН качество жизни, включающее в себя психоэмоциональное, физическое и социальное состояние, снижено за счет ограничения общей физической активности, повседневной деятельности, социальных контактов, появления тревожности и депрессии. Показано, что у женщин с ХСН ухудшение качества жизни более выражено, чем у мужчин. Это связано с симптомами ХСН (особенно с одышкой), со снижением физической активности, высоким ФК ХСН и стрессовыми ситуациями, поскольку женщины с ХСН более подвержены эмоциональным расстройствам, нарушению сна и они больше, чем мужчины, страдают от ограничения социальной активности [10].

Одним из последствий ХСН, особенно у лиц пожилого возраста, является ограничение физической активности, которое отражается на их повседневной деятельности и тем самым ухудшает качество жизни. По данным 6МТ, мужчины проходили 300 (210–400) метров, женщины – 294 (200–350) метров,  $p = 0,017$ . Нами было установлено, что физическую активность больных с ХСН ограничивают возраст ( $p = 0,029$ ), III–IV ФК ХСН ( $p < 0,001$ ), плохое качество жизни ( $p < 0,001$ ) и наличие тревожно-депрессивного состояния ( $p = 0,016$ ).

О зависимости результатов 6МТ от возраста и сопутствующего тревожно-депрессивного состояния сообщается и в работах других исследователей, показавших снижение толерантности к физической нагрузке у больных с ХСН пожилого возраста за счет снижения у них функциональной активности [11, 12].

Существующие данные о выживаемости мужчин и женщин, страдающих ХСН, противоречивы. Согласно Фрамингемскому исследованию [13] прогноз у женщин лучше, чем у мужчин. По другим данным, он или практически одинаков, или у пожилых женщин хуже, чем у мужчин [14, 15].

В результате проведенного нами анализа были получены данные о худшей выживаемости пожилых мужчин с ХСН по сравнению с женщинами ( $p < 0,001$ ). Худшая выживаемость мужчин, вероятно, обусловлена более тяжелым течением у них ХСН (преобладание III–IV ФК), ишемической природой заболевания (острый инфаркт миокарда в анамнезе у большинства мужчин) и более низкой ФВ ЛЖ, что негативно влияет на прогноз. Полученные нами данные сопоставимы с существующими на сегодняшний день результатами исследований, согласно которым выживаемость у мужчин с ХСН хуже по сравнению с женщинами: смертность у мужчин в течение года и пяти лет составляет 28 и 59%, у женщин – 24 и 45% соответственно [16–17].

Предикторами летального исхода пожилых больных с ХСН, независимо от пола, по результатам нашей работы оказались ФК ХСН (ОШ 1,45), ФВ ЛЖ (ОШ –0,54) и гиперурикемия (ОШ 2,93). Помимо высокого ФК ХСН и низкой ФВ ЛЖ, которые являются общепринятыми факторами риска неблагоприятного течения и исхода больных с ХСН, в нашем исследовании маркером неблагоприятного исхода оказался и повышенный уровень мочевой кислоты, который встречался у 70,3% мужчин и 29,7% женщин. В последние годы появились работы о наличии связи высокого уровня мочевой кислоты и повышением риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ, ИБС, сахарном диабете и ХСН [18, 19]. Изолированная ги-

перурикемия (независимо от состояния функциональной способности почек и приема медикаментозных препаратов) при ХСН является маркером нарушенного оксидативного метаболизма, характеризующегося повышением уровня свободных радикалов, которые повреждают кардиомиоциты и эндотелий сосудов [20]. Недавно показано, что наряду с ФК по NYHA, инфарктом миокарда в анамнезе, размером левого предсердия, низким ИМТ предиктором летального исхода также является повышенный уровень мочевой кислоты [21], что согласуется и с результатами нашей работы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что женщины пожилого возраста с ХСН имеют более легкое течение заболевания, у них чаще встречаются сохраненная ФВ ЛЖ и экстракардиальная сопутствующая патология, а выживаемость их выше, чем у мужчин. Факторами, негативно влияющими на прогноз как у мужчин, так и у женщин в пожилом возрасте с ХСН, являются высокий ФК, низкая ФВ ЛЖ и повышенный уровень мочевой кислоты.

**Ограничения исследования.** В наше исследование были включены только амбулаторные больные с ХСН, у которых отмечается более лёгкое течение заболевания, чем у больных, находящихся на госпитальном этапе лечения. В связи с этим наши результаты не могут распространяться на всю популяцию больных ХСН. Также ограничением нашего исследования является то, что мы не определяли выживаемость женщин и мужчин в зависимости от этиологии (ишемическая и неишемическая) ХСН и ФВ ЛЖ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Cleland J., Swedberg K., Follath F., et al. The EuroHeart Failure survey programme a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part I: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003; 24 (5): 442–63.
2. Ho K., Pinsky J., Kannel W., Levy D. The Epidemiology of Heart Failure: The Framingham Study. *J Am Coll Card* 1993. 22 (4): 6A–13A.
3. Strömberg A., Mårtensson J. Gender differences in patients with heart failure. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2003; 2: 7–18.
4. Терещенко С.Н., Жиров И.В. Хроническая сердечная недостаточность у женщин. *Сердечная недостаточность* 2008; 6: 295–9.
5. Owan T., Hodge D., Herges R., et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355: 251–9.
6. Butler J., Kalogeropoulos A., Georgiopoulos V., et al. The cardiovascular health study and the health, ageing and body composition study. *Heart* 2011; 97: 1304–11.
7. Lee D., Gona P., Vasan R., et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction. Insights from the Framingham Heart Study of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2009; 119: 3070–7.
8. O'Meara E., Clayton T., McEntegart M., et al. CHARM Investigators. Sex differences in clinical characteristics and prognosis in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation* 2007; 115: 3111–20.
9. Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареков В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА–ХСН. *Сердечная недостаточность* 2006; 1 (35): 4–7.
10. Riedinger M., Dracup K., Brecht M., et al. Quality of life in patients with heart failure: do gender differences exist? *Heart Lung* 2001; 30:105–16.
11. Olsson L., Swedberg K., Clark A., et al. Six minute corridor walk test as an outcome measure for the assessment of treatment in randomized, blinded intervention trials of chronic heart failure: a systematic review. *Eur Heart J* 2005; 26(8): 778–93.
12. Witham M., Argo I., Johnston D., et al. Predictors of exercise capacity and everyday activity in older heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 203–7.
13. Ho K., Anderson K., Kannel W., et al. Survival after onset of congestive heart failure: the Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993; 88: 107.
14. Shafazand M., Schaufelberger M., Lappas G., et al. Survival trends in men and women with heart failure of ischaemic and non-ischaemic origin: data for the period 1987–2003 from the Swedish Hospital Discharge Registry. *Eur Heart J* 2009; 30(6): 671–8.
15. Tandom S., Hankans S., Le Jemte T. Clinical profile of chronic heart failure in elderly women. *Am J Geriatr Cardiol* 2002; 11: 318.
16. Martínez-Sellés M., García Robles J., Prieto L. Systolic dysfunction is a predictor of long term mortality in men but not in women with heart failure *Eur Heart J* 2003; 24(22): 2046–53.
17. Levy D., Kenchaiah S., Larson M. Long-Term Trends in the Incidence of and Survival with Heart Failure *N Engl J Med* 2002; 347: 1397–402.
18. De Groote P., Mouquet F., Lamblin N., et al. Serum uric acid is a powerful predictor of survival in patients with stable chronic heart failure receiving beta-blocker therapy. *Circulation* 2007;116: II\_650.
19. Kittleson M., John M., Bead V., et al. Increased levels of uric acid predict haemodynamic compromise in patients with heart failure independently of B-type natriuretic peptide levels. *Heart* 2007; 93: 365–7.
20. Alcaïno H., Greig D., Chiong M., et al. Serum acid correlates with extracellular superoxide dismutase activity in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 646–51.
21. Manzano L., Babalis D., Roughton M., et al. Predictors of clinical outcomes in elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 528–36.

## ЭФФЕКТИВНАЯ И БЕЗОПАСНАЯ КОМБИНИРОВАННАЯ ОРАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРОСА

Контрацепция позволяет эффективно предупреждать наступление нежелательной беременности и снижать таким образом число аборт. Однако осведомленность женщин (в том числе и врачей) о современных средствах контрацепции остается низкой. **Цель исследования:** определить уровень информированности женщин о существующих методах контрацепции, их эффективности и безопасности. **Методы:** в исследовании, проходившем на базе стационара, приняли участие женщины репродуктивного возраста – врачи-терапевты и пациентки. Участников исследования опрашивали, задавая 8 общих вопросов относительно существующих методов контрацепции, их эффективности и безопасности, а также 4 специальных (опрашивали только врачей). **Результаты:** в исследование были включены 97 женщин репродуктивного возраста, из них 22 – врачи (средний возраст  $36,6 \pm 4,1$  лет), 75 – пациентки стационара (средний возраст  $33,1 \pm 4,5$  года). О существовании связи между частотой искусственного прерывания беременности и тяжестью соматического статуса знают лишь 25% женщин. Барьерный метод контрацепции для предупреждения нежелательной беременности считали предпочтительным 42%, гормональную контрацепцию – 38%, химический метод – 12, естественные способы (прерванный половой акт и др.) – 7% женщин. Применение комбинированных оральных контрацептивов сопряжено с появлением избыточной массы тела по мнению 74%, тромбозов – 59, нарушений менструального цикла – 54, депрессивных и тревожных расстройств – 45, новообразований – 33, избыточного роста волос – 31% женщин. **Заключение:** женщины репродуктивного возраста (в том числе и врачи) недостаточно осведомлены в вопросах контрацепции, ее безопасности и эффективности с целью предохранения от нежелательной беременности.

**Ключевые слова:** женщины, нежелательная беременность, информированность, комбинированные оральные контрацептивы.

Contraception effectively prevents undesirable pregnancy and therefore lowers the number of abortions. However the awareness of women (including doctors) about modern contraception remains low. **Objective:** to define women's level of awareness about existing contraception methods, their efficacy and safety. **Methods:** the survey was performed within hospital; women of reproductive age – doctors and patients – took part in the study. The survey included 8 common questions about existing contraception methods, their efficacy and safety; doctors answered 4 special questions. **Results:** the survey included 97 women of reproductive age, 22 of them were doctors (average age  $36.6 \pm 4.1$  years old), and 75 women were patients of the hospital (average age  $33.1 \pm 4.5$  years old). Only 25% of women were aware about the connection between the frequency of abortions and the severity of somatic status. 42% of women preferred barrier contraception for the prevention of undesired pregnancy, 38% – hormonal contraception, 12% – chemical method, and 7% proposed natural methods (coitus interruptus). Women think that combined oral contraception is the cause of the increase of body mass (74%), thrombosis (59%), disorders of menstrual cycle (54%), depressive and anxiety (45%), neoplasms development (33%) and hypertrichosis (31%). **Conclusion:** women of reproductive age (including doctors) are not completely aware about contraception, its safety and efficacy for the prevention of undesired pregnancy.

**Key words:** women, undesirable pregnancy, awareness, combined oral contraceptive.

А.Л.Вёрткин,  
М.М.Сонова,  
А.С.Скотников,  
А.В.Носова

Московский государственный медико-стоматологический университет

✉ для  
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Скотников  
Антон Сергеевич, к.м.н.,  
ассистент кафедры  
терапии, клинической  
фармакологии и СМП  
МГМСУ  
Адрес: 127206 Москва,  
ул. Вучетича, д. 21,  
Тел.: (963) 670-99-41,  
e-mail: skotnikov.as@mail.ru

**В** России ежегодно производится порядка двух миллионов абортов, из которых около половины – повторные (Росстат, 2010). К сожалению, подобная практика стала традиционной, а ее последствия, имеющие огромное медицинское и социальное значение, обсуждаются только среди специалистов – акушеров и гинекологов. Между тем искусственное прерывание беременности отражается на соматическом и психологическом статусе женщины [1], что в дальнейшем может приводить к формированию нейроэндокринного метаболического синдрома. Помимо этого, в первые два года после аборта у 8% женщин развиваются острые воспалительные осложнения, в течение четырех лет – у 20–25% женщин нарушается менструальная функция, возникают недостаточность второй фазы цикла, ановуляция и относительная гиперэстрогения, последствия которых усугубляют метаболические нарушения у женщин. При этом у подавляющего большинства женщин после аборта на протяжении жизни имеет место хронический эндометрит [2]. Описанные явления изменяют не только качество жизни, но и способствуют раннему развитию атеросклероза и возникновению артериальной гипертензии [3].

Связь аборта с психическим здоровьем является дискуссионным вопросом на протяжении последних нескольких лет [4]. Одни авторы демонстрируют связь между аборт и переживанием печали или стресса [5], другие – выделя-



ют термин «послеабортный синдром», который включает в себя чувство вины, депрессию, эмоциональную отгороженность, агрессивность и суицидальные мысли [6]. Таким образом, после аборта можно уверенно прогнозировать высокий риск развития у женщины репродуктивного возраста соматических и психологических заболеваний (ВОЗ, 2009). В этой связи успешное планирование семьи с помощью применения современных методов контрацепции является наиболее эффективной мерой профилактики абортов и, соответственно, осложнений, с ними связанных [7].

Часть психологических расстройств современных женщин фертильного возраста объясняется еще и страхом, а также нежеланием беременности в неподходящее для работы и карьерного роста время. Немаловажную роль в поддержании психологического комфорта женщины играет способ контрацепции [8]. Одним из наиболее эффективных и безопасных методов контрацепции по критериям ВОЗ (2009) являются комбинированные оральные гормональные контрацептивы (КОК). Помимо противозачаточного действия они обладают широким лечебно-профилактическим эффектом, улучшающим прогноз и качество жизни женщин [9]. Так, содержащиеся в КОК эстрогены, стимулируя синтез оксида азота, способствуют увеличению плотности костной ткани [10], стабилизируют менструальный цикл, нормализуют продолжительность и интенсивность менструальноподобного кровотечения, что приводит к ликвидации железодефицитной анемии [11].

В то же время, несмотря на несомненные преимущества КОК, распространенность их применения в структуре других методов контрацепции в России не превышает 5–6% [12]. При этом как среди пациентов, так и врачей, в том числе терапевтов, бытует необоснованное мнение о побочных действиях КОК, что еще больше ограничивает их использование. Наиболее часто встречающимися побочными эффектами КОК являются головные боли, межменструальные кровотечения, депрессивные и тревожные расстройства, а также нагрубание молочных желез, тромбоз вен нижних конечностей и увеличение веса. Клиническая практика показывает, что на фоне приема препаратов половых гормонов обменно-эндокринные нарушения у женщин могут усугубляться. Если подобный эффект в некоторых случаях допустимо корректировать дополнительной терапией при назначении гормонов с лечебной целью, то при гормональной контрацепции оптимальным является выбор метаболически нейтрального препарата [13]. Эти явления связаны с гиперэстрогемией, а потому частоту их развития можно уменьшить путем снижения в КОК концентрации эстрогенного компо-

нента, комбинирования его с прогестинами, а также за счет повышения схожести компонентов противозачаточного гормонального препарата с естественными женскими половыми гормонами.

Еще в 1933 г. Раймонд Перл предложил использовать для оценки эффективности различных методов контрацепции индекс, который равен числу незапланированных зачатий в течение одного года у 100 женщин при использовании того или иного противозачаточного метода. Чем ниже был этот показатель, тем более надежным являлся метод контрацепции. Методы контрацепции с индексом Перла от 0 до 1 являются высокоэффективными, от 2 до 9 — эффективными и от 10 и более — низкоэффективными [14]. Однако большинство женщин не обладают достаточными знаниями о преимуществах и недостатках того или иного метода контрацепции.

Целью настоящего исследования явилось определение уровня информированности женщин репродуктивного возраста о существующих методах контрацепции, их эффективности и безопасности.

## МЕТОДЫ

### Место проведения

Исследование проводилось на базе многопрофильного стационара городской клинической больницы № 50 (г. Москва) с сентября по декабрь 2011 г.

### Участники исследования

В исследование включали женщин репродуктивного возраста (врачей и пациенток стационара), давших согласие участвовать в медико-социологическом опросе.

### Опрос

Анкетирование проводили с целью оценки уровня осведомленности женщин в вопросах эффективности и безопасности имеющихся методов контрацепции. Дизайн исследования представлен на *рисунке 1*. Всем участницам были заданы следующие вопросы, часть которых подразумевала выбор ответа из ряда предложенных:

1. Знаете ли Вы о существовании связи между качеством контрацепции и состоянием Вашего здоровья? (Да/нет)
2. Какой из методов контрацепции наиболее эффективный, на Ваш взгляд?
3. Какой из методов естественной контрацепции наиболее эффективен?
4. Какой из методов барьерной контрацепции наиболее эффективен?
5. Какой из методов химической контрацепции наиболее эффективен?
6. Какой из методов гормональной контрацепции наиболее эффективен?

7. О каких опасностях, связанных с приемом гормонов, Вы знаете?

8. Какими методами контрацепции Вы пользуетесь/пользовались?

На вопросы 2–6 предлагались варианты ответов. По завершении анкетирования было выполнено сравнение результатов проведенного медико-социологического опроса врачей и пациенток (см. рис. 1).

Врачи, принявшие участие в опросе, должны были ответить на дополнительные вопросы, касающиеся гормональной контрацепции, а именно:

1. Известно ли Вам, с какими компонентами КОК (комбинированных оральных контрацептивов) связан риск развития нежелательных явлений?

2. Как Вы думаете, какие факторы способствуют гиперэстрогемии?

3. Знаете ли Вы о различиях состава и режимов дозирования разных оральных контрацептивов?

4. Должен ли терапевт совместно с гинекологом участвовать в назначении гормональной контрацепции?

#### Статистический анализ

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc, США). Описание количественных признаков выполнено с помощью среднего арифметического значения  $\pm$  стандартное отклонение, их сравнение – с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. Различия между группами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В опросе приняли участие 97 женщин (средний возраст  $35,3 \pm 4,3$  лет), среди которых 22 являлись врачами-терапевтами (группа «А»), а остальные 75 – пациентками (группа «В»). Средний возраст женщин в сравниваемых группах составил  $33,6 \pm 4,1$  и

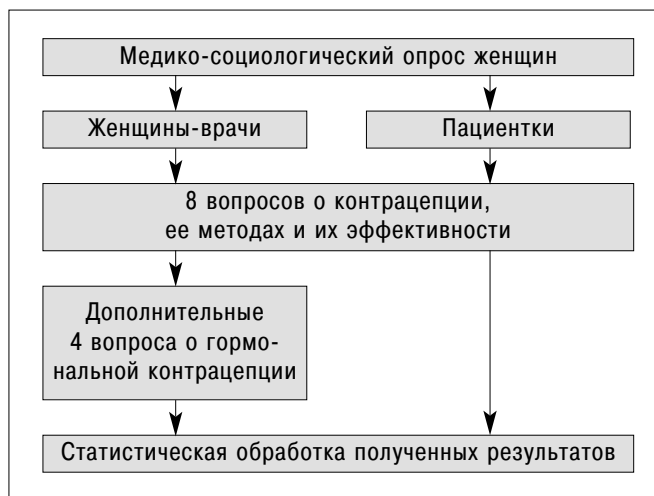


Рисунок 1. Дизайн медико-социологического опроса

$33,1 \pm 4,5$  лет, соответственно. Возрастная структура женщин представлена на рисунке 2.

Согласно проведенному опросу существование связи между частотой искусственного прерывания беременности и наличием соматических заболеваний предполагают лишь 25 (26%) женщин, из них 16 (73%) – из группы «А» и 6 (8%) – из группы «В» ( $p = 0,012$ ). Распределение мнений об эффективности различных методов контрацепции представлено на рисунке 3. Большинство женщин обеих групп считают гормональный метод контрацепции наиболее эффективным. Однако естественный метод предупреждения беременности считают более успешным 2 (9%) женщины группы «А» и 11 (15%) – группы «В», а барьерный – 5 (23%) и 28 (37%), соответственно. Химический метод контрацепции считают лучшим 3 (4%) пациентки. Кроме того, 9 (42%) женщин-врачей и 31 (41%) пациентка наиболее эффективным методом ес-

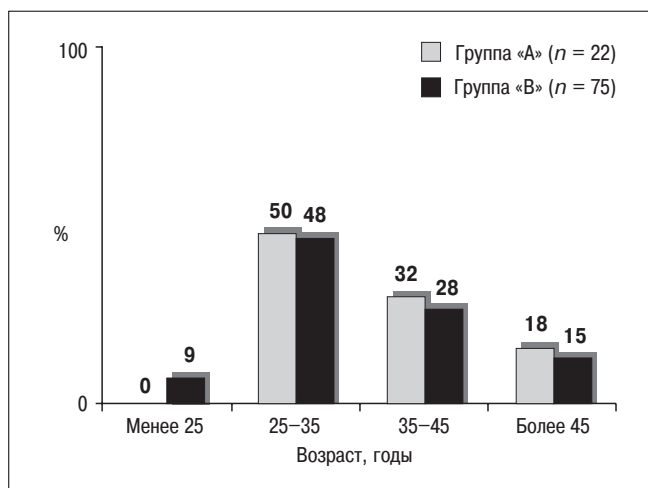


Рисунок 2. Возрастная структура женщин, принявших участие в опросе

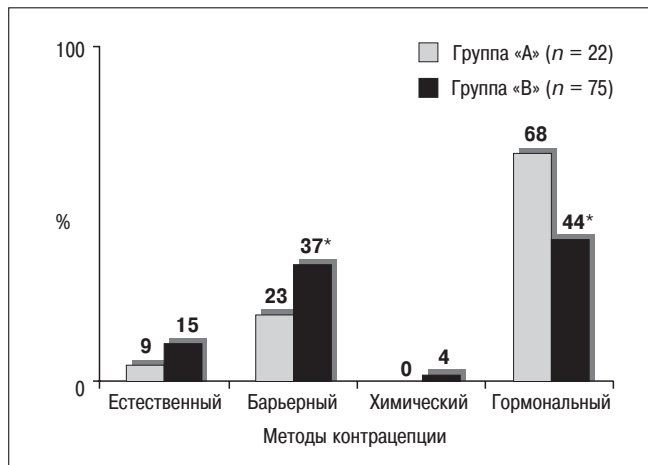


Рисунок 3. Оценка респондентами эффективности методов контрацепции

Примечание: \*  $p < 0,05$  – при сравнении с показателем в группе А.

тественной контрацепции считают прерванный половой акт ( $p = 0,759$ ). Температурный метод предупреждения беременности является самым действенным по мнению 6 (27%) и 12 (16%;  $p = 0,124$ ), календарный – 4 (18%) и 24 (32%;  $p = 0,324$ ), а цервикальный – 3 (14%) и 8 (11%) женщин ( $p = 0,402$ ), соответственно.

Использование мужских презервативов считают наиболее эффективным методом барьерной контрацепции 13 (59%) женщин-врачей и 58 (77%) пациенток ( $p = 0,061$ ), шеечных колпачков – 3 (14%) и 10 (13%;  $p = 0,184$ ), влагиальных диафрагм – 2 (9%) и 6 (8%;  $p = 0,191$ ), женских презервативов – 4 (18%) и 1 (1%) женщина ( $p = 0,071$ ), соответственно.

Наиболее эффективным методом химической контрацепции считают использование вагинальных свеч 15 (68%) женщин-врачей и 33 (44%) пациентки ( $p = 0,037$ ), применение вагинальных тампонов – 2 (9%) и 26 (35%;  $p = 0,013$ ), а вагинального крема – 5 (23%) и 16 (21%) женщин ( $p = 0,331$ ), соответственно.

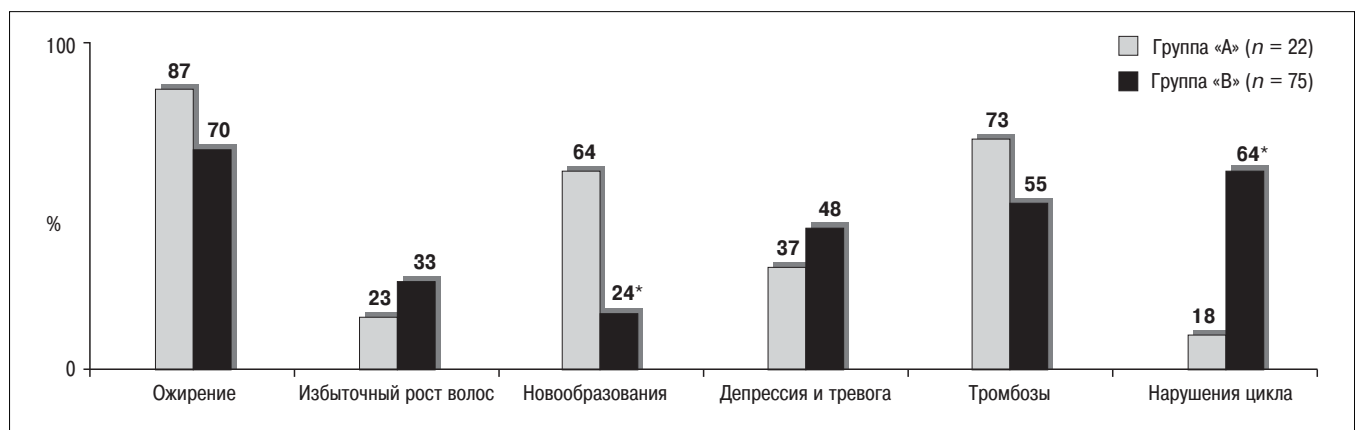
Прием КОК самым эффективным методом гормональной контрацепции признали 5 (23%) женщин-врачей и 23 (31%) пациентки ( $p = 0,471$ ). Прием некомбинированных гестагенов (мини-пили) является наиболее успешным способом контрацепции, по мнению 4 (18%) и 12 (16%) женщин ( $p = 0,532$ ), а использование посткоитальной гормональной контрацепции – по мнению 3 (4%) пациенток. Кроме того, использование гормональных инъекций максимально эффективно на взгляд 1 (5%) и 3 (4%) опрошенных женщин ( $p = 0,483$ ), гормональных подкожных имплантов – 1 (5%) и 2 (3%;  $p = 0,512$ ), гормональных колец – 6 (27%) и 17 (23%;  $p = 0,383$ ), гормональных пластырей – 1 (5%) и 4 (6%;  $p = 0,672$ ), гормональных внутриматочных спиралей – 4 (18%) и 11 (15%) женщин ( $p = 0,764$ ), соответственно.

Неоднозначность отношения к гормональным противозачаточным средствам может быть объясне-

на с позиций безопасности препаратов этой группы (рис. 4.) Так, 19 (87%) женщин-врачей и 53 (70%) пациентки опасаются избыточной массы тела ( $p = 0,512$ ), избыточного роста волос – 5 (23%) и 25 (33%) женщин ( $p = 0,419$ ), появления новообразований – 14 (64%) и 18 (24%;  $p = 0,033$ ), депрессивных и тревожных расстройств – 8 (37%) и 36 (48%;  $p = 0,279$ ), тромбозов – 16 (73%) и 41 (55%;  $p = 0,278$ ), нарушений менструального цикла – 4 (18%) и 48 (64%) женщин ( $p = 0,041$ ), соответственно.

Основными аргументами против гормональной контрацепции у большинства женщин является риск ожирения, избыточного роста волос, депрессивных и тревожных расстройств и тромботических осложнений. Более того, женщины-врачи чаще пациенток связывают прием гормональных противозачаточных средств с развитием новообразований, в том числе злокачественных. И наоборот, пациентки чаще опасаются нарушений менструального цикла на фоне приема гормональных контрацептивов. Сомнения в безопасности гормональных методов контрацепции, которые абсолютным большинством женщин (68% женщин-врачей и 44% пациенток) признаются наиболее эффективным, в то же время приводят к низкой частоте приема гормонов.

Опрос 22 женщин-врачей показал их неосведомленность о механизмах действия и возможных побочных эффектах КОК. Так, нежелательные явления КОК 9 (41%) врачей связывает с эстрогенным и 6 (27%) – с гестагенным компонентами, 3 (14%) – с высокими дозами обоих гормонов, входящих в состав КОК. Не смогли дать ответ на вопрос о том, с какими компонентами КОК связан риск развития нежелательных явлений, 4 (18%) врача. По мнению 5 (23%) врачей, гиперэстрогемии способствуют гормонозависимые опухоли, 3 (14%) – ожирение, 4 (18%) – стрессорные ситуации, а остальные 10 (46%) клини-



**Рисунок 4. Информированность респондентов о возможности развития нежелательных эффектов на фоне приема гормональных контрацептивов**

Примечание: \*  $p < 0,05$  – при сравнении с показателем в группе А.

цистов затруднились дать ответ. Никотиновую и алкогольную зависимости, а также ассоциированную с ними патологию ни один из клиницистов к факторам риска развития гиперэстрогемии не отнес. Ни один из опрошенных врачей-терапевтов на вопрос о химическом составе и режиме дозирования различных гормональных противозачаточных средств не ответил, в то же время в целесообразности назначения и выбора КОК совместным решением гинеколога и терапевта были убеждены 19 (86%) опрошенных.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Гормональная контрацепция стала активно изучаться в 20–30-е годы прошлого столетия. После открытия в 1959 г. первого орального контрацептива «Enovid» предметом всех исследований в Европе стали вопросы комбинированной оральной контрацепции. Что же такое современный КОК? Это, прежде всего, гестаген, который обеспечивает непосредственно контрацепцию за счет блокады овуляции и сгущения шеечной слизи. Но это и эстроген, обеспечивающий контроль менструального цикла и сохранение качества жизни женщины.

Всем известно, что эстрогены – важнейшие половые гормоны женского организма. Наиболее активный из эстрогенов – эстрадиол, представляющий собой основной гормон фолликула яичника. В организме он быстро инактивируется. В меньших количествах образуются эстрон и эстриол, которые могут быть также продуктами метаболизма эстрадиола.

Гестагены – это группа природных гормонов и их синтетических аналогов, обладающих биологи-

ческой активностью прогестерона. Гестагены тормозят выработку лютеинизирующего гормона, способствуют освобождению из гипофиза фолликулостимулирующего гормона, влияют на пролиферацию слизистой оболочки матки, вызывают обратное развитие гиперплазии эндометрия, усиливают превращение эстрадиола в эстрон и эстриол, расслабляют маточную мускулатуру, увеличивают потенциал покоя миометрия, уменьшают сократимость маточных труб. Недостаток гестагенов в организме является одной из частых причин бесплодия, нарушения менструального цикла и спонтанного прерывания беременности.

В 2009 г. ВОЗ признала гормональную контрацепцию, обеспечивающую индекс Перла < 1, наиболее приемлемым и эффективным методом (табл. 1). Большинство опрошенных нами женщин (врачей и пациенток) знают лишь о некоторых методах естественной (прерванный половой акт – 56%), барьерной (мужской презерватив – 56%), химической (спермициды – 94%) и хирургической контрацепции (стерилизация – 98%). Об оральной гормональной контрацепции осведомлены 94% женщин.

Незнание рождает слухи о вреде гормонов:

- «от них полнеют»;
- «их нельзя без перерыва принимать больше года»;
- «после них долгое время нельзя будет забеременеть»;
- «если их долго пить, можно остаться бесплодной»;
- «от них могут появиться прыщи»;

Таблица 1

Сравнение методов гормональной контрацепции по индексу Перла

Метод	Характеристика метода	Индекс Перла
КОК	Содержат эстроген и прогестин	0,1–0,9
Мини-пили	Содержат только прогестин, не имеют побочных эффектов эстрогенов	0,5–3
Гормональные инъекции	Внутримышечные инъекции каждые 3 месяца; содержат прогестин	0,3–1,4
Норплант	Вставляемые под кожу имплантаты; содержат левоноргестрел	0,08–0,09
Гормональное кольцо НоваРинг	Гибкое контрацептивное кольцо; содержит небольшие дозы эстрогена и прогестагена	0,4–0,65
Гормональный пластырь Евра	Тонкий пластырь; подаёт гормоны в организм через кровоток	0,4–0,9
Гормональная внутриматочная спираль Мирена	Содержит левоноргестрел	0,1–0,5
Посткоитальная контрацепция	Контрацептивные мероприятия проводятся после непредохраненного полового акта (не путать с медикаментозным абортom!)	1–5

- «от них можно стать “волосатой”»;
- «от них месячные будут беспорядочными, а то и вовсе исчезнут»;
- «от них может быть рак молочной железы или яичников».

Как известно, слухи рожают скоропалительные выводы:

- «зачем принимать контрацептивы, если все намного проще и женщина не может забеременеть, когда она кормит грудью, во время месячных, если не испытывает оргазма, а также после климакса»;
- «после определенного возраста мужчина не способен к зачатию»;
- «чтобы не забеременеть, нужно длительное половое воздержание» и т.д.

В этой ситуации важно понять, что гормональная контрацепция – это наиболее надежный метод нормализации менструального цикла при его нарушениях, устраняет психологический дискомфорт перед каждым половым актом, снижает риск развития опухолей молочной железы, матки и яичников, кист яичников, миомы матки, эндометриоза, воспалительных заболеваний органов малого таза. Важно также и то, что гормональная контрацепция характеризуется обратимостью воздействия, так как уже в течение первого месяца после прекращения приема КОК может наступить желанная беременность.

Эффекты современных гормональных контрацептивов многогранны. Они обладают лечебно-профилактическим, протективным (антипролиферативным) эффектом, способствуют предупреждению непланируемой беременности, реабилитации после гинекологических заболеваний и аборта, прегравидарной подготовке, а также повышению качества жизни.

На фоне приема КОК клетка выбирает между состоянием покоя, пролиферацией и апоптозом, и этот выбор зависит от многих факторов, в том числе, от экспрессии генов, химических реакций и дисфункции теломер. Теломеры выполняют защитную функцию и представляют собой концевые участки хромосом. Они характеризуются отсутствием способности к соединению с другими хромосомами или их фрагментами. При дефиците эстрогенов снижается их число, что приводит к повреждению генной экспрессии, активации апоптоза и гибели клетки.

У эстрогенов выражены также и сосудистые эффекты, в том числе эстроген-обусловленная вазодилатация, регуляция синтеза оксида азота и простагландинов, стимуляция пролиферации эндотелиальных клеток и блокада кальциевых каналов. Поэтому у женщин с гипоестрогенией имеет место эндотелиальная дисфункция, которая, в свою очередь, ведет к

прогрессированию атеросклероза, артериальной гипертонии и гипогонадизму. Более того, хорошо известно, что эстрогены повышают уровень липопротеинов высокой плотности [15] и снижают уровень липопротеинов низкой плотности [16], что также имеет принципиальное значение в прогрессировании атеросклероза [17].

Сокращение и расслабление гладкомышечных клеток связано с миграцией кальция в цитоплазму клетки и обратно. Накопление кальция внутри клетки приводит к движению актина и миозина в пользу сокращения клетки. Поэтому для расслабления клетки необходимо, чтобы кальций ее покинул. Данная физиологическая реакция протекает только при наличии достаточного количества оксида азота. Соответственно, при дефиците оксида азота накопление кальция внутри клетки приводит к отсутствию эффективного расслабления и поддержанию гипертонуса сосудов. Помимо этого, дефицит кальция приводит к дополнительному депонированию кальция внутри гладкомышечных клеток, что тоже является патологической реакцией, приводящей к дополнительному увеличению тонуса сосудов. При дефиците оксида азота также резко снижается созревание остеобластов, а костное ремоделирование приобретает отрицательный баланс.

При недостатке эстрогенов усугубляется дефицит витамина D<sub>3</sub>, что, в свою очередь, ведет к возрастанию риска сердечно-сосудистой патологии и смерти [18].

Гипоестрогения очень часто является причиной анемии, т.к. нарушаются процессы нормального эритропоэза. Основным фактором, стимулирующим превращение стволовой клетки в эритроциты – гормон эритропоэтин. Он вырабатывается почками в зависимости от уровня тканевой гипоксии. Но для полноценного эритропоэза необходимо достаточное количество железа, фолиевой кислоты и витамина B<sub>12</sub> (для синтеза ДНК). Железо из фагоцитированных эритроцитов связывается с трансферрином и транспортируется в костный мозг для повторного использования или хранения. Эстрогены, участвуя в синтезе трансферрина и ферритина, частично регулируют обмен железа, а поэтому их поступление в организм женщины с анемией совместно с солями железа обеспечивает адекватное усвоение и распределение последнего.

Более того, в проспективном 6-месячном исследовании препарата «Клайра», проведенном авторами, в которое вошли 58 женщин детородного возраста (средний возраст 30,4 ± 4,2 года), на фоне терапии данным КОК угнетения психологического статуса женщин отмечено не было. За время наблюдения

средний балл симптомов депрессии (шкала А Бека) у женщин, принимающих «Клайру», уменьшился на 42% ( $p = 0,021$ ), а тревоги – на 45% ( $p = 0,032$ ; рис. 5).

Таким образом, эстрогены жизненно необходимы для здоровья, обеспечивают профилактику сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза, анемий и других состояний, ухудшающих качество жизни.

Так почему же при столь очевидных преимуществах эстрогенов женщины постоянно говорят о вреде гормонов? Здесь вновь следует подчеркнуть тезис о необходимости правильной информированности наших женщин. Действительно, при неадекватном дозировании гормонов может нарушаться толерантность к глюкозе, в организме задерживаются натрий и вода, повышается содержание ренина в крови, снижается концентрация антитромбина III и, как следствие, возможно развитие ожирения, артериальной гипертонии, повышение риска тромбозов и опухолей. Во всех этих случаях речь идет об гиперэстрогении, обусловленной применением гормональной контрацепции с использованием «старых» высокодозированных контрацептивов с дозой этинилэстрадиола не менее 50 мкг.

Помимо этого, известны следующие факторы риска, способствующие гиперэстрогении. Среди них курение, снижающее активность цитохрома P-450, уменьшающее эффективность КОК и повышающее риск возникновения тромботических осложнений, ожирение, приводящее к избыточному превращению тестостерона в эстрогены под влиянием ароматазы CYP19, а также заболевания желудочно-кишечного тракта, хронический стресс, тиреотоксикоз и хроническая алкогольная интоксикация. Злоупотребление этанолом нарушает метаболизм эстрогенов в печени и выведение их метаболитов из организма. Безусловно усугубляющую роль в разви-

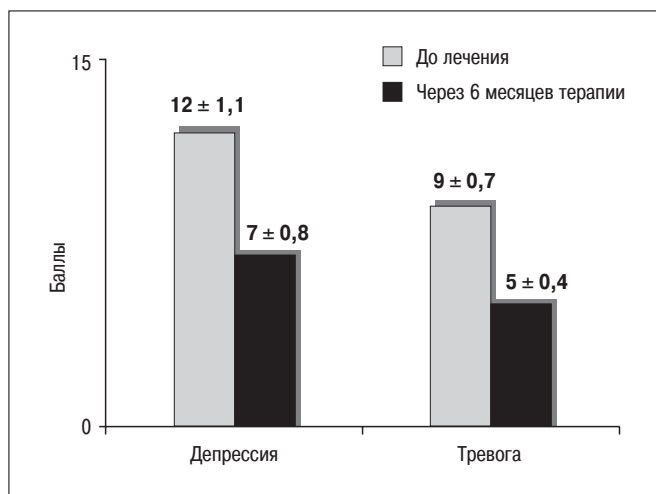


Рисунок 5. Психологический статус женщин до и после терапии КОК

тии гиперэстрогении играют коморбидность и полипрагмазия с приемом таких медикаментов, как диуретики, сердечные гликозиды, наркотические анальгетики, НПВП, антибиотики, антикоагулянты, сахароснижающие препараты. В результате возникают все известные негативные метаболические эффекты гиперэстрогении.

Итак, современным женщинам нужен эстроген, обладающий минимумом побочных эффектов и не приводящий к гиперэстрогении. Однако почти во всех КОК, представленных на современном фармацевтическом рынке, эстрогенным компонентом является синтетический стероид – этинилэстрадиол (ЕЕ), обладающий рядом биологических негативных эффектов. Для повышения безопасности и переносимости КОК и для расширения возможности выбора были разработаны препараты, содержащие не синтетические, а натуральные эстрогены, в частности, эстрадиолвалерат (ЕV).

Эстрадиола валерат снабжает женский организм эстрогенами, которые аналогичны вырабатываемым женским организмом в норме (табл. 2).

Вторым компонентом в современном КОК должен являться диеногест, высокоселективный метаболически нейтральный прогестаген четвертого поколения, обладающий мощным влиянием на эндометрий и обеспечивающий надежную стабильность цикла. Диеногест (DNG) – единственный прогестин, сочетающий свойства производных 19-нортеостерона и прогестерона. Основными предпосылками к применению диеногеста в первой противозачаточной таблетке с эстрадиолом являются:

- высокая эффективность действия на эндометрий (секреторная / трансформирующая, антипролиферативная);
- отсутствие значимого антагонизма действию эстрогенов (положительное эстрогенное влияние сохраняется);
- отсутствие влияния на метаболизм (липидов, глюкозы);
- отсутствие значимого влияния на печень;
- короткий период полувыведения.

Таблица 2

Сравнение биологического воздействия EV и EE

Биологическое воздействие	Эквивалентность
Подавление ФСГ	2 мг EV равно ~20 мкг EE
Пролиферация эндометрия	2 мг EV равно ~20 мкг EE
Созревание клеток слизистой влагалища	2 мг EV 2 немного больше 20 мкг EE
Синтез белков в печени	2 мг EV меньше 20 мкг EE

«Клайра» – это первый КОК с естественным эстрогеном и прогестагеном, обладающий рядом отличительных характеристик. Данный препарат содержит в себе эстрадиола валерат и диеногест, а его динамический режим дозирования, характеризующийся снижением дозы эстрогена и повышением дозы прогестагена на протяжении 26 дней применения активных таблеток, позволяет надежно подавлять овуляцию и решать проблему недостаточного контроля цикла, наблюдавшегося на фоне ранее предложенных, содержащих естественный эстроген, КОК. Точность дозировки препарата подобрана с учетом минимальной эффективной дозы для каждого дня цикла, что позволяет:

- обеспечивать хороший контроль цикла;
- адаптировать ежедневный прием соответствующей дозы гормона;
- точно использовать минимальную эффективную дозу для каждого дня цикла;
- обеспечивать необходимый эффект в нужное время;
- соблюдать краткий безгормональный интервал при стабильном уровне эстрадиола в течение цикла (включая паузу).

Каждый 28-дневный цикл включает в себя 3 мг EV в первые дни приема, что необходимо для быстрого повышения уровня эстрадиола. За этот период происходят начальная пролиферация эндометрия и быстрый гемостаз, что имеет важное значение для стабильности цикла и быстрого завершения периода заключительного кровотечения.

Преобладание эстрогенов в начале цикла также стимулирует синтез рецепторов прогестерона в эндометрии (без эстрогенов эффект прогестинов неоптимальный) и обеспечивает необходимое действие диеногеста с середины цикла, таким образом сохраняя его стабильность. На 3–7 дни происходят снижение дозы эстрогена и постепенное увеличение дозы прогестина, при этом сохраняется баланс между эстрогеном и прогестином, а, следовательно, обеспечиваются надежность контрацепции и стабильность цикла при наименьшей эффективной дозе.

Использование преобладающей дозы прогестагена в 8–24 дни необходимо для надежной контрацепции и стабильности состояния эндометрия до конца цикла (аналогично естественному циклу с преобладанием прогестина начиная с середины цикла). Наконец, дозировка EV 1 мг в 25–26 дни цикла приводит к резкому снижению уровня прогестерона, что индуцирует кровотечение. Назначение низких доз EV предотвращает снижение уровня эстрадиола в сыворотке, что важно для стабильного единообразного уровня эстрогенов в течение всего

цикла. Раннее преобладание эстрогена с постепенным снижением дозы (с 3 до 2 мг и 1 мг) обеспечивает начальную пролиферацию эндометрия и повышение его чувствительности к воздействию прогестатена начиная с середины цикла. Повышающаяся доза прогестина (от 0 до 2 мг и далее до 3 мг) создает преобладание прогестагенного влияния во второй половине цикла, обеспечивая стабильность стромы эндометрия, особенно к концу цикла.

В клинических исследованиях индекс Перла при применении препарата «Клайра» в целом составил 0,73. Более того, при включении в исследование женщин в возрасте от 18 до 35 лет он возрос до 0,94 [19]. В ряде исследований было доказано, что на фоне терапии препаратом «Клайра» не наступило ни одной беременности [20].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Женщины репродуктивного возраста (в том числе и врачи) недостаточно осведомлены в общих вопросах контрацепции, а также в аспектах эффективности и безопасности гормонального метода предохранения от нежелательной беременности. Применение современной комбинированной оральной контрацепции обеспечивает высокие профили эффективности и безопасности, не способствуя усугублению соматической патологии и появлению тревожно-депрессивных расстройств у женщин репродуктивного возраста. «Клайра» – первый пероральный контрацептивный препарат, который обеспечивает организм натуральным 17β-эстрадиолом. Препарат является высокоэффективным гормональным средством предохранения от нежелательной беременности у женщин любого возраста и ассоциируется с надежным контролем цикла, хорошей переносимостью и положительным воздействием на эмоциональное и физическое самочувствие, практически не влияя на показатели обмена веществ и гемостаза.

### ЛИТЕРАТУРА

- Ениколопов С.Н., Хломов К.Д., Кузнецова С.О. Отношение к соматическим симптомам у беременных с угрозой прерывания беременности. *Консультативная психология и психотерапия* 2009; 1: 107–20.
- Кулаков В.И., Кулакова Е.В., Хритинин Д.Ф., Гарданова Ж.Р. Тревожно-депрессивные расстройства у женщин в процессе проведения программы экстракорпорального оплодотворения. *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии* 2006; 3: 29–35.
- Фанченко Н.Д., Леонов Б.В., Иванец Т.Ю. и др. Профилактика тромботических осложнений у пациенток с синдромом гиперстимуляции яичников. *Проблемы репродукции* 2002; 1: 30–3.
- Adler N.E., David H.P., Major B.N., et al. Psychological responses after abortion. *Science* 1990; 248(4951): 41–4.
- Adler N.E., David H.P., Major B.N., et al. Psychological factors in abortion. A review. *Am Psychol* 1992; 47(10): 1194–204.
- Steinberg J.R., Russo N.F. Abortion and anxiety: what's the relationship? *Soc Sci Med* 2008; 67(2): 238–52.
- Coleman P.K. Abortion and mental health: quantitative synthesis and analysis of research published 1995–2009. *Br J Psychiatry* 2011; 199(3): 180–6.
- Прилепская В.Н. Эндометриоз и контрацептивные гормоны. *Гинекология* 2006; 5–6: 4–7.
- Адамян Л.В., Самойлова А.В., Гунин А.Г., Глякин Д.С. Воспалительный процесс в этиологии и патогенезе рака эндометрия. *Проблемы репродукции* 2007; 1: 21–5.
- Katsuki Y., Nobukata H., Ishikawa T., et al. Effects of dienogest (a synthetic steroid) on coagulation, fibrinolysis, and platelet aggregation in female monkeys. *Toxicol Lett* 1998; 98(1–2): 105–13.
- Gräser T., Römer T., Wiedey K.D., Janaud A. Climodien (estradiol valerate 2 mg plus dienogest 2 mg) is safe and effective in the treatment of postmenopausal complaints. *Climacteric* 2001; 4(4): 332–42.
- Адамян Л.В., Козаченко А.В., Демура Т.А., Чернова И.С. Эктопическая беременность – новый взгляд на проблему. *Проблемы репродукции* 2010; 2: 102–6.
- Подзолкова Н.М., Глазкова О.Л., Фадеев И.Е. и др. Экологические аспекты репродуктивной медицины: женщины в опасной и вредной профессиональной среде. *Акушерство и гинекология* 2006; 1: 24–7.
- Hatcher R.A., Trussell J., Stewart F., et al. *Contraceptive technology: Eighteenth Revised Edition*. New York: Ardent Media, 2004.
- Stampfer M. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991; 20(1): 47–63.
- Walsh S. Increased progesterone concentrations are necessary to suppress interleukin-2-activated human mononuclear cell cytotoxicity. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165(6 Pt 1): 1872–6.
- Grady K. The importance of physician encouragement in breast cancer screening of older women. *Prev Med* 1992; 21(6): 766–80.
- Belfort M. Arginine flux and nitric oxide production during human pregnancy and postpartum. *J Soc Gynecol Investig* 2003; 10(7): 400–5.
- Nahum G. Prevalence and opinions of hormone therapy prior to the Women's Health Initiative: a multinational survey on four continents. *J Womens Health (Larchmt)* 2008; 17(7): 1151–66.
- Ahrendt G. Urinary estrogen metabolites in women at high risk for breast cancer. *Carcinogenesis* 2009; 30(9): 1532–5.



## РЕЗИСТЕНТНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ. ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ

*Лекция посвящена проблеме резистентной артериальной гипертонии, рассматриваются наиболее частые причины, не позволяющие достигнуть целевых значений артериального давления (АД). Разбираются подходы, которые используются для достижения снижения АД. Большое внимание уделено подходам немедикаментозным, использованию рациональных комбинаций антигипертензивных препаратов, в том числе и лекарственных форм с фиксированным содержанием антигипертензивных препаратов. Приведены данные о часто встречающихся формах симптоматических артериальных гипертензий у женщин.*

**Ключевые слова:** резистентная артериальная гипертония, женщины, комбинированная терапия, диуретики, индапамид, сартаны, ингибиторы ангиотензин превращающего фермента, антагонисты кальция, комплаентность к лечению, симптоматические формы гипертонии, употребление соли, алкоголь, лекарственные гипертензии.

*The lecture deals with the problem of resistant arterial hypertension (AH). Authors describe the most frequent factors which interfere the achievement of target level of blood pressure. The approaches to antihypertensive treatment are presented; special attention is given to non-medicamental methods and to rational combinations of antihypertensive drugs including fixed doses forms. There are data on frequently seen forms of symptomatic AH in women.*

**Key words:** women, resistant arterial hypertension, diuretics, indapamide, sartans, inhibitors of angiotensin-converting enzyme, calcium blockers, compliance, symptomatic forms of hypertension, salt consumption, alcohol, drug induced hypertension.

**М.Г.Глезер,  
А.А.Авакян**  
Первый Московский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.М. Сеченова  
Городская больница  
№59, Москва

 **ДЛЯ  
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ**

**Глезер  
Мария Генриховна,**  
д.м.н., профессор,  
зав. лабораторией функ-  
циональных методов  
исследования и рацио-  
нальной фармакотера-  
пии сердечно-сосудис-  
тных заболеваний  
ММА им. И.М. Сеченова,  
ГКБ № 59

**Адрес:** 119992 Москва,  
ул. М.Трубецкая, 8,  
стр. 2

**Х**орошо известно, что достижение целевых значений артериального давления (АД) является одним из наиболее действенных подходов, обеспечивающих снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти у пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Однако целевое АД достигается в недостаточном числе случаев.

Задача данной лекции – определить, все ли эти случаи являются случаями истинной резистентности к терапии АГ и в чем причина недостаточной эффективности терапии?

**Под термином «резистентная АГ» понимают отсутствие должного снижения АД (достижение целевых значений) при использовании комбинации из трех антигипертензивных препаратов, назначенных в адекватных (максимальных) дозировках, один из которых является диуретиком.**

В настоящее время целевые значения АД определены как 140–130/90–80 мм рт. ст. для основной популяции пациентов. У пациентов старше 80 лет полагают, что снижение систолического АД должно быть менее 150 мм рт. ст., и более низкие цифры рекомендованы для пациентов с высокой протеинурией (< 125/75 мм рт. ст.).

Основные причины, по которым пациенты не достигают целевого уровня АД, можно условно разделить на четыре группы (*табл. 1*).

По данным проекта РЕГАТА (РЕзистентная Гипертония АрТериАльная – ПРИчины И Механизмы рАЗвития – «РЕГАТА-ПРИМА»), из 532 пациентов с резистентной АГ женщины составили 54,1%, синдром ночного апноэ был выявлен у 51,1%, сахарный диабет – у 19, метаболический синдром – у 61, дислипидемия – у 79%, более 2/3 пациентов имели поражение органов-мишеней и лишь 10% – симптоматические формы гипертензий.

Рассматривая приведенные в *таблице 1* причины, становится совершенно очевидно, что далеко не во всех случаях мы имеем дело с истинно резистентной к терапии АГ. Многие из этих причин можно преодолеть и,

Факторы, часто обуславливающие недостаточное снижение АД

<b>Факторы, связанные с заболеванием</b>	Наличие симптоматической АГ Наличие поражения органов-мишеней, сопутствующих заболеваний и состояний
<b>Факторы, связанные с пациентом</b>	Отсутствие симптоматики и мотивации на необходимость лечения со стороны больного Несоблюдение предписанного режима лечения Несоблюдение правильного образа жизни Наличие «гипертонии белого халата» Прием лекарственных препаратов, повышающих АД или препятствующих действию антигипертензивных средств
<b>Факторы, связанные с врачом (клиническая инертность)</b>	Недостаточные назначаемые дозы препаратов Несвоевременное назначение комбинированной терапии Выбор нерациональных комбинаций антигипертензивных препаратов
<b>Факторы, связанные с препаратом</b>	Плохая переносимость, побочные эффекты Высокая стоимость лечения

следовательно, избежать неэффективного лечения.

Так, например, правильная техника измерения АД позволит исключить «псевдорезистентность» у пожилых людей, обусловленную жесткостью сосудов, а при подозрении на наличие «гипертонии белого халата» большую помощь может оказать проведение суточного мониторирования АД (СМАД).

Алгоритм действий при отсутствии должного контроля АД представлен на *рисунке 1*.

Исходя из представленных в приведенном алгоритме данных ясно, что очень важную роль в достижении целевых значений АД играет **создание хорошего контакта и доверительных отношений между врачом и пациентом**.

Тщательно собранный анамнез и полные искренние ответы пациентов позволяют установить целый ряд причин, по которым можно не достигнуть целевого уровня АД, несмотря на правильно и полно назначенную терапию.

В первую очередь речь идет о несоблюдении правильного образа жизни – употребление большого количества соленой пищи, злоупотребление алкоголем, малоподвижный образ жизни.

При беседе с пациентом обязательно следует оценить **уровень употребляемого алкоголя** (*табл. 2*). Очень часто пациенты, особенно женщины, уклоняются от обсуждения этой темы и не сообщают об истинном количестве употребляемого алкоголя. Давая рекомендации, врач должен обязательно сообщать больному о том, что существует

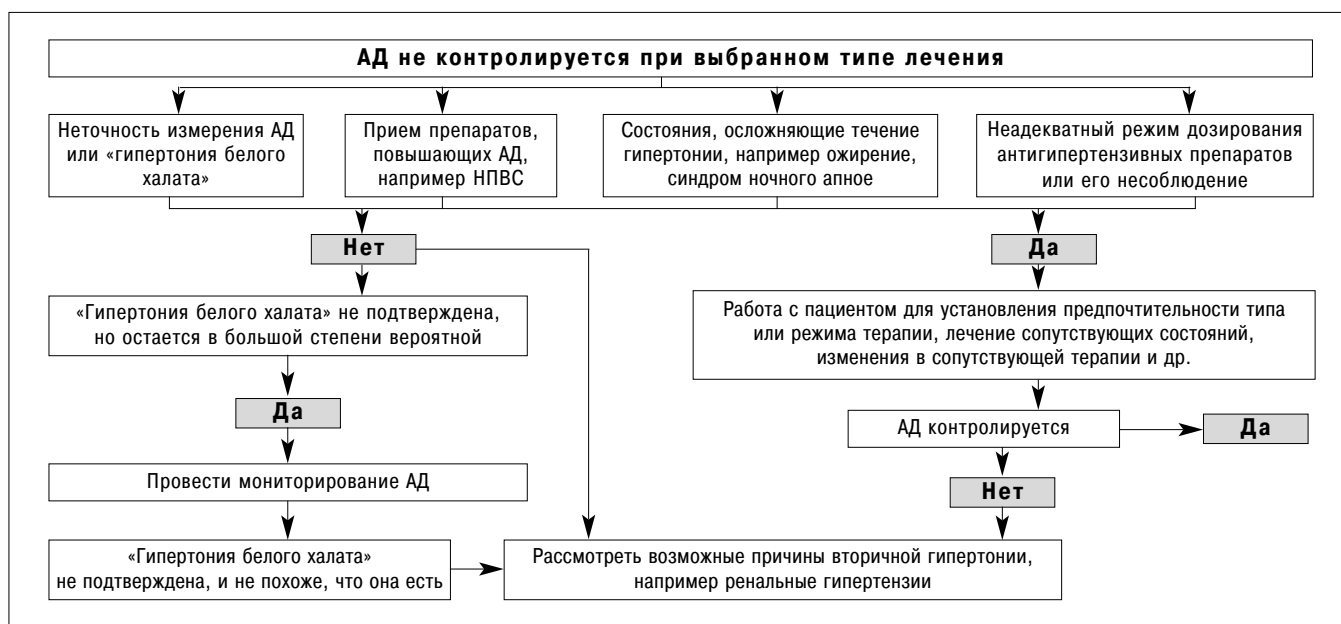


Рисунок 1. Алгоритм действий при отсутствии контроля АД

прямая зависимость между количеством употребляемого алкоголя и уровнем АД, так же как и риском развития инсультов. В то же время уменьшение употребление алкоголя приводит к снижению систолического АД на 5 мм рт. ст., а диастолического АД — на 3 мм рт. ст. вне зависимости от снижения массы тела.

Выбирая препараты для лечения АГ у таких пациентов, следует помнить, что алкоголь способствует повышению АД за счет стимуляции симпатической нервной системы, увеличения уровня глюкокортикоидов, развития инсулинорезистентности, увеличения периферического сопротивления, вследствие повышения внутриклеточного кальция. Кроме того, следует учитывать, что алкоголь существенно уменьшает действие антигипертензивных препаратов за счет повышения активности окислительных ферментов, участвующих в биотрансформации лекарств.

Второй очень важный вопрос, который следует обсуждать с пациентом — это количество употребляемой поваренной соли.

Несомненно, что чрезмерное употребление соли приводит к повышению АД, формированию поражения органов-мишеней, в частности гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), поражению почек. Следует рекомендовать снижение употребления соли до 5 г в сутки (до 2 г натрия), и это приводит к снижению АД на 4–6 мм рт. ст. Наиболее чувствительны к ограничению употребления соли — женщины, лица пожилого возраста и пациенты с сахарным диабетом (СД). Им рекомендации по ограничению соли должны быть даны в первую очередь.

Следует учитывать, что люди употребляют большое количество соли (натрия) и не всегда отдают себе в этом отчет. Часто, с их точки зрения, они не едят истинно «соленые» продукты, например, соленые огурцы или капусту, рыбу, селедку, не зная или забывая о том, что огромное количество натрия содержится во всех гастрономических продуктах типа копченого мяса, колба-

**Таблица 2**  
Уровень употребления алкоголя

Низкий	<1 порции в неделю
Средний	1–6 в неделю
Высокий	≥ 1 порции в день (> 6 в неделю)

**Примечание.** 1 порция = 12,5 мл (100-градусного) этанола или 30 мг 40° напитка — водки, виски, джина, коньяка; 125 мл сухого вина, 250 мл пива.

сы, сосисок, всех продуктов в панировке, в тортах и пирожных, и т.д.

Нужно предоставлять пациентам информацию о том, в каких продуктах содержится небольшое количество натрия и в то же время имеется высокое содержание калия, который также необходим для поддержания нормального уровня АД (табл. 3). Следует рекомендовать использовать пряности вместо поваренной соли для улучшения вкусовых качеств пищи.

Пациентам с АГ следует рекомендовать также соблюдение диеты типа DASH (табл. 4), разработанной специально для ограничения уровня АД, рекомендуемой в настоящее время и для снижения общего риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Полагают, что диета типа DASH действу-

**Таблица 3**  
Продукты с низким содержанием натрия и высоким содержанием калия

• Абрикосы (свежие и сушеные)	• Спаржа
• Чернослив	• Авокадо
• Изюм	• Бананы
• Картофель	• Финики
• Шпинат	• Грейпфрут
• Тыквенные	• Апельсины и апельсиновый сок
• Помидоры	• Персики
• Морковь	• Арахис
• Брокколи	• Семена подсолнуха
• Фасоль (белая, вареная)	• Арбуз
• Грибы	

**Таблица 4**  
Диета типа DASH  
(Dietary Approaches to Stop Hypertension)

Продукты	Количество порций	Периодичность
Зерна и зерновые продукты грубого помола, волокна	7–8	ежедневно
Свежие овощи	4–5	ежедневно
Свежие фрукты	4–5	ежедневно
Молочные продукты обезжиренные или с низким содержанием жира	2–3	ежедневно
Мясо, курица или рыба	≤ 2	ежедневно
Орешки, семечки, бобовые	4–5	в неделю
Ограничение употребления жирной пищи, сладостей		

**Примечание.** 1 порция — 100 г продукта (кроме орешков и семечек — для них порция 30–35 г).

ет как «натуральный диуретик», что способствует снижению АД.

Высокая приверженность к такой диете снижает риск развития инсультов и мужчин, и у женщин, а также существенно снижает у женщин риск развития сердечной недостаточности.

Соблюдение диеты и **достаточная физическая активность** будут способствовать снижению массы тела и тем самым снижать АД. Важно поддерживать пациента в его начинаниях, направленных на снижение массы тела и увеличение двигательной активности.

Еще один очень важный момент, на который следует обращать внимание – это **сопутствующие заболевания и соответственно сопутствующая терапия**, которую принимает пациент с АГ. В *таблице 5* приведены препараты, вызывающие повышение АД.

И если о приеме кортикостероидов, эритропэтина или циклоспорина обычно бывает известно из медицинских документов и анамнеза пациента, то очень часто прием сосудосуживающих препаратов (капель по поводу ринита) или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) оста-

ется вне зоны внимания врача, так как пациенты об этом не считают нужным сообщать. Они часто сами не считают это за «прием серьезных препаратов». Следует отметить, что женщины существенно чаще используют НПВС, чем мужчины. Отчасти это может быть связано с менструальными болями или болями, обусловленными остеохондрозом или остеоартрозами, или какими-либо другими причинами.

Механизм, по которому происходит повышение АД при применении некоторых лекарственных препаратов, представлен на *рисунке 2*.

Таким образом, при невозможности избежать использования препаратов, повышающих АД, выбирая антигипертензивную терапию, нужно учитывать основной механизм повышения АД.

Значительную часть случаев, когда не достигается снижение АД, составляют случаи **несоблюдения пациентом режима приема антигипертензивных препаратов**.

Одна из самых частых объяснений: забыл принять препарат. Забывчивость пациентов в структуре несоблюдения режима приема препаратов составляет более половины случаев несоблюдения предписанного режима лечения (*рис. 3*).

Это может быть обусловлено с одной стороны, непониманием серьезности проблемы, и, соответственно, пациенту и членам его семьи следует объяснять необходимость постоянного приема препаратов, так как риск неблагоприятных исходов выше у тех, кто не принимает препараты регулярно (*рис. 4–5*). На самом деле с непониманием проблемы связаны и многие другие причины, на которые указывают пациенты (*рис. 3*), что, по сути, является возражениями, которые не были сняты в процессе обсуждения и назначения лечения (не люблю принимать лекарства, не думаю, что мне это необходимо, не хочу... и т.д.).

Таблица 5

**Препараты, способствующие повышению АД или препятствующие действию антигипертензивных средств**

- |                                    |   |
|------------------------------------|---|
| • Анаболические стероиды           | • Циклоспорин                                 |
| • Симпатомиметики амины (мидодрин) | • Эритропэтин                                 |
| • Кокаин                           | • Аноректики                                  |
| • Кофеин                           | • НПВС, включая СОХ 2 ингибитора              |
| • Никотин                          | • Фенотиазины, трициклические антидепрессанты |
| • Алкоголь                         | • Клонидин                                    |
| • Оральные контрацептивы           |   |
| • Кортикостероиды                  |   |

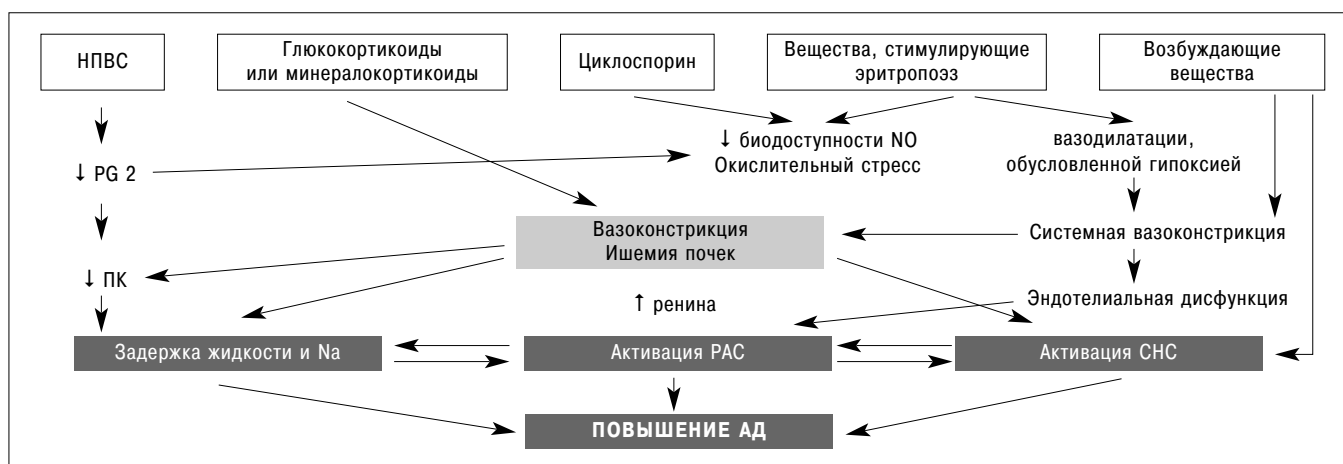
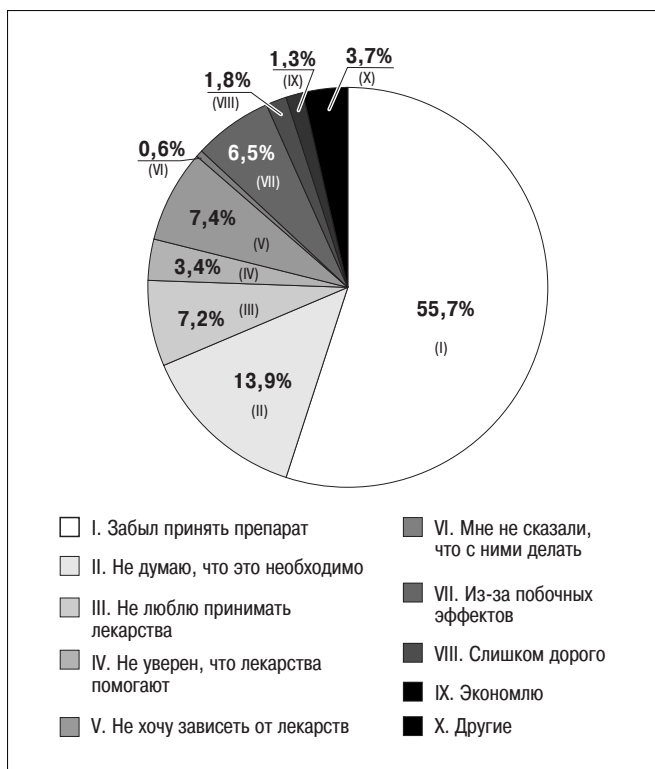
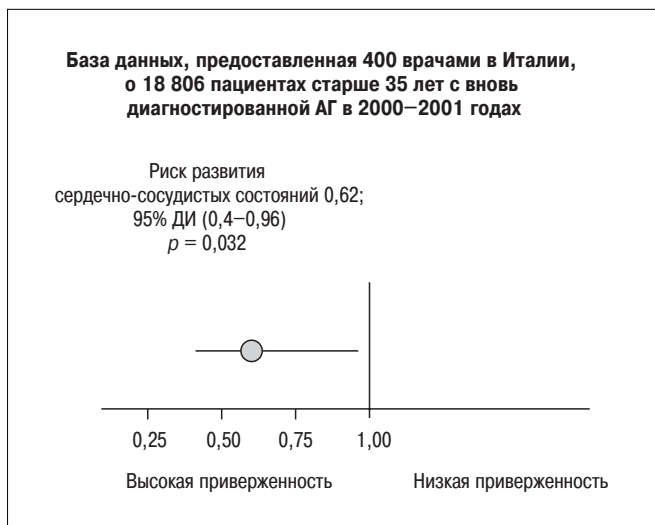


Рисунок 2. Механизм повышения АД при приеме некоторых лекарственных препаратов

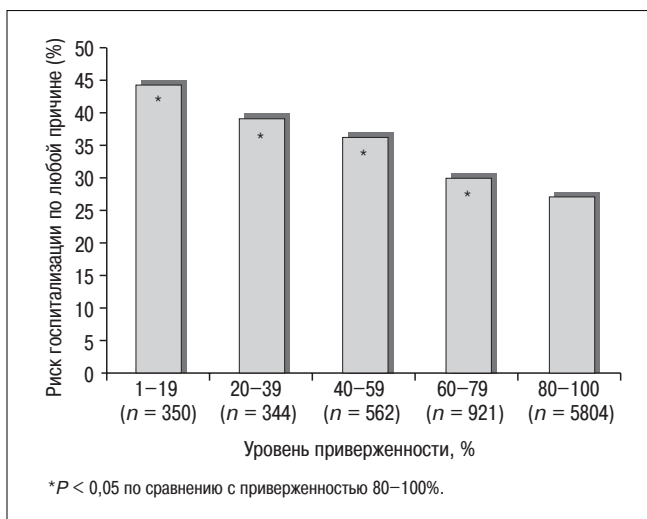


**Рисунок 3. Причины несоблюдения предписанного лечения**



**Рисунок 4. Приверженность к терапии и частота развития острых сердечно-сосудистых событий**

С другой стороны, несоблюдение режима дозирования может быть связано с тем, что пациенты с АГ быстро теряют способность к пониманию и запоминанию подаваемой информации. В связи с этим рекомендации должны быть даны помимо устного разъяснения в письменной форме, написаны на бумаге крупно, лучше печатными буквами. Давая пояснения написанному тексту или прочитанному пациентом, важно задать уточняющий вопрос, например: «Есть ли у Вас вопросы по приему

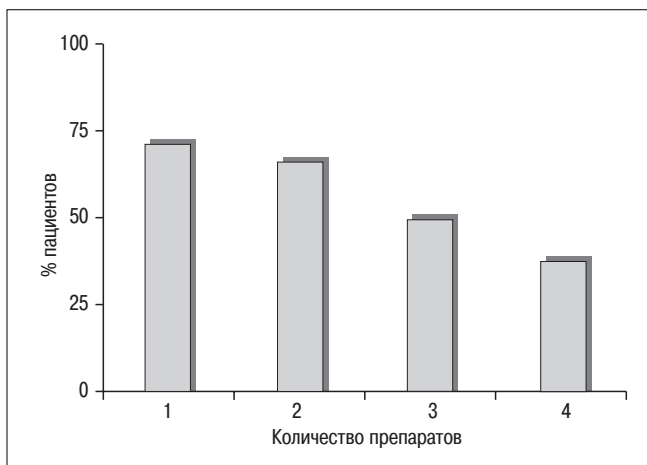


**Рисунок 5. Риск госпитализаций по любой причине и уровень приверженности к антигипертензивной терапии**

препаратов? Так о чем мы с Вами договорились?»

Очень важно для увеличения приверженности пациентов к лечению, чтобы **режим дозирования был максимально простым и понятным**: оптимальное назначение препаратов – один раз в сутки, максимум – два раза.

По данным регистра ИРБИС, в 93% случаев пациенты с АГ отвечали, что однократный прием препарата для них важен или очень важен. У 68% пациентов именно однократный прием в большей степени, чем другие причины (стоимость препарата, необходимость приема после еды), влиял на приверженность к лечению. Это, по сути, подтверждает данные, полученные в более ранних зарубежных исследованиях о том, что число препаратов или число приемов существенно влияет на приверженность к лечению (рис. 6).



**Рисунок 6. Частота выполнения пациентами назначений врача в зависимости от кратности приема антигипертензивных препаратов**

Примеры некоторых, наиболее часто используемых, комбинированных форм антигипертензивных препаратов

Комбинируемые группы	Содержание препаратов	Торговые названия
<b>Диуретик + ИАПФ</b>	гидрохлоротиазид + каптоприл гидрохлоротиазид + эналаприл гидрохлоротиазид + лизиноприл индапамид + периндоприл А	Капозид Ко-ренитек, Энап-Н, Энап-НЛ Ко-Диротон Нолипрел А, Нолипрел А форте, Нолипрел А Би-форте
<b>Диуретик + Антагонист к рецептору Ан II</b>	гидрохлоротиазид + лозартан гидрохлоротиазид + валсартан гидрохлоротиазид + ирбесартан гидрохлоротиазид + кандесартан	Гизаар, Лориста Н, Лориста НD, Лозап Н Ко-Диован КоАпровель Атаканд плюс
<b>Антагонист кальция + Бета-блокатор</b>	фелодипин + метопролол-ЗОК	Логимакс
<b>Антагонист кальция + ИАПФ</b>	верапамил + трандолаприл амлодипин + лизиноприл амлодипин + периндоприл А	Тарка Экватор Престанс
<b>Антагонист кальция + Антагонист к рецептору Ан II</b>	амлодипин + валсартан	Эксфорж
<b>Антагонист кальция + Антагонист к рецептору Ан II + диуретик</b>	гидрохлортиазид + амлодипин + валсартан	Ко-Эксфорж

С целью уменьшения числа приемов и количества принимаемых препаратов, целесообразно использовать формы, содержащие фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов (табл. 6).

Использование готовых комбинированных лекарственных форм увеличивает приверженность пациентов к лечению, увеличивает число пациентов, достигающих целевых значений АД и способствует удержанию пациентов на терапии в течение более длительного периода времени (рис. 7).

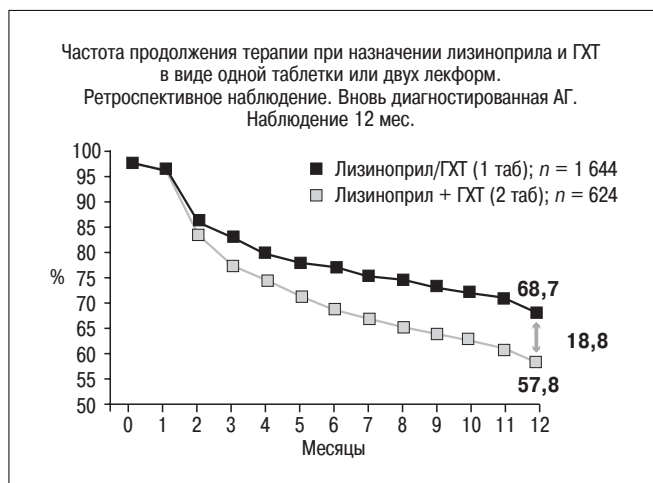


Рисунок 7. Приверженность к лечению при двойной антигипертензивной терапии в виде фиксированной или свободной комбинации лизиноприла и гидрохлортиазида

Аналогично при анализе большой базы данных было показано, что прием лекарственной формы, содержащей валсартан/амлодипин в одной таблетке (Эксфорж) по сравнению со свободной комбинацией этих препаратов обеспечивал большую приверженность к терапии, меньший риск прекращения лечения и меньшие затраты системы здравоохранения (рис. 8).

Недавно опубликованный мета-анализ баз данных 12 исследований (рис. 8) свидетельствует о том, что использование лекарственных форм с фиксиро-

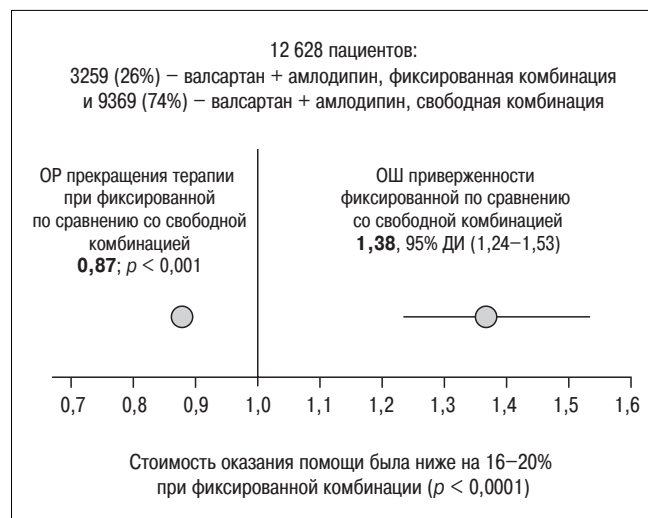


Рисунок 8. Приверженность к лечению при двойной антигипертензивной терапии в виде фиксированной или свободной комбинации валсартана и амлодипина

ванными комбинациями антигипертензивных препаратов увеличивает приверженность к терапии на 8% (95% ДИ 3–13,3) у ранее не леченных пациентов и на 13,4% – у пациентов, ранее леченных, по сравнению с терапией теми же компонентами в свободной комбинации. Использование готовых комбинированных форм препаратов обеспечивает также в два раза большую вероятность удержания на лечении и является экономически целесообразным, так как обеспечивает и более низкую стоимость ежегодного ведения пациентов (рис. 9), если принять в расчет расходы на лечение заболевания.

Несмотря на то, что в большом числе случаев недостаточный успех терапии связан с причинами, о которых мы говорили, все же значительная часть случаев связана с несоответствующей **врачебной тактикой**.

Как мы уже упоминали (в таблице 1), речь идет о назначении недостаточных доз препаратов или отсутствии их титрации, несвоевременном назначении комбинированной терапии, об использовании нерациональных комбинаций антигипертензивных препаратов.

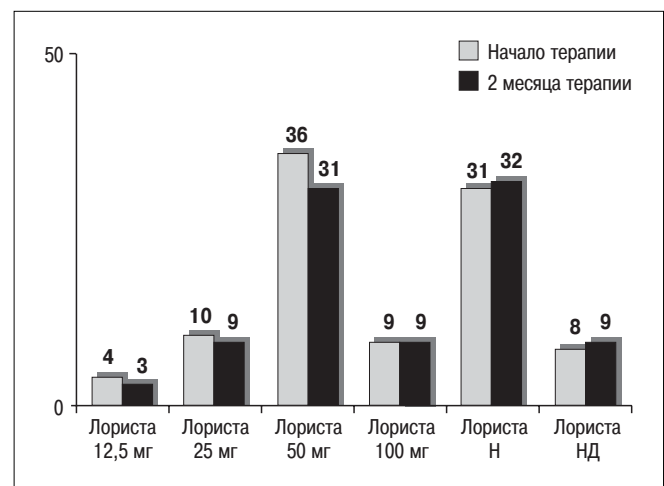
Так, например, было показано, что в обычной клинической практике врачи до 6 раз не предпринимают попыток изменения режима лечения, не-

смотря на повышенные цифры АД. По данным исследования *Cardiomonitor*, при недостаточной эффективности начальной терапии в 84% случаев терапию врачи не меняли и лишь в 4% случаев переходили на комбинированную терапию. Очень интересные данные были получены в российском исследовании РЕЗУЛЬТАТ, в котором назначение сартанов приводило в большинстве случаев к дополнительному снижению АД, но многие врачи на протяжении 2 месяцев терапии оставляли пациентов на начальной дозировке лозартана 50 мг, не увеличивали ее до 100 мг, а также очень редко переводили пациентов на комбинацию лозартана с гидрохлортиазидом (рис. 10).

По данным международных исследований, одним из основных объяснений, почему врачи не проводят изменения дозировок лекарственных препаратов, несмотря на отсутствие достаточного антигипертензивного эффекта – слишком короткий срок от начала или изменения терапии. Другие причины, которые назвались – снижение АД до близких к целевым значениям АД и хорошие цифры, отмеченные при самоизмерении АД пациентами дома. В какой-то мере с этим можно согласиться. Действительно, эффективность антигипертензивных препаратов со временем их приема (в ранний период лечения) увеличивается и достигает у большинства препаратов максимума к 3 месяцу терапии. По данным, полученным в регистре ИРБИС, было показано, что из числа людей, достигших целевых значений АД, 1/4 часть пациентов достигают их в течение первого месяца лечения, еще 44% – в течение 1–3 месяцев и еще 30,8% – в течение 4 месяца наблюдения. Таким образом, кумулятивная частота достижения целевого АД за 4 месяца составила практически 93% (рис. 11).



**Рисунок 9. Мета-анализ: приверженность к лечению и его стоимость в зависимости от использования фиксированных и свободных комбинаций**



**Рисунок 10. Исследование РЕЗУЛЬТАТ: используемые препараты и дозы в течение 3 месяцев лечения**

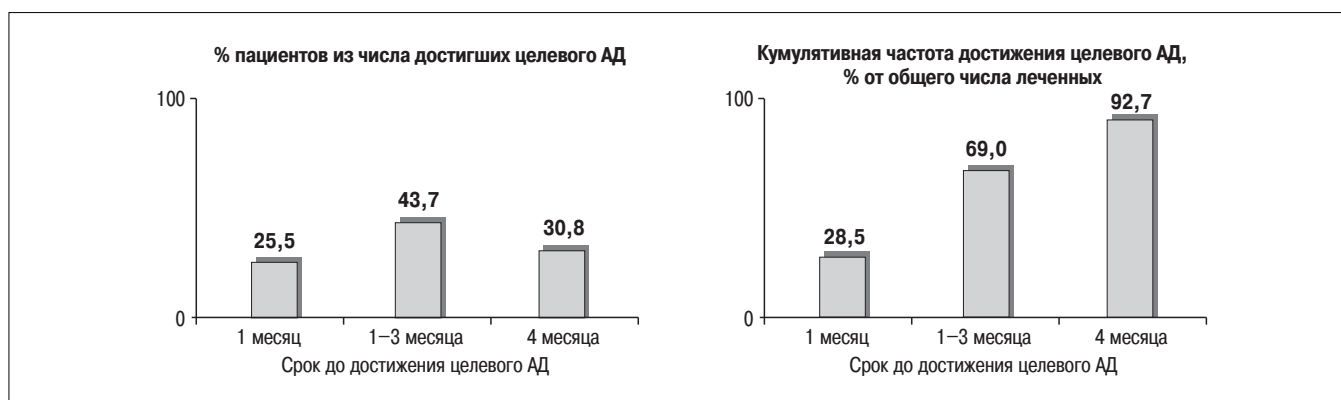


Рисунок 11. Регистр ИРБИС: время и кумулятивная частота достижения целевых значений АД

Однако следует помнить и о результатах, полученных в исследовании VALUE, свидетельствующих о том, что достаточно выраженное снижение АД в течение первого месяца терапии и достижение целевых значений АД в течение первых 6 месяцев лечения реально улучшают прогноз пациентов с АГ, снижая и риск развития фатальных и нефатальных событий и общей смертности (рис. 12).

Таким образом, не следует затягивать время до получения желаемого результата по снижению АД. Если же рассмотреть изменения в терапии, произведенными врачами, участвующими в регистре ИРБИС, то следует отметить, что все равно в 30% случаях врачебную тактику нельзя было назвать оптимальной: врачи либо увеличивали дозы текущей терапии, либо заменяли монотерапию одним препаратом на монотерапию другим препаратом (рис. 13).

Хотя имеются данные о том, что добавление препарата другой группы является в 5 раз более эффективным подходом в плане снижения АД, чем удвоение доз препаратов любого класса (рис. 14).

Определенную помощь может оказать **выбор конкретного препарата из той или иной группы для дос-**



Рисунок 13. Регистр ИРБИС: изменения в тактике медикаментозной терапии для достижения целевого АД

**тижения более выраженного эффекта.** Так, например, смена любого ингибитора ангиотензин превращающего фермента (ИАПФ) на длительно действующий

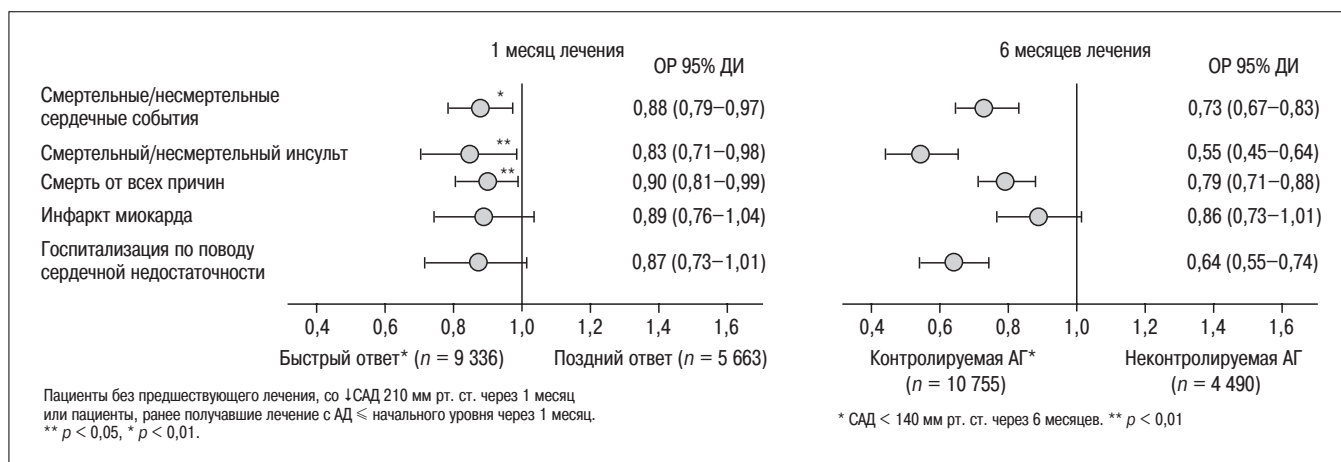


Рисунок 12. VALUE: относительный риск возникновения неблагоприятных исходов у пациентов с АГ в зависимости от ответа на лечение



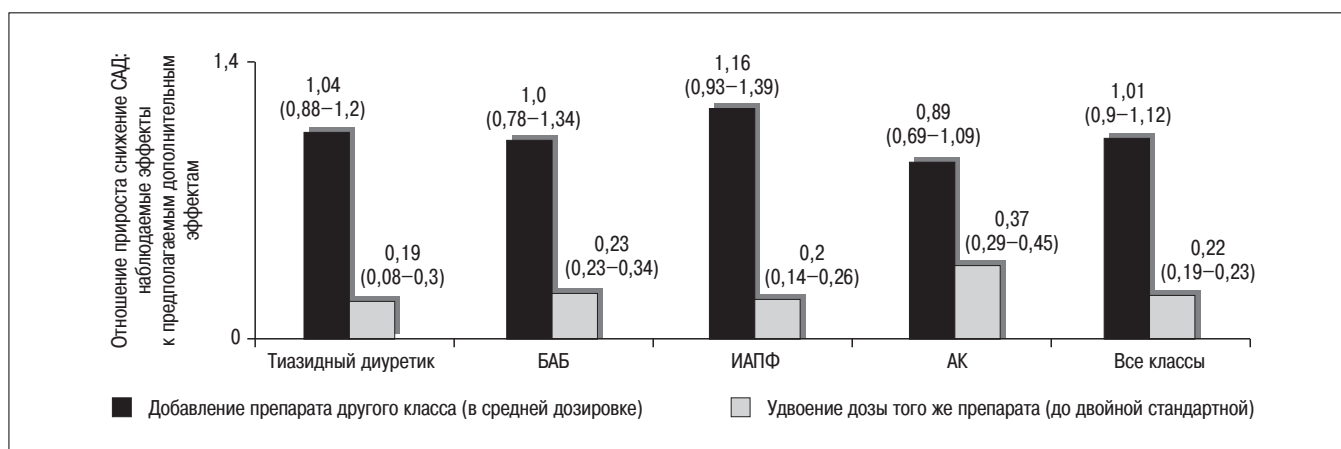


Рисунок 14. Вероятность снижения систолического АД при добавлении нового класса антигипертензивного препарата по сравнению с тактикой удвоения дозы уже назначенного препарата

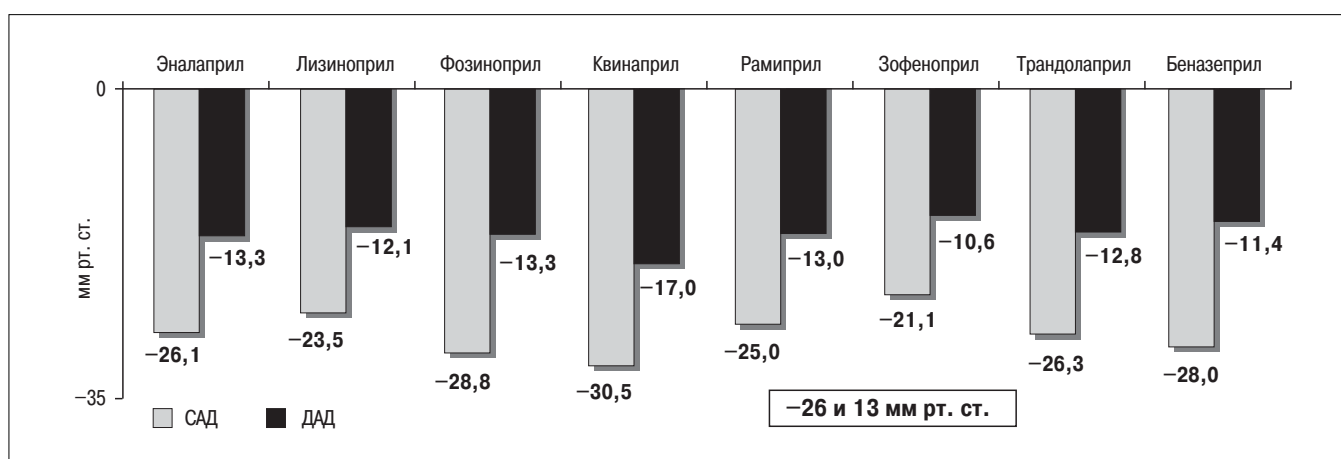


Рисунок 15. Исследование PREFER: выраженность дополнительного снижения АД при замене различных ИАПФ на престариум А

престариум А (исследование PREFER) позволяет достичь дополнительного снижения АД (рис. 15) у разных категорий пациентов, вне зависимости от возраста, наличия метаболического синдрома, СД, ГЛЖ, числа других факторов риска. Это в дальнейшем было подтверждено и в российском исследовании ПРЕМИЯ.

В случае неэффективности ИАПФ переход на сартаны обеспечивает более выраженное снижение АД. Нами уже приведены данные исследования РЕЗУЛЬТАТ, подтверждающие эту позицию. Похожие данные отмечены были также в наблюдательной программе ИРБИС. Это исследование было проведено в 433 центрах в Российской Федерации, в него было включено 4311 пациентов с АГ (2267, или 52,6% составили женщины), у которых были повышены цифры АД, несмотря на терапию, проводимую не менее трех месяцев, в том числе в 45% случаях – комбинированную. При этом почти 45% пациентов имели 2 степень и более 10% – 3 степень повышения АД. Изменения в терапии, в основном связанные с заменой

ИАПФ на сартаны (число пациентов, получающих сартаны – ирбесартан – увеличилось в 10 раз), также привели к значительному снижению АД, и в среднем по всем наблюдаемым пациентам был достигнут целевой уровень АД (рис. 16). По данным этого исследова-

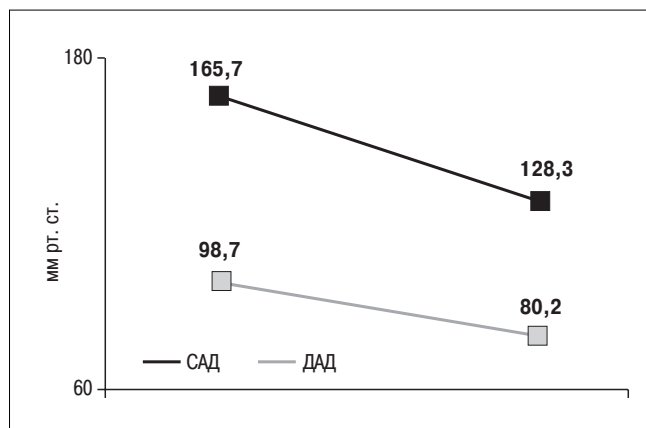


Рисунок 16. Регистр ИРБИС: динамика АД при замене ИАПФ на сартаны у пациентов с неэффективным предшествующим лечением

дования, на 27% увеличилось число людей, получающих препараты, ингибирующие активность ренин-ангиотензиновой системы, на 20% увеличилось назначение тиазидных диуретиков, комбинированных препаратов – на 14%, у 52,7% к терапии были добавлены антигипертензивные препараты других классов. Это привело к достижению целевых значений АД у 86,4% женщин и 88,9% мужчин, у 87,9% пациентов < 65 лет и 86,6% > 65 лет, а также у 89,2% без СД и 81,5% с СД.

Следует сказать о том, что сартаны являются одним из классов препаратов, способствующих и более длительному удержанию пациентов на терапии (рис. 17).

Говоря о резистентной АГ, особое внимание необходимо обратить на назначение диуретических препаратов. Как следует из самого определения резистентной АГ, диуретический препарат должен быть назначен большинству пациентов с АГ. Многие исследования свидетельствуют о том, что для достижения целевых значений АД требуется назначение диуретиков большому числу пациентов. В исследовании UKPDS таковых было 60%, в исследовании LIFE – 90%.

В исследовании АФИНА показано, что у женщин с АГ и неэффективным исходно контролем АД диуретики использовались значительно реже (рис. 18). Добавление к терапии Арифона-ретарда или замена гидрохлортиазида на Арифон-ретард приводили к выраженному снижению АД и достижению целевых значений АД у большего числа пациенток (рис. 19), хотя исходно более 25% из них находились на комбинации трех или четырех препаратов.

Поскольку в основе резистентности к лекарственной часто лежит перегрузка объемом, назначе-

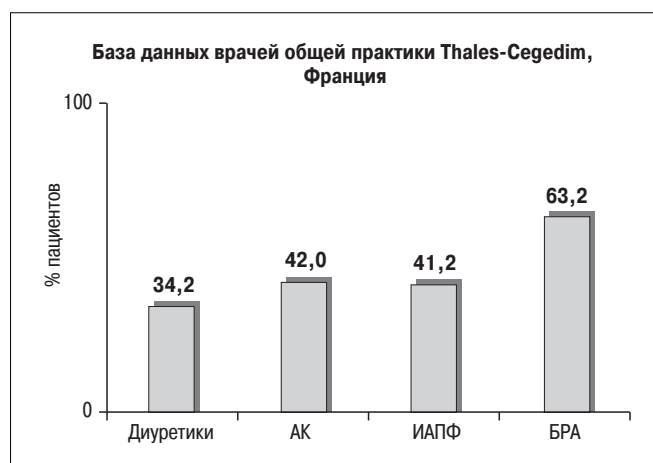


Рисунок 17. Приверженность к лечению в течение 4 лет среди пациентов с АГ в зависимости от класса антигипертензивных препаратов

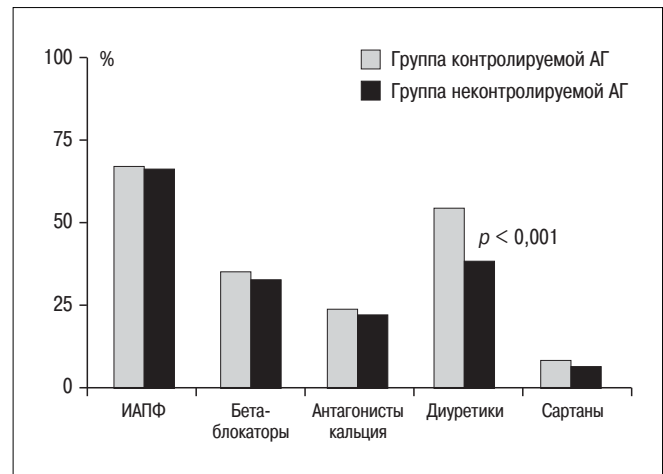


Рисунок 18. Исследование АФИНА: частота назначения различных групп антигипертензивных препаратов в группах женщин с контролируемой и неконтролируемой гипертензией

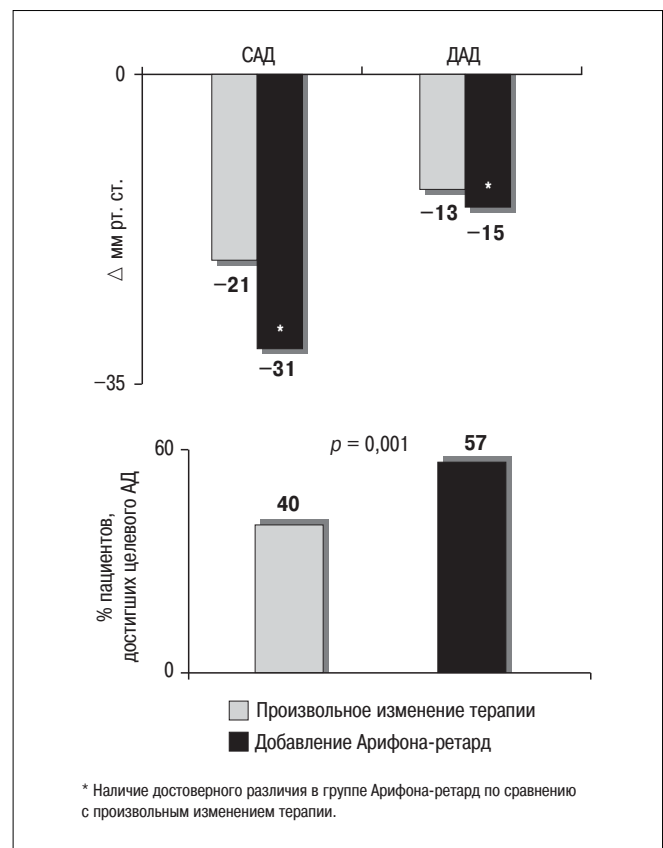
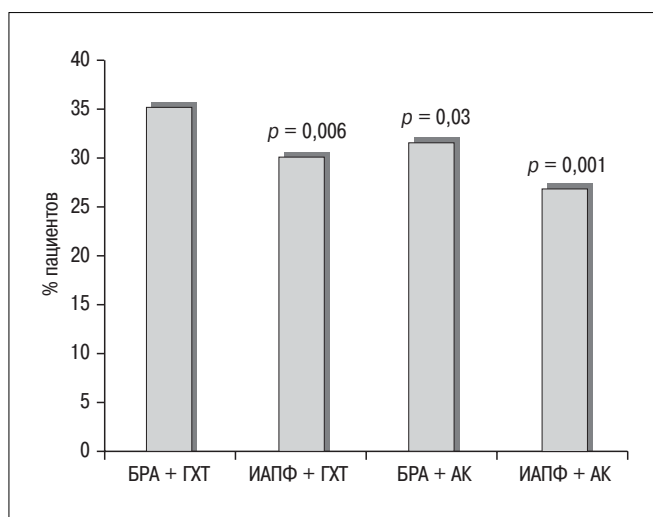


Рисунок 19. Исследование АФИНА: выраженность снижения АД и частота достижения целевых значений АД при назначении Арифона-ретард и произвольном изменении терапии

ние диуретиков является патогенетически обоснованным.

Сравнение различных видов двойной комбинированной терапии показывает, что достижение целевых значений АД больше в тех случаях, когда в



**Рисунок 20. Частота достижения целевых значений АД при двойной антигипертензивной терапии в зависимости от классов препаратов.**

комбинации содержатся либо сартаны, либо диуретики (рис. 20).

Следует сказать о том, что назначение ИАПФ или сартанов в сочетании с диуретиками (так же как и с бета-адреноблокаторами) может преодолеть резистентность к терапии у пациентов с ожирением, с СД. Так как в патогенезе повышения АД при этих состояниях лежат активация ренин-ангиотензиновой и симпатической нервной системы, так же как и задержка натрия (рис. 21).

Антагонисты кальция также являются мощными антигипертензивными средствами. Исходя из механизма их действия преимущественными показаниями к их применению являются соль-чувствительные формы АГ, изолированная систолическая АГ, АГ у пожилых у лиц с метаболическим синдромом и СД. Они могут быть с успехом использованы также у пациентов со стенокардией, синдромом

Рейно, спазмом мозговых сосудов, мигренью, бронхоспазмом.

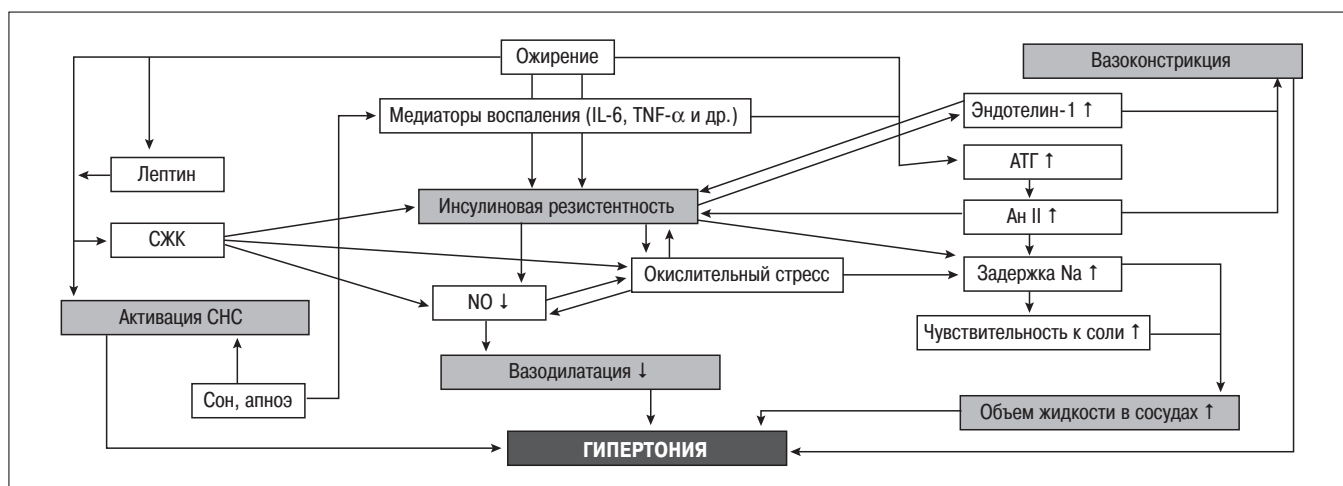
Показано, что комбинация ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы с антагонистами кальция может иметь определенные преимущества в лечении многих пациентов с АГ по сравнению с комбинацией, содержащей диуретики.

В арсенале врачей есть три готовые лекарственные формы, содержащие комбинацию антагониста кальция с ИАПФ (табл. 6), и различия в их фармакологических свойствах (дигидро- и недигидропиридиновые антагонисты кальция, липофильные или гидрофильные ИАПФ) позволяют выбрать наиболее подходящий для конкретного клинического случая комбинированный препарат.

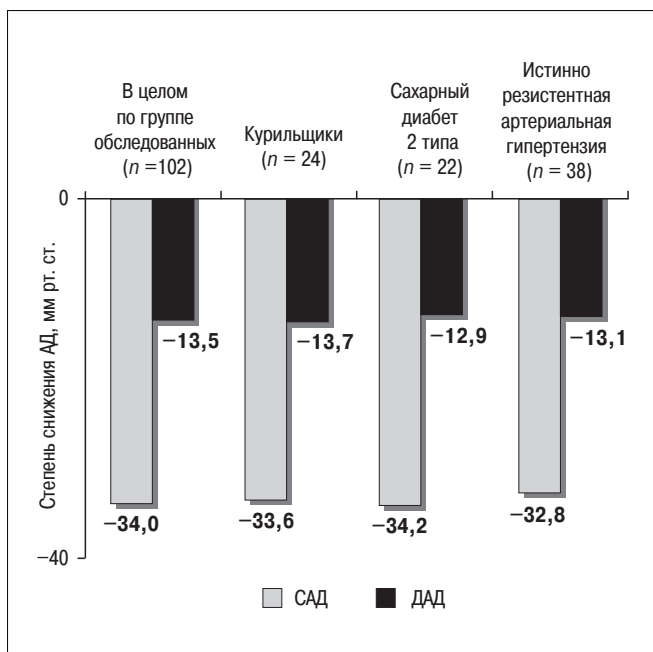
Так, например, препарат Тарка может быть с успехом использован у пациентов, которым по тем или иным причинам невозможно назначить бета-адреноблокаторы. Однако в случаях снижения сократительной способности миокарда, низкой частоты пульса использование этого препарата ограничено.

В то же время препарат Экватор так же, как и препарат Престанс, может быть назначен и пациентам со сниженной функцией сердца и с брадикардией и, самое главное, при необходимости этот препарат может использоваться в сочетании с β-адреноблокаторами, которые должны получать практически все пациенты с ИБС.

По данным Российского регистра неконтролируемой и резистентной артериальной гипертензии, назначение терапии, содержащей комбинированный препарат Эксфорж, привело к выраженному снижению АД (в среднем на 32 мм рт. ст. систолического АД) у различных категорий пациентов и достижению целевого АД менее 140 и 90 мм рт. ст. более чем у 2/3 пациентов (рис. 22).

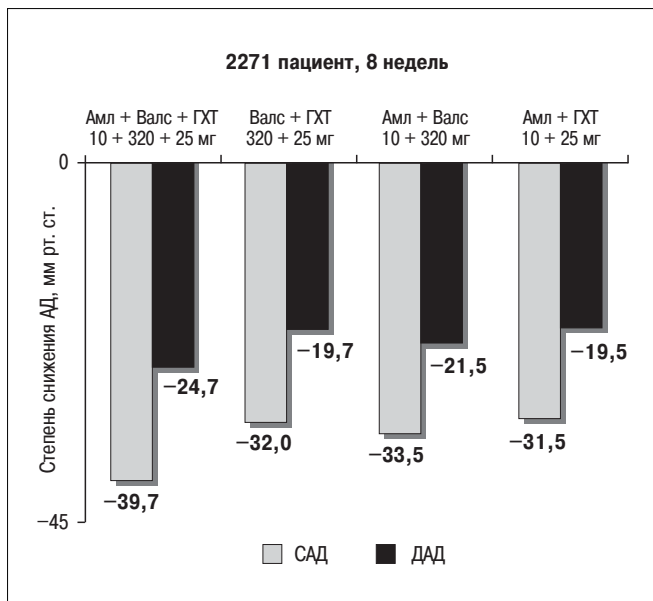


**Рисунок 21. Патогенез повышения АД при ожирении**



**Рисунок 22. РЕГАТА-ЭКСТРА «Резистентная Гипертония АрТериАльная – ЭКСфорж в Терапии Резистентной Артериальной гипертензии»:** достигнутая степень снижения АД к 12-й неделе лечения у больных неконтролируемой и резистентной АГ

Не следует также забывать, что в настоящее время доступна и готовая лекарственная форма, содержащая в своем составе все три компонента, необходимых для лечения пациентов с АГ (табл. 6) – валсартан + амлодипин + гидрохлортиазид (препарат Ко-Эксфорж). Эта тройная комбинация обеспечивает наибольшее снижение АД (рис. 23),

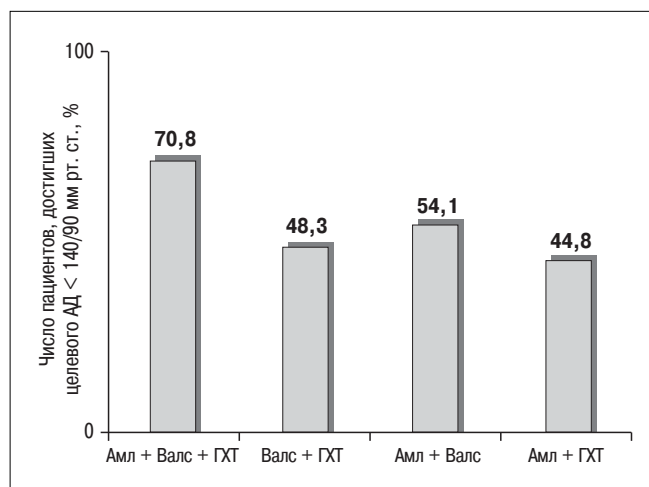


**Рисунок 23. Выраженность снижения АД при использовании различных комбинаций валсартана, амлодипина и гидрохлортиазида**

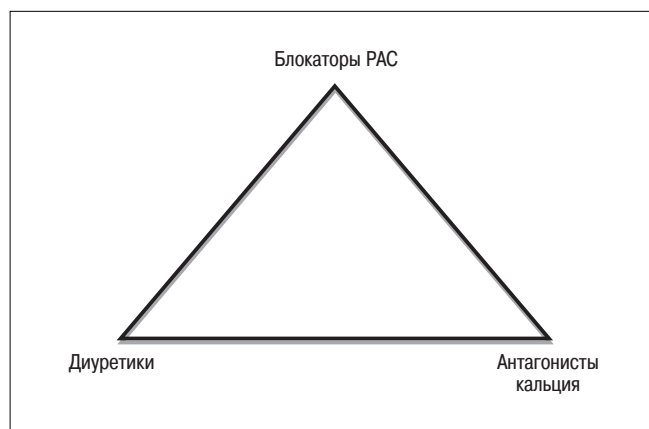
чем любая комбинация из двух компонентов, и обеспечивает достижение АД у большего числа пациентов (рис. 24).

Вообще на сегодняшний день рациональные комбинации можно представить себе в виде треугольника (рис. 25). То есть препараты, ингибирующие ренин-ангиотензиновую систему, следует сочетать либо с диуретиками, либо с антагонистами кальция, либо сочетать все три группы между собой, а в случае необходимости к этой тройной комбинации добавлять другие группы препаратов: бета-адреноблокаторы, в том числе и бета-, альфа-адреноблокаторы, прямые ингибиторы ренина, альфа-адреноблокаторы, агонисты имидазолиновых рецепторов, антагонисты альдостерона, прямые вазодилататоры.

Следует помнить, что рациональными считаются те комбинации, в которых препарат одной группы, усиливая антигипертензивный эффект, не увеличивает, а возможно, даже уменьшает побочное



**Рисунок 24. Частота достижения целевого АД при использовании различных комбинаций валсартана, амлодипина и гидрохлортиазида**



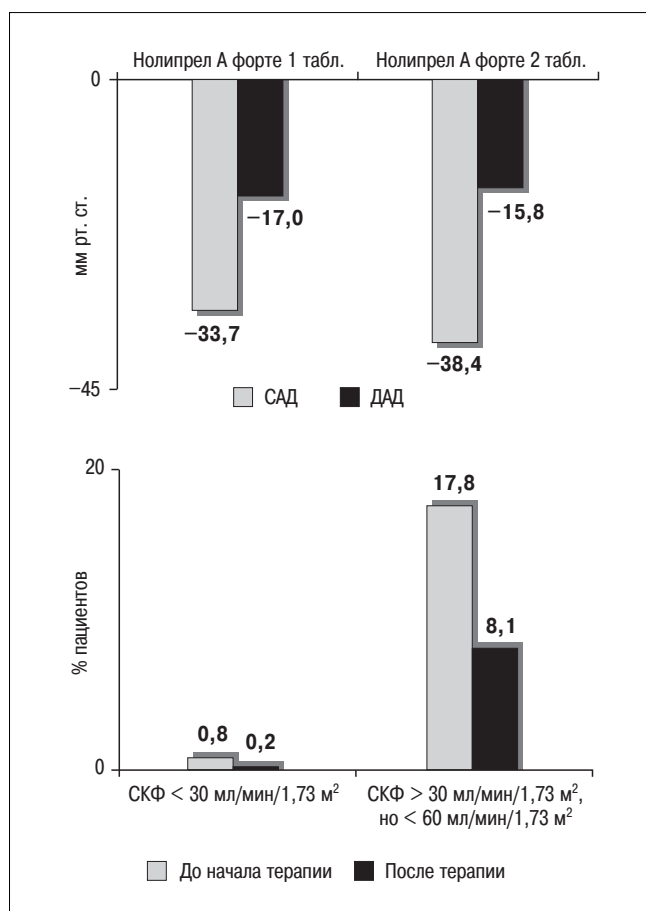
**Рисунок 25. Рекомендуемые комбинации антигипертензивных препаратов**

или нежелательное действие препарата другой группы. Так, например, одна из причин недостаточной эффективности монотерапии может заключаться в компенсаторном увеличении других механизмов (прессорных, контррегуляторных) в ответ на снижение АД, которые нивелируют начальный антигипертензивный эффект. Например, при использовании диуретиков и вазодилататоров за счет натрийуреза происходит повышение активности ренин-ангиотензиновой системы. При сочетании диуретиков с ИАПФ или сартанами этот неблагоприятный эффект диуретиков устраняется, и терапия длительно остается эффективной. Также ясно, что снижение доз каждого из компонентов может снизить частоту дозозависимых проявлений – степень брадикардии при использовании более низких доз бета-адреноблокаторов или степень гипокалиемии при уменьшении доз диуретиков и т.д. Но очень важно, что комбинированная терапия может уменьшить частоту и выраженность побочных эффектов, несвязанных с дозой, например, снижение частоты отеков ног, возникающих при применении антагонистов кальция в сочетании с ИАПФ или сартанами.

Назначение комбинации антигипертензивных препаратов является терапией выбора у больных с повышением АД более 160/90 мм рт. ст. К такой же категории можно с уверенностью отнести также пациентов с сахарным диабетом и имеющих поражение органов-мишеней, в частности, гипертрофию левого желудочка, страдающих хронической почечной недостаточностью и др.

Хорошо известно, что пациенты с СД для достижения целевых значений АД могут требовать комбинации трех-четырех препаратов. Важно при этом, чтобы одним из компонентов был либо ИАПФ, либо сартан. В исследовании SKIF 2 было отчетливо продемонстрировано, что назначение Нолипрела А форте пациентам, ранее не получавшим терапию, замена ранее неэффективной моно- или комбинированной терапии на Нолипрел А форте или Нолипрел А форте (2 таблетки) (соответствует дозировкам, содержащимся в препарате Нолипрел А Би-форте 10/2,5 мг) привели не только к дополнительному снижению АД, но и снижению частоты выявления нарушения функции почек (рис. 26).

В последние годы проведен целый ряд исследований, доказывающих, что назначение готовых лекарственных форм, содержащих фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, пациентам с АГ может иметь целый ряд преимуществ перед монотерапией и комбинированной терапией



**Рисунок 26.** Влияние терапии комбинированным препаратом Нолипрелом А форте (1 или 2 таблетки) на уровень АД и функцию почек у пациентов с СД 2 типа

**Таблица 7**  
**Преимущества и недостатки моно- и комбинированной терапии артериальной гипертензии**

Тип терапии	Комбинированная терапия		
	Моно-терапия	Обычными формами	Фиксированные комбинации
Частота положительного ответа	Низкая	Высокая	Высокая
Сложность для приема	Простая	Сложная	Простая
Возможность титрования доз	Высокая	Высокая	Низкая
Частота побочных эффектов	Средняя	Низкая	Низкая
Комплаинс	Средний	Средний	Высокий
Цена	Средняя	Высокая	Низкая
Контроль гипертензии	Низкий	Средний	Высокий

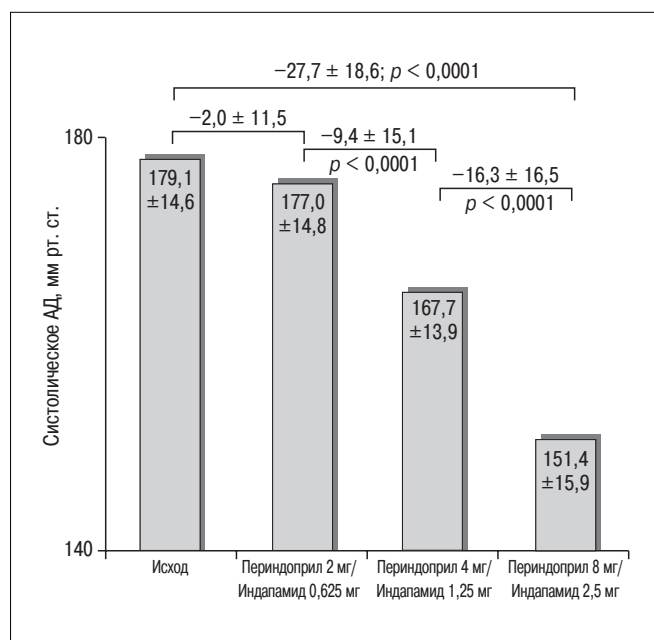
**Примечание.** Серым цветом выделены положительные эффекты различных типов терапии.

обычными лекарственными формами (табл. 7), и позволяет получить дополнительный положительный эффект у большего числа больных.

Учитывая, что многие готовые лекарственные формы, выпускают с содержанием различных доз каждого из компонентов, это облегчает титрацию доз, так как для пациента это не звучит как изменение терапии. Смена терапии может вызывать у пациента ощущение бесполезности предпринимаемых врачом попыток («Я уже все пробовал принимать – мне ничего не помогает»). Поэтому не следует останавливаться на комбинациях, содержащих низкие дозы препаратов, а титровать до максимально разрешенных либо до максимально переносимых.

Так, в качестве примера можно привести исследование, где назначение Нолипрела, затем Нолипрела форте и, наконец, Нолипрела форте (2 таблетки) привело к более выраженному снижению АД и достижению целевых значений АД у большинства пациентов (рис. 27).

Этот пример наглядно демонстрирует еще одно важное положение. Дозы, выбираемые для начала терапии, должны зависеть от исходных цифр АД, и, если АД высокое, то бессмысленно начинать с маленьких дозировок, долгий процесс титрации доз уменьшает приверженность пациентов к лечению. Так, например, в исследовании АФИНА женщины в группе неконтролируемой АГ сообщали, что цифры максимальные, и в анамнезе у них были выше, чем у тех, у кого терапия была эффективной.



**Рисунок 27. Динамика АД при последовательном назначении Нолипрела, Нолипрела форте и Нолипрела форте (2 таблетки)**

В то же время важно не допустить и возникновения побочных эффектов. У пациентов с длительно существующей АГ быстрое снижение АД может повлечь за собой появление головокружения или шума в ушах или каких-либо других субъективных признаков, которые могут заставить пациента прекратить терапию.

Поэтому наилучшей тактикой может быть назначение монотерапии или комбинированной низкодозовой терапии для того, чтобы определиться с реакцией пациента, но затем достаточно быстрый переход на комбинированную терапию и далее идти по пути повышения доз или числа комбинируемых препаратов (рис. 28).

Следует учитывать также, что у части пациентов с течением времени развивается резистентность к изначально эффективной терапии. По данным исследования ASCOT, резистентность в течение 4–5 лет может развиваться у 30% пациентов. Обсуждаются многие механизмы, по которым это происходит. В частности, это и ускользание эффекта за счет активации контррегуляторных механизмов, и прогрессирование самого заболевания, и многие другие причины. Проведенный анализ данных исследования ASCOT показал, что предикторами развития со временем резистентности к терапии являются более высокие исходные цифры АД, наличие сахарного диабета, ожирения, мужской пол, уровень употребления алкоголя и уровень глюкозы для ранее не леченных пациентов и практически те же факторы плюс количество употребляемых ранее антигипертензивных препаратов для лиц, уже находившихся на терапии. В то же время есть и меры,

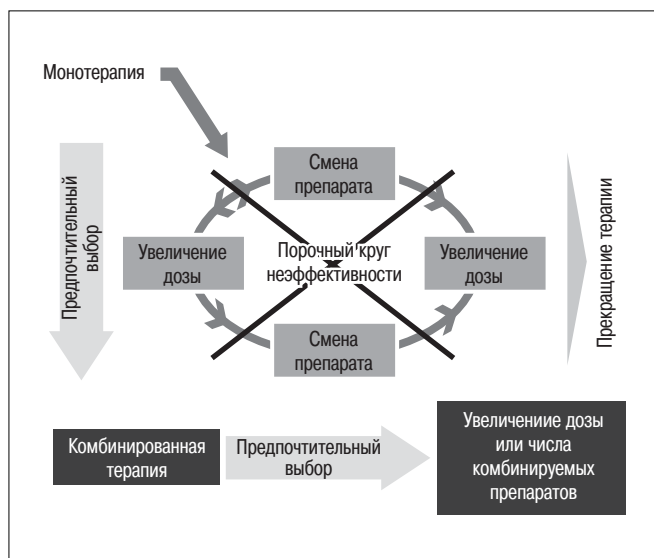


Рисунок 28. Процесс принятия решения при ведении пациентов с АГ

снижающие вероятность развития резистентности. По сути это выбор правильной терапии – прием ацетилсалициловой кислоты, прием статинов и назначение для лечения комбинации амлодипина с периндоприлом.

Какие еще приемы можно использовать для того, чтобы улучшить контроль АД?

Определенную помощь в получении большего гипотензивного эффекта можно получить, изменив режим приема лекарственных препаратов. В исследовании MAPES показано, что перенос приема части препаратов на вечерние часы может не только уменьшить число людей, в недостаточной степени снижающих АД в ночные часы (нон-дипперов), но и увеличить значительно число людей, достигших целевых значений АД,

В случае, если учтены и скорректированы все вышеперечисленные причины недостаточной эффективности лечения, необходимо рассмотреть возможные вторичные причины повышения АД, которые могут требовать других медикаментозных или хирургических подходов к лечению.

Известно, что симптоматические формы АГ (табл. 8) составляют около 5–10% от всех случаев повышения АД.

Таблица 8

**Основные заболевания, приводящие к повышению АД (симптоматические гипертензии)**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Гемодинамические</b> (коарктация арты, болезнь или синдром Такаясу, атеросклероз аорты, приобретенные или врожденные пороки сердца)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Эндокринные</b> (болезнь и синдром Иценко–Кушинга, синдром Кона, акромегалия, феохромоцитом, сахарный диабет, гипер- и гипотиреоз)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ренальные</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– реноваскулярные (добавочные сосуды, одно- или двухстороннее сужение просвета почечных артерий вследствие врожденных аномалий либо атеросклероза, фибромускулярной гиперплазии);</li> <li>– ренопаринхиматозные (острый и хронический гломерулонефрит, хронический пиелонефрит, системные заболевания с поражением почек, такие как системная красная волчанка, склеродермия, васкулиты, туберкулез почек, поликистоз почек)</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Неврологические</b></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Различные</b> (лекарственные и т.д.)</li> </ul>

Следует учитывать, что у женщин чаще встречается АГ, вызванная:

- фибромускулярной дисплазией почечной артерии (соотношение женщин/мужчины 3–4:1),

- пиелонефритом (в 4–14 раз выше у девочек и молодых женщин),
- болезнью Такаюсу (соотношение женщины/мужчины 8–9:1),
- синдромом Кушинга (соотношение женщины/мужчины – 5:1),
- феохромоцитомой (соотношение женщин/мужчины 2:1),
- заболеваниями щитовидной железы,
- синдромом Кона (соотношение 2:1, хотя оно может изменяться в зависимости от критериев диагностики).

При выявлении вторичной причины необходимо осуществлять соответствующие вмешательства. Например, восстановление кровотока в почечных артериях, удаление опухолей, коррекция функции щитовидной железы, адекватная антимикробная терапия при пиелонефрите позволяет нормализовать или существенно снизить АД.

Преодолеть резистентность часто возможно за счет назначения антагонистов альдостерона, так как полагают, что в практике довольно много случаев нераспознанного первичного гиперальдостеронизма среди пациентов с резистентной АГ.

Уже упоминалось о том, что диуретики являются важным составляющим в преодолении резистентности, и о том, что тиазидные и тиазидоподобные диуретики являются основой терапии пациентов с АГ, однако при наличии хронической почечной недостаточности необходимо перейти на прием петлевых диуретиков и возможно использовать их в больших дозировках и с большей кратностью (2–3 раза в сутки).

В последние годы для лечения пациентов с резистентной АГ введены две новые методики – малоинвазивная симпатическая деиннервация почек и стимуляция барорецепторов с помощью специально имплантируемого стимулятора. Несмотря на существенное снижение АД при этих методиках, они имеют много ограничений, и их значимость в длительном лечении пациентов с АГ не установлена еще достаточно хорошо.

В заключение следует сказать, что для достижения целевых значений АД необходимы обоюдное желание и совместные усилия врача и пациента, и на самом деле истинно резистентных форм АГ не столь много. Нужно также еще раз подчеркнуть, что комбинированная гипотензивная терапия, настроенность врачей на оптимальное снижение АД и контакт между врачом и пациентом являются залогом успеха в контроле артериальной гипертензии – несомненно, социально значимого заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА, РЕКОМЕНДОВАННАЯ ДЛЯ УГЛУБЛЕННОГО ИЗУЧЕНИЯ ДАННОЙ ТЕМЫ

1. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Ожирение и артериальная гипертензия. Проблемы женского здоровья 2008; 4 (3): 23–33.
2. Глезер М.Г. Комбинированная терапия как первый шаг при лечении артериальной гипертензии. Терапевтический архив 2005; 77 (10): 93–6.
3. Глезер М.Г., Киселева И.В., Новикова М.В., Шокина Т.В. Артериальная гипертензия. М., Медиком, 2011; 150.
4. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Эффективное лечение артериальной гипертензии у женщин снижает шансы обращения за медицинской помощью по экстренным показаниям. Результаты исследования АФИНА. Кардиология 2009. 6: 19–26.
5. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Артериальная гипертензия у женщин в условиях поликлинической практики. Результаты эпидемиологического исследования АФИНА. Проблемы женского здоровья 2009; 4 (1): 5–17.
6. Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В. Комбинированная терапия в современной стратегии артериальной гипертензии. Обзор данных по эффективности и безопасности применения фиксированной комбинации валсартана и гидрохлортиазида. Кардиология 2006; 46 (10): 87.
7. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Виллевалде С.В. и соавт., Возможности улучшения контроля артериальной гипертензии путем рационального использования диуретиков по результатам российской научно-практической программы АРГУС-2. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6 (3): 61–7.
8. Конради А.О. Комбинированная терапия «на старте» лечения артериальной гипертензии. Расширение показаний. Артериальная гипертензия 2009; 15 (1): 43–9.
9. Чазова И.Е., Фомин В.В., Разуваева М.А., Вигдорчик А.В. Эпидемиологическая характеристика резистентной и неконтролируемой артериальной гипертензии в Российской Федерации (Российский регистр неконтролируемой и резистентной артериальной гипертензии РЕГАТА-ПРИМА «резистентная Гипертензия артериальная – Причины И Механизмы развития»). Системные гипертензии 2010; 3: 34–41.
10. Чазова И.Е., Фомин В.В., Разуваева М.А., Вигдорчик А.В. Фиксированная комбинация валсартана и амлодипина в лечении резистентной и неконтролируемой артериальной гипертензии (Российский регистр неконтролируемой и резистентной артериальной гипертензии РЕГАТА-ЭКСТРА «резистентная Гипертензия артериальная – эксфорж в Терапии Резистентной Артериальной гипертензии»). Системные гипертензии 2011; 1: 5–9.
11. Bangalore S., Kamalakkannan G., Parkar S., Messerli F.H., et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. Am J Med 2007; 120(8): 713–9.
12. Brown M.J., Cruickshank J.K., Dominiczak A.F., et al.; Executive Committee, British Hypertension Society. Better



- blood pressure control: how to combine drugs. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 81–6.
13. Calhoun D.A., Jones D., Textor S., et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008; 51: 1403–19.
  14. Calhoun D.A., Lacourcière Y., Chiang Y.T., Glazer R.D. Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial. *Hypertension*. 2009 Jul; 54(1): 32–9.
  15. Dahlof B., Gosse P., Gueret P., et al. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. *J Hypertens* 2005; 23: 2063–70.
  16. Dezii C.M. A retrospective study of persistence with single-pill combination therapy vs. concurrent two-pill therapy in patients with hypertension. *Manag Care*. 2000 9 (9 Suppl): 2–6.
  17. Gandhi S. MD. Santiesteban H. Resistant hypertension Suggestions for dealing with the problem *Postgrad Med* 1996 Oct; 100(4): 97–102, 107–8.
  18. Gupta A.K.; the ASCOT Investigators. Baseline predictors of resistant hypertension in the ASCOT Trial: a risk score to identify those at high-risk. *J Hypertens* 2011. 29: 2004–13.
  19. Hulisz D., Melissa Lagzdins M. Drug-Induced hypertension European Society of Hypertension Clinical Practice Newsletters Update 2011: 27.
  20. Ionescu D.D.; PREFER Investigators. Antihypertensive efficacy of perindopril 5–10 mg/day in primary health care: an open-label, prospective, observational study. *Clin Drug Investig* 2009; 29(12): 767–76.
  21. Krum H., Schlaich M., Whitbourn R., et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *The Lancet* 2009; 373(9671): 1275–81.
  22. Myers M.G., Asmar R., Leenen F.H., et al. Fixed low-dose combination therapy in hypertension – a dose response study of perindopril and indapamide. *J Hypertens* 2000; 18: 317–25.
  23. NICE Clinical Guideline 34. Management of hypertension in adults in primary care (partial update of NICE clinical guideline 18). June 2006.
  24. Sarafidis P.A., Bakris G.L. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2008 Nov 25; 52(22): 1749–57.
  25. Scheffers I.J.M., Kroon A.A., Schmidli J., et al. Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension: results of a European multi-center feasibility study. *JACC*. 2010; 56(15): 1254–58.

## ОБЗОР ЗАРУБЕЖНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

### Развитие и прогностическое значение резистентной гипертензии у больных с высоким артериальным давлением

Исследователями из Колорадского университета проанализирована относительная инцидентность и прогностическое значение резистентной артериальной гипертензии (АГ) возникшей у больных с высоким артериальным давлением (АД). С этой целью проведено ретроспективное когортное исследование (участвовали два клинических центра), в котором были учтены данные более 205 тыс. больных с впервые возникшей АГ (систолическое АД  $\geq$  140 мм рт. ст. или диастолическое АД  $\geq$  90 мм рт. ст.) и начавших лечение в период с 2002 по 2006 г. Критерием развития резистентной АГ являлось наличие высокого АД несмотря на использование 3-х и более антигипертензивных препаратов хотя бы в течение одного месяца. У больных, начавших применять  $\geq$  3 антигипертензивных препаратов, оценивали контроль АД в течение последующего года. Из исследования исключали данные больных, не приверженных к лечению АГ (принимали < 80% назначенного количества препаратов). В качестве исходов заболевания учитывали случаи сердечно-сосудистых заболеваний (смерть, нефатальные инфаркт миокарда, инсульт, сердечная недостаточность, хроническое заболевание почек). В течение 1,5 лет с момента начала лечения АГ резистентные случаи заболевания были отмечены у 1,9% больных (инцидентность – 7 случаев на 1000 человек в год). Было по-

казано, что резистентная АГ чаще развивается у мужчин, пожилых и больных сахарным диабетом. В течение 3,8 лет (медиана продолжительности наблюдения) сердечно-сосудистые события были зафиксированы у 18,0% больных с резистентной АГ в сравнении с 13,5% в группе с контролируемым АД ( $p < 0,001$ ). После поправки на исходные характеристики больных было показано, что развитие резистентной АГ ассоциировано с увеличением риска возникновения сердечно-сосудистых событий в 1,47 раза (95% доверительный интервал 1,33–1,62). Таким образом, проведенное исследование показало, что среди больных с АГ впервые начавших прием антигипертензивных препаратов резистентные случаи заболевания в течение последующих 1,5 лет развиваются в 1 из 50 случаев. Резистентная АГ ассоциирована с относительно высоким риском развития сердечно-сосудистых событий, что указывает на необходимость больших усилий для предупреждения наступления неблагоприятных исходов в этой группе больных АГ.

*Источник: Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. Circulation. 2012 Feb 29 (published online before print).*

## АЛГОРИТМ ПЛАНИРОВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Внимание читателей предлагается первая статья из цикла «Ведение женщин, страдающих эпилепсией, в перинатальном периоде», подготовленный междисциплинарным коллективом авторов (неврологами, эпилептологами, акушерами-гинекологами). Требования настоящего рекомендательного протокола распространяются на осуществление медицинской помощи беременным женщинам с эпилепсией и эпилептическими синдромами, находящимся на диспансерном учете в женской консультации и на лечении в стационарных условиях. Цель разработки и внедрения протокола – улучшение качества оказания медицинской помощи беременным женщинам, роженицам и родильницам с эпилепсией и эпилептическими синдромами с целью снижения показателей материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Задачи разработки и внедрения протокола: определение форм эпилепсии и эпилептических синдромов, осложняющих течение беременности; организация и обеспечение современного и своевременного лечения в зависимости от формы и степени тяжести эпилепсии и эпилептических синдромов; организация предэвакуационной подготовки и транспортировка пациенток с эпилепсией и эпилептическими синдромами; обеспечение доступности оказания квалифицированной медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам с эпилепсией и эпилептическими синдромами в рамках Программы государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи.

**Ключевые слова:** эпилепсия, женщина, беременность, планирование.

*Authors propose the first article from the cycle «Management of Women with Epilepsy in Prenatal Period». The articles were prepared by interdisciplinary group of specialists (neurologists, epileptologists, and gynecologists). Clinical protocol covers the provision of health care services to pregnant women with epilepsy and epileptic syndromes under observation in maternity welfare clinics and under the treatment in hospitals. The objective of the development and implementation of the protocol is the improvement of quality of healthcare service for pregnant women and women in childbirth with epilepsy and epileptic syndromes and decrease of maternity and perinatal morbidity and mortality. The mission of development and implementation of the protocol is: to define the forms of epilepsy and epileptic syndromes which complicate the pregnancy; organization and provision of modern and timely treatment depending of forms and severity of epilepsy and epileptic syndromes; organization of pre-evacuation and transportation of patients with epilepsy and epileptic syndromes; accessibility of high-quality healthcare services to pregnant women and women in childbirth with epilepsy and epileptic syndromes within the Program of State Guarantees of Healthcare Services for citizens of Russian Federation.*

**Key words:** epilepsy, women, pregnancy, planning.

**Д.В.Дмитренко,  
Н.А.Шнайдер**  
Институт последипломного образования,  
Красноярск;  
Неврологический центр эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга,  
Красноярск;  
Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого



Для  
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

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

Эпилепсия считается одним из наиболее распространенных психоневрологических заболеваний и регистрируется с частотой 1% в популяции. При этом более 25% больных составляют женщины детородного возраста. Все больше женщин, страдающих эпилепсией, стремятся иметь детей. Около 0,3–0,4% новорожденных из всего количества детей рождаются от матерей, больных эпилепсией. Данные акушерских клиник по родовспоможению больным с неврологической патологией свидетельствуют о четырехкратном увеличении числа беременностей и родов у больных эпилепсией женщин. Материнская смертность женщин с эпилепсией составляет 3,8% [1], что связано с внезапным прекращением лечения противоэпилептическими препаратами (ПЭП). Риск мертворождения не увеличен у женщин, получающих адекватную ПЭП-терапию во время беременности [2, 3]. Самопроизвольные аборт и мертворождения во время вынашивания беременности не превышают показатели у женщин без приступов [4]. Хотя у большинства женщин, страдающих эпилепсией, беременность протекает без осложнений и рождаются здоровые дети, существует ряд опасностей, связанных с беременностью.

Для улучшения оказания медицинской помощи и снижения показателей материнской и перинатальной заболеваемости, смертности в результате осложнений при эпилепсии и эпилептических синдромах у беременных, рожениц и родильниц разработан рекомендательный протокол. Задача невролога-эпилептолога состоит в достижении ремиссии эпилептических припадков в прекоцепционном периоде – оптимальная терапия заболевания до наступления беременности заключается в достижении ремиссии эпилеп-

сии на минимально возможных дозах ПЭП, желательно в виде монотерапии. Важно продолжать прием ПЭП под контролем их уровня в крови (терапевтический лекарственный мониторинг) также и во время вынашивания беременности. В то же время лечение эпилепсии во время беременности требует взвешенного комплексного подхода и тесного взаимодействия лечащего врача невролога-эпилептолога и акушера-гинеколога, поддержания баланса между риском для матери и плода, связанным с неконтролируемыми приступами, и потенциально тератогенными эффектами ПЭП.

Характер и тяжесть влияния эпилептических приступов на плод зависят от их типа. Как правило, только генерализованные тонико-клонические приступы (ГТКП) могут причинять непосредственный вред плоду. Нами найдена лишь одна публикация, описывающая клинический случай брадикардии у плода как следствие сложного парциального (комплексного фокального) приступа у матери. Известно, что ГТКП вызывают лактатацидоз, передающийся плоду и способный вызвать у него брадикардию [5]. Такие приступы могут способствовать возникновению преходящей асфиксии у плода [6]. Пять и более ГТКП, произошедших во время беременности, связаны со снижением вербального коэффициента интеллектуальности (IQ) у ребенка [1]. Неконтролируемые ГТКП считаются наиболее опасными для плода, чем применение ПЭП.

При планировании вынашивания беременности у женщин, страдающих эпилепсией, важно учитывать показания и противопоказания, которые с учетом современных международных и отечественных исследований можно сформулировать следующим образом.

#### **Показания к вынашиванию беременности:**

- стойкая медикаментозная ремиссия эпилепсии более трех лет;
- эпилепсия с редкими генерализованными и вторично-генерализованными припадками — не более одного ГТКП в год (при юношеской миоклонической эпилепсии допускается сохранение только редких миоклоний верхних конечностей, без падений);
- эпилепсия с редкими комплексными фокальными эпилептическими припадками (без амбулаторных автоматизмов и падений) — не более одного в квартал.

#### **Противопоказания к вынашиванию беременности:**

- впервые развившаяся или впервые выявленная эпилепсия;
- некомпенсированная активная эпилепсия с умеренными и частыми комплексными фокаль-

ми и/или генерализованными (вторично-генерализованными) припадками;

- клинически значимые нежелательные лекарственные явления (НЛЯ), связанные с приемом ПЭП;
- труднокурабельные (фармакорезистентные) формы эпилепсии;
- статусное течение эпилепсии;
- выраженное изменение личности, обусловленное эпилепсией или фоновой патологией центральной нервной системы, у женщины, представляющее угрозу для здоровья и жизни как матери, так и плода.

В целом при наступлении и плановой, и незапланированной беременности у пациентки решение вопроса о ее пролонгации осуществляется с учетом следующих моментов:

1) у женщин, состоящих на диспансерном учете у невролога-эпилептолога, необходимы в прекоцепционном периоде (за 3 месяца до зачатия) достижение компенсации заболевания (клиническо-электроэнцефалографической или клинической ремиссии эпилептических приступов), минимизация и исключение серьезных НЛЯ на фоне приема ПЭП;

2) необходима консультация врача-эпилептолога или (по показаниям) эпилептолога-эксперта для решения вопроса о возможности вынашивания беременности, составления плана ведения беременности (совместно с акушером-гинекологом), включая планирование вида и сроков родоразрешения;

3) при срыве ремиссии эпилепсии показано прерывание беременности по медицинским показаниям;

4) при незапланированной беременности у женщин, ранее не состоявших на диспансерном учете, но имеющих длительный анамнез эпилепсии, решение вопросов о вынашивании беременности и лекарственной терапии требует междисциплинарного подхода к оценке риска утяжеления заболевания во время настоящей беременности, тератогенного и мутагенного потенциала принимаемых ПЭП, учета возраста пациентки;

5) при впервые выявленной эпилепсии лечение начинается после комплексного обследования (клинического, электроэнцефалографического, нейрорадиологического) женщины с последующим решением вопроса о возможности вынашивания беременности.

Рассматривая современные принципы лекарственной терапии заболевания, следует отметить, что лечению подлежат все беременные женщины с активной эпилепсией. ПЭП назначаются и корри-

гируются неврологом-эпилептологом. Не рекомендуется замена ПЭП во время беременности. Обобщая результаты доступных мультицентровых исследований и данных европейского и британского регистров исходов беременности [4, 7], можно с определенной долей уверенности говорить о том, что в настоящее время ни один из ПЭП не имеет преимуществ перед другими. Кроме того, выбор препарата до начала лечения, в первую очередь, осуществляется с учетом типа припадков и формы эпилепсии.

ПЭП условно подразделяются на традиционные (вальпроевая кислота и ее соли, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, этосуксимид, бензодиазепины) и современные (габапентин, зонизамид, лакосамид, ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепин, прегабалин, руфинамид, тиагабин, топирамат). Терапия ПЭП должна включать лекарственные препараты с учетом индивидуальной чувствительности к нему организма пациентки, желательно с учетом результатов фармакогенетических и фармакокинетических исследований.

Так, в течение последних пяти лет в мировой практике для прогнозирования развития НЛЯ на фоне приема ПЭП рекомендуется оценивать скорость их метаболизма в организме человека (фармакогенетика ПЭП), включая фармакогенетические маркеры чувствительности к препаратам вальпроевой кислоты (полиморфизм генов CYP2C9, CYP2A6, CYP2B6, CYP1A1, CYP2D6, CYP2E1), карбамазепина (полиморфизм генов CYP3A4, CYP3A5), ламотриджина (полиморфизм гена глутатион S-трансферазы m GSTM1, гена глутатион-S-трансферазы tGSTT1, гена глутатион-S-трансферазы n (1), гена глутатион-S-трансферазы n (2), гена натриевого канала SCN1V5N, гена уридинфосфат-глюкуронозилтрансферазы — UGT1A4).

Важная роль в прогнозировании ответа на ПЭП отводится гетеро- и гомозиготному носительству мутантного полиморфного аллельного варианта гена — транспортера лекарственных препаратов MDR1 (C3435T). Этот подход с успехом можно применять с целью прогнозирования серьезных НЛЯ и тератогенного эффекта ПЭП уже в прекоцепционном периоде в рамках рассматриваемой нозологии, поскольку минимизация НЛЯ противосудорожной терапии — важный аспект благоприятного исхода беременности.

При планировании беременности у женщин, страдающих эпилепсией, необходимо учитывать наличие, спектр и тяжесть НЛЯ при приеме ПЭП как на момент консультирования женщины, так и в

анамнезе. Важным аспектом является проведение терапевтического лекарственного мониторинга концентрации ПЭП в плазме и в прекоцепционном периоде, и во время вынашивания беременности, поскольку в этот период физиологические изменения в организме женщины оказывают существенное влияние на колебание уровня свободной и связанной с белками фракций ПЭП. С целью раннего выявления возможных НЛЯ (в зависимости от фармакологической группы принимаемого ПЭП) следует контролировать следующее: клинический анализ крови (например, при приеме карбамазепина, фенитоина, дифенина, препаратов вальпроевой кислоты), биохимические показатели крови (общий белок и белковые фракции, калий, натрий, билирубин, АлАТ, АсАТ, амилаза, креатинин, мочевины) и мочи (в том числе, исследование кристаллообразующей функции мочи на фоне приема топирамата и зонисаида). Для исключения НЛЯ со стороны сердечного ритма и проводимости проводится холтеровское мониторирование ЭКГ (при приеме карбамазепина, фенитоина, окскарбазепина, лакосаида, габапентина, прегабалина, леветирацетама).

#### **Основные принципы профилактики развития врожденных пороков у плода**

1. При выборе ПЭП следует учитывать его безопасность для плода. Проводится оценка тератогенного потенциала ПЭП различных фармакологических групп. Назначение ПЭП с низким тератогенным потенциалом или в дозировках с низким тератогенным потенциалом.

2. Необходимо провести предгравидарную подготовку препаратами фолиевой кислоты в течение трех месяцев до планируемой беременности и в I триместре беременности. Учитывая развитие ВПР у плода, связанных с дефицитом фолатов и негативным влиянием некоторых ПЭП на метаболизм фолиевой кислоты (например, вальпроевой кислоты, карбамазепина, фенитоина), требуется исследование уровня фолиевой кислоты, витамина B<sub>12</sub> (цианокобаламина) и гомоцистеина в плазме крови за три месяца до планируемой беременности и в течение I триместра беременности, когда идет закладка органов и тканей плода. Помимо этого, обосновано активное выявление генетически детерминированных нарушений фолатного цикла на стадии предгравидарной подготовки, включая гомозиготное и гетерозиготное носительство полиморфных аллельных вариантов генов метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), метионинсинтетазы (MTR) и метионинсинтетазы редуктазы (MTRR). У женщин, являющихся гомозиготными

или гетерозиготными носительницами мутантных полиморфных вариантов генов фолатного цикла, принимающих ПЭП, дополнительно нарушающих фолатный цикл, суточные дозы препаратов фолиевой кислоты на стадии предгравидарной подготовки и в I триместре беременности должны быть увеличены по сравнению со стандартной рекомендацией. В целом, суточная доза фолиевой кислоты подбирается индивидуально с учетом динамического контроля ее концентрации в сыворотке крови. Следует учитывать, что бесконтрольный прием препаратов фолиевой кислоты в качестве метода профилактики ВПР может привести к неконтролируемому повышению частоты эпилептических припадков.

Риск развития врожденных пороков развития (ВПР) у детей, рожденных от матерей, получавших ПЭП во время вынашивания беременности, в 2–3 раза выше по сравнению с общей популяцией [8]. Эта разница связана с тератогенным потенциалом ПЭП. Эмбриотоксическим действием обладают эпоксид-метаболиты ПЭП. Свободные радикалы оксидов связываются с нуклеиновыми кислотами и протеинами. Влияя на синтез ДНК и РНК, они нарушают механизмы транскрипции, трансляции, деление и миграцию клеток [9]. Низкий уровень эпоксид-гидролазы и ферментов, разрушающих свободные радикалы, также является потенциально тератогенным [10]. Снижение концентрации фолиевой кислоты в сыворотке крови на фоне приема ПЭП тоже является предиктором высокого риска ВПР у плода. Дефицит фолатов может быть связан с наследственными нарушениями обмена фолиевой кислоты, алиментарными факторами (низкобелковая диета), нарушениями абсорбции и метаболизма фолиевой кислоты на фоне приема ПЭП или сопутствующими заболеваниями (хроническая почечная недостаточность, анемия, карцинома молочной железы, яичников и поджелудочной железы, гипотиреоз, псориаз и др.).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из принципов партнерства «врач – больной», все женщины, страдающие эпилепсией, должны быть информированы врачами (неврологом-эпилептологом и акушером-гинекологом) о

возможных осложнениях течения эпилепсии и беременности, риске ВПР и вероятности наследования ребенком эпилепсии. Важен междисциплинарный подход к планированию беременности при достижении медикаментозной ремиссии эпилепсии, при этом необходимо оптимизировать и обсудить продолжение лечения во время беременности. Любые изменения схемы лечения, дозирования ПЭП следует завершить до наступления запланированной беременности. Необходимо стремиться к монотерапии ПЭП наименьшей эффективной дозой и минимизировать риск развития НЛЯ, включая их тератогенный потенциал.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Adab N., Kini U., Vinten J., et al. The long term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psych* 2004; 75: 1575–83.
2. Katz O., Levy A., Wiznitzer A., Sheiner E. Pregnancy and perinatal outcome in epileptic women: a population-based study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006; 19: 21–5.
3. Richmond J.R., Krishnamoorthy P., Andermann E., Benjamin A. Epilepsy and pregnancy: an obstetric perspective. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 371–9.
4. The EURAP Study Group. Seizures control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP Epilepsy Pregnancy Registry. *Neurology* 2006; 66: 354–60.
5. Tomson T., Hiilesmaa V. Epilepsy in pregnancy. *BMJ* 2007; 335 (7623): 769–73.
6. Teramo K., Hiilesmaa V. Pregnancy and fetal complications in epileptic pregnancies. In: Janz D., Dam M., Bossi L., Helge H., Richens A., Schmidt D., eds. *Epilepsy, pregnancy, and the child*. – New York: Raven Press, 1982: 53–9.
7. Morrow J., Russell A., Guthrie E., et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 193–8.
8. Tomson T., Battino D. Teratogenicity of antiepileptic drugs: State of the art. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 135–40.
9. Finnell R.H., Buechler B.A., Kerr B.M., et al. Clinical and experimental studies linking oxidative metabolism to phenytoin-induced teratogenesis. *Neurology* 1992; 42: 25–31.
10. Ornoy A., Cohen E. Outcome of children born to epileptic mothers treated with carbamazepine during pregnancy. *Arch Dis Child* 1996; 75: 517–20.

# МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ ПРОЛАКТИНА И БЕРЕМЕННОСТЬ

В статье представлены данные литературы об изменении молекулярного полиморфизма пролактина во время беременности, а также механизмах внегипофизарной секреции гормона. Феномен макропролактинемии чаще встречается у женщин во время беременности, чем вне беременности. Изменение процентного соотношения изоформ пролактина с преобладанием его неактивных фракций, приводящее к формированию так называемого феномена макропролактинемии, диагностируется у беременных с частотой 10–46%. Предполагается, что определение молекулярного полиморфизма пролактина во время беременности можно использовать в качестве диагностического теста состояния синцитиотрофобласта. Исследование процентного соотношения изоформ пролактина позволит прогнозировать течение беременностей высокого риска невынашивания, не ориентируясь на стандартные лабораторные методики, в частности, на концентрацию прогестерона.

**Ключевые слова:** пролактин, макропролактин, беременность, молекулярный полиморфизм.

The article presents the literature data on molecular polymorphism changing of prolactin during the pregnancy and on mechanisms of out-of-hypophysis secretion of hormone. The phenomenon of macroprolactinemia is seen mostly in pregnant women. Changing in prolactin isoforms rate with the prevalence of its inactive fractions results in so called phenomenon of macroprolactinemia; it is discovered in 10–46% pregnant women. The test of prolactin molecular polymorphism in pregnant patients can probably be used for the diagnostics of syncytiotrophoblast's state. The study of prolactin isoforms rate can be helpful for the prognosis of abortion in high risk pregnancy without standard laboratory methods, progesterone test for example.

**Key words:** prolactin, macroprolactinemia, pregnancy, molecular polymorphism.

Л.М. Керимли,  
Е.А. Соснова

Первый Московский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.М. Сеченова

 **ДЛЯ  
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ**

**Керимли**  
**Лала Микаил кызы,**  
аспирант кафедры  
акушерства и  
гинекологии № 1  
лечебного факультета  
Первого МГМУ имени  
И.М. Сеченова

**Адрес:** 119991 г. Москва,  
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2,  
**тел.:** (926) 863-20-40,  
**e-mail:** laladots@mail.ru

## Общая характеристика пролактина

**П**ролактин является одним из наиболее филогенетически древних гормонов. Впервые пролактин был открыт в 1928 г. как лактогенная субстанция, присутствующая в экстрактах гипофиза коров. В виде отдельной молекулы человеческий пролактин выделен Франтцем и Кляйнбергом только в 1970 г. Пролактин является одновременно и полипептидным гормоном, синтезируемым и секретируемым лактотрофами аденогипофиза, и гемопоэтическим цитокином, активно синтезируемым и секретируемым органами иммунной системы. Гормон представляет собой полипептидную цепь, состоящую из 199 аминокислот, объединенных тремя дисульфидными связями. В последнее десятилетие XX в. и в начале XXI в. биологическую роль пролактина активно изучают во всем мире. Доказано, что в отличие от других гипофизарных гормонов пролактин не является специфическим регулятором какой-либо изолированной функции. В организме животных и человека этот гормон принимает участие во многих физиологических процессах, включая морфогенез, обеспечение адекватного коллоидно-осмотического и водно-электролитного баланса, формирование репродуктивного поведения и т.д. Физиологическое действие гормона столь многообразно, что С. S.Nicoll и Н.А.Vern предложили переименовать его в версатилин (от англ. versatile – многосторонний) [1, 2].

## Происхождение, биологическое значение и молекулярный полиморфизм пролактина

В настоящее время установлено, что пролактин является одним из гипофизарных гормонов, обладающих молекулярным полиморфизмом. Концентрация в сыворотке крови данного гормона, определяемая радиоиммунологическими методами исследования, далеко не всегда коррелирует с клиническими проявлениями заболевания. Этот феномен обусловлен биохимической гетерогенностью циркулирующего в крови пролактина [3].

Согласно наиболее распространенной точке зрения около 80–90% пролактина вырабатывается в гипофизе и представлено мономерным полипептидом с молекулярной массой 23 кД. До 20% общего количества гормона составляет димер с молекулярным весом до 50 кД, а около 5% приходится на полимер с весом свыше 150 кД, так называемый big-big пролактин [4]. Помимо этого выявлена изоформа пролактина с молекулярной массой 16 кД (little-пролактин), которая образуется в молочной железе в результате воздействия кислых протеаз и освобождения одного дисульфидного мостика. Пролактин с молекулярной массой 16 кД с высокой афинностью связывается рецепторами почек, которая в 30 раз превышает таковую для пролактина с молекулярной массой 23 кД. Рецепторы пролактина с молекулярной массой 16 кД также обнаружены в печени и ткани мозга.

Происхождение и биологическое значение различных форм иммунореактивного пролактина остаются неясными. Одна из причин появления некоторых форм гормона может быть обусловлена посттрансляционными изменениями его полипептидной цепи с молекулярной массой 23 кД, такими как образование ковалентных и нековалентных димерных и полимерных форм, гликозилирование, дезаминирование, фосфорилирование полипептидной цепи или расщепление со специфическими протеазами [5].

Пролактин с низкомолекулярной массой молекулы 23 кД является одной из наиболее распространенных форм гормона, обладающей высокой биологической активностью [6]. Кроме того, имеются сведения о высокой способности низкомолекулярного пролактина к связыванию с рецепторами к пролактину. Этой молекулярной форме гормона принадлежит ведущая роль в биологическом действии, связанном с процессами репродукции. Секрция низкомолекулярного пролактина характеризуется быстрой и значимой ответной реакцией на различные фармакологические и физиологические влияния. Содержание этого гормона существенно повышается во время беременности (до 30 раз в III триместре) и кормления грудью (до 10 раз) [7, 8].

Мономер пролактина может существовать в двух формах – гликозилированной и негликозилированной [9]. Гликозилированный пролактин отличается от негликозилированной формы гормона дополнительной олигосахаридной цепью и соответственно несколько более высокой молекулярной массой – 25 кД. Гликозилированный пролактин составляет до 15% всей массы пролактина, а его

биологическая активность – 20–24% по сравнению с негликозилированной формой. Вероятно, гликозилированный пролактин секретируется непосредственно после формирования молекулы, в то время как вновь синтезированный негликозилированный пролактин проходит стадию накопления [10]. Сообщения о сравнительной биологической активности этих двух форм гормона неоднозначны. Имеются данные, что в большинстве наблюдений гликозилирование приводит к достоверному снижению биологической активности пролактина. Кроме того, в ряде радиоиммунологических исследований отмечено, что гликозилированный пролактин обнаруживал сниженную иммунореактивность по сравнению с негликозилированной формой гормона. Возможно, в различии соотношения биологической и иммунологической активности разных молекулярных форм пролактина кроется ключ к пониманию патогенеза и диагностики состояний, протекающих с симптоматикой гиперпролактинемического синдрома без повышения уровня радиоиммунологически определяемого пролактина. При изучении соотношения этих форм в сыворотке крови было установлено, что снижение может быть обусловлено истощением механизмов гликозилирования при гиперпролактинемии любого генеза [11, 12]. Тем не менее в других исследованиях было обнаружено, что у пациенток с повышенным и нормальным содержанием пролактина в сыворотке крови доминирующей является негликозилированная форма гормона [13].

### **Значение молекулярной гетерогенности пролактина в формировании клинической картины заболевания**

Для внесения ясности в понимание значения молекулярной гетерогенности пролактина в формировании клинической картины заболевания следует знать, что различная клиническая симптоматика может быть обусловлена не только разным уровнем общего иммунореактивного пролактина, но и сопровождаться отличающимся соотношением форм гормона. Это свидетельствует о необходимости специального изучения соотношения и свойств форм пролактина у пациенток с гиперпролактинемией различного генеза, особенно в случаях нетипичной картины заболевания [14].

Пролактин секретируется в лактотропных клетках передней доли гипофиза, которые составляют от 11 до 29% всего клеточного состава аденогипофиза. Установлено, что в нормальном гипо-

физе содержится от 50 до 200 мкг пролактина. Подобно гормону росту человека гипофизарная секреция пролактина находится под непосредственным гипоталамическим контролем и не регулируется по механизму обратной связи. Гипоталамо-гипофизарная система оказывает как тормозящее, так и стимулирующее влияние на секрецию пролактина через нейроэндокринные, аутокринные и паракринные механизмы. Эстрогены, тиролиберин, гонадолиберин, соматолиберин, серотонин, холецистокинин, нейротензин, окситоцин, вазопрессин, галанин, вазоактивный интерстициальный полипептид и эндогенные опиаты оказывают стимулирующее воздействие на продукцию пролактина [15–17]. Согласно экспериментальным данным секрецию пролактина усиливает также инсулиноподобный фактор роста [18].

Существует целый ряд физиологических факторов, оказывающих влияние на секрецию пролактина, среди которых наиболее значимое влияние имеет беременность. В период беременности этот гормон влияет на многие функции мозга матери, включая материнское поведение, аппетит, секрецию окситоцина и адренокортикотропного гормона в ответ на стресс [19].

### **Влияние беременности на секрецию пролактина**

Существенные изменения в характере секреции пролактина наблюдаются при беременности, причем динамика повышения уровня гормона в материнской, плодовой крови и амниотической жидкости имеет свои особенности. Так, доказано, что содержание пролактина в крови беременных женщин повышается уже через неделю после имплантации. На протяжении всей первой половины беременности концентрация пролактина повышается постепенно. Однако на сроке 15 недель уровень гормона заметно превышает нормальное его содержание (20 нг/мл) у небеременных женщин [20]. После 20 недель уровень пролактина в крови возрастает стремительно, образуя максимум на сроке 37 недель. Концентрация гормона в период пика в 10–20 раз превышает уровень его у небеременных женщин, составляя 200–400 нг/мл. Сразу после родов секреция пролактина резко возрастает, приобретая одновременно пульсирующий ритм, высокий уровень гормона сохраняется в первые дни послеродового периода, затем медленно снижается, возвращаясь к исходным величинам до беременности к концу третьей недели послеродового периода, независимо от того, кормит женщина грудью или нет [21, 22].

### **Источники пролактина во время беременности**

Дискуссионным является вопрос об источниках повышенной секреции пролактина в период беременности, особенно во второй ее половине. Пролактин, который продуцируется децидуальной тканью и миометрием практически не поступает в материнской кровотока или поступает в столько незначительных количествах, что практически не может вызывать быстрого увеличения концентрации гормона в сыворотке крови. На основании экспериментальных исследований предполагают, что источником высоких концентраций пролактина в крови беременных женщин, возможно, являются гипоталамус и передняя доля гипофиза. Подтверждением этому служит быстрое повышение концентрации пролактина при беременности, особенно во второй ее половине на фоне синхронно возрастающей секреции эстрогенов [23]. Эстрогены, действуя на гипоталамус, стимулируют усиление секреции гонадотропин-рилизинг гормона, который, в свою очередь, обладает свойством усиливать продукцию пролактина в гипофизе. Это один из аспектов действия эстрогенов. Следующий, немаловажный эффект эстрогенов – это действие на гипофиз. Доказано, что к концу беременности гипофиз увеличивается в размере, а вес железы почти удваивается. Это явление обусловлено количественным увеличением лактотрофов передней доли гипофиза за счет образования новых клеток и интенсивной гипертрофии лактотрофов под влиянием быстро возрастающих концентраций эстрогенов. Более того, эстрогены обладают еще одним, не менее важным свойством – стимулировать секрецию пролактина лактотрофами путем блокирования секреции дофамина и его агонистов [24, 25].

Следует отметить, что механизмы, вовлеченные в синтез и секрецию пролактина, еще до конца не изучены. Исследования показали, что в этих процессах участвуют аденилатциклаза и фосфолипаза. В свою очередь, пролактин является регулятором продукции гормонов и биологически активных веществ. Так, в опытах *in vitro* был продемонстрирован его ингибирующий эффект на синтез хорионического гонадотропина клетками зрелой плаценты человека [26].

Заслуживает внимания исследование О.А.Клетзку и соавт., посвященное синтезу и секреции пролактина в период гестации [27]. Линейное возрастание уровня гормона во время беременности авторы объясняют стимулирующим воздействием на гипофиз эстрогенов и прогестерона, в результате



чего происходят гиперплазия и гипертрофия лактотрофов. Во время беременности повышается содержание эстрогенов, стимулирующих выработку пролактина путем прямого действия на ядерные рецепторы лактотрофов. В период беременности у женщины отмечается значительное повышение концентрации пролактина в крови, достигая уровня 200–320 нг/мл.

### Физиологическая роль гиперпролактинемии во время беременности

Какова физиологическая роль столь выраженного увеличения продукции пролактина? По-видимому, основная функция этого гормона во время беременности – это совместно с эстрогенами, прогестероном, плацентарным лактогеном и кортизолом стимулировать развитие секреторного аппарата молочной железы. Высокие концентрации прогестерона, эстрогенов и плацентарного лактогена в период гестации ингибируют секрецию молока. С восьмой недели беременности уровень пролактина повышается, достигая пика к 20–25 неделе, затем снижается непосредственно перед родами и вновь увеличивается в период лактации. Удаление источника плацентарных стероидов во время родов ведет к восстановлению размеров гипофиза и, соответственно, падению концентрации пролактина. Резкое снижение уровня эстрогенов после родов способствует «разблокировке» в молочных железах рецепторов к пролактину. Накопленный во время беременности гормон инициирует лактацию. Однако к 4–6-й неделе после родов концентрация пролактина в сыворотке крови достигает нормальных значений [28].

Увеличение во время беременности передней доли гипофиза сопровождается возрастанием концентрации циркулирующего в крови пролактина с I триместра беременности. Основным стимулятором продукции пролактина являются эстрогены, секреция которых нарастает по мере прогрессирования беременности. Во время беременности пролактин стимулирует рост и развитие молочных желез, подготавливая их к лактации, играет определенную роль в формировании и функционировании желтого тела, а после родов стимулирует секрецию молока. Высокое содержание пролактина во время беременности обусловлено опосредованным влиянием эстрогенов.

Стимулировать секрецию пролактина также способен прогестерон. Пролактин, в свою очередь, способствует поддержанию секреторной активности желтого тела в яичниках и образованию прогес-

терона. Он является одним из регуляторов водно-солевого обмена организма, уменьшая экскрецию воды и электролитов, повышает в крови содержание альдостерона и вазопрессина, стимулирует рост внутренних органов, эритропоэз, способствует появлению инстинкта материнства. Помимо усиления синтеза белка, пролактин увеличивает образование жира из углеводов, способствуя послеродовому ожирению [3, 4].

Во время беременности семейство генов пролактина экспрессируется, кроме гипофиза, в матке и плаценте и кодирует последовательность ряда гормонов и цитокинов [29]. Кроме того, пролактин сам является цитокином. В то же время известно, что пролактин во время беременности продуцируется не только и не столько аденогипофизом, сколько синцитиотрофобластом. Децидуальные клетки эндометрия продуцируют пролактин, который по своим химическим, иммунологическим и биологическим свойствам идентичен гипофизарному, но в отличие от последнего не подвержен ингибирующему действию дофамина и его агонистов [30].

Сведения относительно места синтеза пролактина в плаценте противоречивы. Одни авторы считают, что пролактин продуцируется тканью хориона и децидуальной оболочкой, а другие – что единственным источником синтеза пролактина является децидуальная ткань. Важно отметить, что в децидуальной оболочке также синтезируются пролактин-подобные молекулы, отличные от гипофизарного пролактина.

Так, имеются сведения о представителе семейства пролактин-подобных белков – гене белка N (PRL-like protein-N – PLP-N). По своей структуре этот белок подобен белку F (PRL-F) и пролиферин-связанному белку (PRL-RP). Ген PLP-N активно экспрессируется в железах эндометрия. В плаценте его экспрессия слабая. Активность экспрессии существенно снижается при миграции в железы эндометрия экстравиллезного трофобласта.

Механизмы синтеза пролактина гипофизарного и плацентарного происхождения и секреции этих двух форм гормонов различаются. Для синтеза и секреции децидуального пролактина необходимы факторы, продуцируемые плацентой, плодными оболочками и децидуальной тканью. Именно децидуальная ткань обеспечивает быстрый прирост концентрации гормона в амниотической жидкости после 10 недель беременности параллельно с пролактином крови беременной женщины. После 10 недель беременности уровень про-

лактина непрерывно повышается и к 15–20 неделям превышает содержание гормона в материнской крови от 4 до 100 раз. Максимальные концентрации пролактина в околоплодных водах обнаруживаются в первой половине беременности: содержание пролактина в этот период превышает 10 000 нг/мл – это исключительно пролактин децидуального происхождения, который выделяется только в амниотическую жидкость. Неизвестно только, какое количество этого пролактина имеет миометральное происхождение. После пика, в последующие недели нормальной беременности, содержание пролактина в околоплодных водах снижается до 1000 нг/мл [14, 31].

Плацента синтезирует децидуальный пролактин-релизинг фактор (PRL-RF), который стимулирует быстрый выброс пролактина в течение нескольких минут и поддерживает длительное увеличение его синтеза и секреции, начинающееся через 6–8 часов после воздействия данного фактора. Выраженный выброс пролактина в ответ на PRL-RF ингибируется посредством пролактин-ингибирующего фактора (PRL-IF), который вырабатывается децидуальной оболочкой. Вторичное усиление синтеза и секреции пролактина в ответ на PRF-RF блокируется липокортином I, синтезирующимся децидуальной тканью и плацентой. Синтез и секрецию пролактина также стимулируют IGF-I, инсулин и релаксин. В свою очередь, пролактин является регулятором продукции гормонов и биологически активных веществ. Так, установлен его ингибирующий эффект на синтез хорионического гонадотропина [29].

Локальный синтез пролактина определяется с инициации процесса децидуализации, нарастает после имплантации оплодотворенной яйцеклетки, достигает пика концентрации к 20–25 неделям беременности и снижается непосредственно перед родами. Главным стимулирующим фактором децидуальной секреции пролактина является прогестерон. Классические регуляторы секреции гипофизарного пролактина – дофамин, вазоактивный интестинальный пептид, тиролиберин не оказывают воздействия на изменение данного показателя [32, 33]. Практически все молекулярные формы пролактина можно обнаружить в амниотической жидкости, где источником его секреции является децидуальная ткань. Доказано, что пролактина, содержащийся в околоплодных водах, не связан с его поступлением из крови женщины. Концентрация гормона в амниотической жидкости в 5–10 раз превышает его содержание в сыворотке крови беременной. Децидуальный пролактин предотвраща-

ет отторжение бластоцисты при имплантации, принимает участие в осморегуляции амниотической полости, подавляет сократительную активность матки во время беременности и совместно с децидуальным релаксином влияет на сократительную активность матки в родах. Таким образом, определение данного параметра может являться косвенным показателем благоприятного течения беременности

Известно, что во время беременности изменяется и молекулярный полиморфизм пролактина с преобладанием его неактивных фракций. Именно изменение процентного содержания макропролактина позволяет прогнозировать течение беременностей высокого риска прерывания, не ориентируясь на стандартные лабораторные методики [34].

### **Невынашивание беременности при гиперпролактинемии**

При определении содержания прогестерона в сыворотке крови и исследовании биопсии эндометрия у пациенток с исходной гиперпролактинемией может быть обнаружено явное несоответствие между концентрацией гормона и выраженностью секреторных изменений эндометрия, обусловленное нарушением рецепции гормона тканью.

Избыточная терапия прогестинами может также сделать эндометрий неспособным к рецепции бластоцисты из-за чрезмерного подавления синтеза рецепторов прогестерона. Таким образом, решающую роль в успешном развитии беременности играет не столько абсолютное содержание стероидных гормонов, сколько его рецептивность, т.е. количество функционально полноценных рецепторов стероидных гормонов в ткани эндометрия. Аутоиммунные нарушения часто сопутствуют гиперпролактинемическому синдрому (у 47–58% женщин) и проявляются антифосфолипидным синдромом, наличием волчаночного антикоагулянта, аутоантител к прогестерону, к хорионическому гонадотропину [35].

Учитывая, что при исходных гиперпролактинемических состояниях происходит десинхронизация баланса эстрадиола и прогестерона, а также существенно превышающее популяционные значения присоединение аутоиммунного компонента невынашивания беременности, все вышеперечисленные патологические изменения могут быть отнесены к причинам невынашивания беременности у пациенток с гиперпролактинемией.

Многие авторы разделяют мнение, что непосредственной причиной аборт при гиперпролак-

тинемии считается дефект лютеиновой фазы [36–39].

Недостаточность лютеиновой фазы относится к распространенной эндокринной патологии. Частота нарушений лютеиновой фазы довольно высока: от 20 до 40% у бесплодных женщин, от 12 до 40% у женщин, страдающих привычным невынашиванием. В классическом определении дефект лютеиновой фазы означает состояние относительной недостаточности продукции прогестерона желтым телом. Проявляется дефект лютеиновой фазы укорочением времени функционирования желтого тела либо снижением секреции прогестерона этой временной железой, либо же сочетанием того и другого. При неадекватной лютеиновой фазе недостаточная секреция прогестерона приводит к образованию неполноценного, «скудного» секреторного эндометрия. В результате нарушается процесс имплантации оплодотворенной яйцеклетки или же происходит выкидыш в самом начале беременности. Неполноценная лютеиновая фаза, в свою очередь, может быть следствием многозвеньевых эндокринных нарушений с вовлечением в процесс центральных регуляторных механизмов, а на периферии – яичников. Нарушения секреции фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона и нормального развития фолликула и недостаточного эффекта прогестерона на эндометрий и есть проявление недостаточности желтого тела. Пусковым механизмом патологии при привычном выкидыше является избыточная продукция пролактина [40].

### **Изменение молекулярного полиморфизма пролактина во время беременности**

Данные литературы относительно молекулярного полиморфизма пролактина во время беременности крайне противоречивы и малочисленны. Прежде всего, абсолютно все литературные источники описывают результаты обследования чрезвычайно малых групп пациенток (от трех до восьми), а также не указывают исходных значений пролактина и соотношения его молекулярных форм до обследования во время беременности. Также не проводилось изучение молекулярного полиморфизма пролактина у всех пациенток с гиперпролактинемией до наступления беременности. При изучении соотношения изоформ пролактина при беременности выявлено, что соотношение между биологически активными и иммунореактивными формами гормона в норме составляет в среднем  $0,9 \pm 0,1$  [41].

Большой интерес представляет соотношение пролактина с различной молекулярной массой при физиологической (во время беременности) и патологической (при наличии пролактиномы) гиперпролактинемии. Установлено, что, невзирая на генез гиперпролактинемии наибольший удельный вес имеет низкомолекулярная форма гормона (60–90%) при низком содержании высокомолекулярных форм – 50 кД до 15–30% и 100 кД – не более 10% от общего количества гормона в крови [14].

Во время беременности наблюдается увеличение уровня как высокомолекулярного пролактина (в 2–7 раз на 38 неделе), так и его низкомолекулярной формы (в 5–30 раз на 38 неделе). Причем уровень пролактина с молекулярной массой 23 кД повышался аналогично таковому во время беременности у женщин с преобладанием мономерного пролактина в сыворотке крови. До сих пор малоизвестно, что обуславливает наличие значительного количества высокомолекулярного пролактина в сыворотке крови, и какие факторы влияют на регуляцию секреции этой формы гормона. Проведенные исследования позволяют предположить, что соотношение уровней пролактина с молекулярной массой 100 и 23 кД подвержено колебаниям под воздействием различных физиологических и фармакологических стимулов [42].

Установлено, что высокомолекулярный пролактин может синтезироваться и секретироваться лактотрофами гипофиза, поэтому предположение об агрегации мономерных молекул пролактина с образованием полимерных форм вполне допустимо. Была предложена гипотеза о существовании специфического белкового фактора в сыворотке крови, связывание которого с мономерной молекулой пролактина приводит к образованию комплекса с более высокой молекулярной массой [43]. Таким фактором может являться иммуноглобулин G, который представляет собой собственно аутоантигена к пролактину. При обследовании беременных было обнаружено преобладание у них осажденного пролактина. Клинически обследуемые женщины имели идиопатическую гиперпролактинемию без какой-либо клинической симптоматики до беременности, такой как аменорея и галакторея, а также очень высокий уровень пролактина во время беременности. У этих пациенток были выявлены выраженные различия в структуре высокомолекулярного пролактина. Кроме того, у ряда пациенток имелись аутоантигена к пролактину, в то время как у других этого не наблюдалось. Результаты показали, что у этих женщин сформировался гетерогенный комплекс ковалентно и нековалентно связан-

ной формы пролактина с повышенным гликозилированием.

М.Kiesel и соавт. сообщают, что у 7 беременных из 8 обследованных с 11 недель беременности обнаруживались только 3 формы пролактина: little-пролактин с молекулярной массой 23 кД (78–86%), гликозилированный пролактин – 26 кД (1–7%) и big-пролактин с массой 45 кД (12–19%) [44]. В течение беременности наблюдалось значительное уменьшение доли гликозилированных форм пролактина по мере приближения к родам: с 7 до менее 1%.

Установлено, что пропорция гликозилированного пролактина в сыворотке крови снижается при состояниях, сопровождающихся гиперпролактинемией. Так, у пациенток с выраженными признаками пролактиномы гликозилированный пролактин в ряде случаев не определяется, тогда как у некоторых женщин возрастает до 33%. Что касается гликозилированного пролактина, то его пропорциональное содержание в I триместре беременности составляло 75%, а в III триместре снижалось до 37%. У здоровых людей гликозилированный пролактин является доминирующим и составляет около 72% от общего количества циркулирующего мономерного пролактина. Данная пропорция значительно уменьшается как у беременных, так и у пациенток с гиперпролактинемией, обусловленной аденомой гипофиза [12].

Согласно данным литературы обследование пациенток на молекулярный полиморфизм пролактина может быть рекомендовано только при неоднократном выявлении высокой концентрации гормона в сыворотке крови, наблюдающейся на фоне отсутствия классических клинических проявлений гиперпролактинемического синдрома, или чрезвычайно скудной или атипичной симптоматики данного состояния.

Установлено, что во время беременности существенно повышается содержание фракции пролактина с низкой молекулярной массой (23 кД). Концентрация низкомолекулярного пролактина в III триместре беременности возрастает в 30 раз. Что касается концентрации высокомолекулярного пролактина, то к 38 неделе беременности его уровень возрастает только в 2–7 раз. На изменение соотношений молекулярных форм пролактина во время беременности указывают С.Lemaire и соавт. [45]. По данным F.Pansini и соавт., во время беременности сохраняется преобладание высокомолекулярных форм гормона [46].

Гиперпролактинемия всегда сопутствует беременности. Концентрация гормона прогрессивно

возрастает с увеличением срока беременности независимо от его исходных концентраций. Данная закономерность обусловлена не только и не столько прогрессированием гиперпролактинемического синдрома во время беременности, но и внегипофизарной продукцией пролактина (в частности, децидуальной тканью), начинающейся с 3–5 недели гестации. Кроме того, установлено, что во время беременности различные структурные элементы хориона и плаценты продуцируют пролактин-подобные факторы, которые, поступая в кровоток беременной, также определяются при иммунологическом исследовании в виде пролактина.

Подавляющее большинство публикаций по вопросам соотношения молекулярных изоформ пролактина во время беременности сообщают о преобладании негликозилированной формы гормона как наиболее активного компонента. В то же время имеются данные, что именно гликозилированный пролактин составляет 75% от общего уровня гормона в I триместре беременности.

Имеется широко распространенное мнение, что наиболее типичным является соотношение форм пролактина с преобладанием низкомолекулярной формы гормона (23 Кд), доля которого составляет 69–90% от общего количества иммунореактивного пролактина [47]. Подобная биохимическая картина описана у женщин в условиях физиологической гиперпролактинемии при беременности, а также у пациенток с классическим течением гиперпролактинемического синдрома [48]. Вместе с тем у отдельных больных с гиперпролактинемией соотношение форм пролактина с высокой и низкой молекулярной массой может быть прямо противоположным: преобладающей формой может быть высокомолекулярный пролактин, доля которого достигает 90% [49].

В этом плане особый интерес вызывают публикации отечественных исследователей, которые наблюдали аналогичное соотношение молекулярных форм ПРЛ при самой различной клинической симптоматике и при различном уровне общего иммунореактивного пролактина в сыворотке крови (от 315 до 28 000 мЕД/л) [50]. Установлено, что преобладание высокомолекулярных форм пролактина может встречаться достаточно часто (около 25%). У пациенток данной подгруппы прием бромкриптина не изменял процентного соотношения молекулярных форм гормона, наступление беременности также происходило на фоне выраженного преобладания высокомолекулярной формы пролактина, а во время беременности данное соотношение не изменялось.

Диагностированное нами преобладание высокомолекулярных форм пролактина во время беременности, не зависящее от исходных концентраций гормона, соответствует результатам А.А. Булатова и соавт. [2].

### Феномен макропролактинемии

Феномен макропролактинемии диагностируется у беременных женщин с высокой частотой, а разнородность этиологии данного феномена способствует формированию различных молекулярных форм пролактина при беременности [32, 51].

У пациенток с гиперпролактинемией феномен макропролактинемии диагностируется в 10–46% наблюдений [52–54]. В большинстве исследований учитывается именно процентное содержание макропролактина, а не абсолютные значения пролактина и его фракций. Работы, в которых предпринимались попытки отразить зависимость между общим уровнем гормона, уровнем макропролактина и клинической картиной, были выполнены на малой выборке пациентов, а их результаты не являются однозначными [55].

Установлено, что у пациенток с преобладанием высокомолекулярного пролактина (так называемая макропролактинемия), иммуноглобулином G нековалентно связано до 60% мономерного гормона [56]. Аутоантитела к пролактину встречаются у 16–24% больных с идиопатической формой гиперпролактинемии [57]. Была изучена частота возникновения макропролактинемии, связанная с наличием аутоантител к пролактину в сыворотке крови у 209 здоровых женщин на различных сроках беременности. Осаждение иммунных комплексов (пролактин-IgG) с помощью полиэтиленгликоля позволило обнаружить макропролактинемия у 8 (3,8%) из 209 женщин, а наличие аутоантител — у 5 (63%) из этих 8 женщин. Таким образом, были получены доказательства, что макропролактинемия может быть более распространенной у женщин во время беременности, чем среди небеременных женщин [58].

Для высокомолекулярного пролактина не свойственно быстрое изменение концентрации в результате различных стимулирующих или блокирующих воздействий на дофаминовые рецепторы. Во время беременности содержание высокомолекулярной фракции гормона повышается лишь в 2–7 раз к 38-й неделе и практически не меняется во время кормления грудью [59, 60]. Одной из причин такой гетерогенности и наблюдающегося в ряде случаев несоответствия клинической картины и уровня общего иммунореактивного пролактина в сыворотке крови и является молекулярный полиморфизм гормона [61].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Беременность можно условно отнести к состоянию макропролактинемии. Данное состояние не оказывает отрицательного воздействия на репродуктивную функцию и течение беременности, а также не требует коррекции лекарственными препаратами, направленными на снижение уровня пролактина.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Nicoll C.S., Bern H.A. The comparative endocrinology of prolactin. *Endocrine* 1968; 24: 681–720.
2. Булатов А.А., Макаровская Е.Е., Макарова Е.И. Связывание пролактина в сыворотке крови при различных формах гиперпролактинемии. *Проблемы эндокринологии* 1998; 44(2): 32–5.
3. Yen S., Jaffe R. Prolactin in human reproduction. *Reproductive Endocrinology Physiology, Pathophysiology, Clinical Management*. 4-th Edition 1999; 257–83.
4. Игонина Н.А. Кондрашева Е.А., Макарова Т.А., Чашихина Е.В. Скрининг на макропролактин пациентов с гиперпролактинемией: опыт применения в рутинной лабораторной практике. *Клиническая и лабораторная диагностика* 2007; 5: 35–6.
5. Jeske W., Zgliczynski W., Gorzelak K. Macroprolactin in subjects with hyperprolactinaemia; clinical observations and relations between free PRL and PRL complexed with IgG. *Endocrinol* 2005; 56(5): 779–84.
6. Макаровская Е.Е., Иловайская И.А., Мартынов А.В. Клинико-биохимические корреляции у пациентов с преобладанием высокомолекулярного пролактина в сыворотке крови. *Проблемы эндокринологии* 1995; 41(1): 17–9.
7. Recchi V., Hieronimus S., Creisson G., et al. Macroprolactinemia, a variety of hyperprolactinemia. *Rev Med Interne* 1997; 18(4): 320–3.
8. Reichlin S. *Williams Textbook of Endocrinology*. 9-th edition. Philadelphia, 1998; 165–248.
9. Булатов А.А. Феномен макропролактинемии, его происхождение и клинико-диагностическое значение. *Проблемы эндокринологии* 1997; 43(3): 50–5.
10. Markoff E., Lee D.W., Hollingsworth D.R. Glycosylated and nonglycosylated prolactin in serum during pregnancy. *Clin Endocrinol* 2008; 67(3): 519–23.
11. Иловайская И.А., Марова Е.И. Биология пролактина. Молекулярные формулы пролактина. *Акушерство и гинекология* 2000; 6: 3–6.
12. Hashim I.A., Aston R., Butler J., et al. The proportion of glycosylated PRL in serum is decreased in hyperprolactinemic states. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71(1): 111–5.
13. Brue T., Caruso E., Morange I., et al. Immunoradiometric analysis of circulating human glycosylated and nonglycosylated prolactin forms: spontaneous and stimulated secretions. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75(5): 1338–44.
14. Pellegrini C., Sartori E., Gambera A. Functional hypothalamic amenorrhoea. *Hum Reprod* 2002; 17(8): 2043–8.

15. Dalkin A.C., Marshall J.C. Medical therapy of hyperprolactinemia. *Endocrin Metabol Clin North Am* 1989; 13: 253–76.
16. Serri O., Chik C.L., Ur E., Ezzat S. Diagnosis and management of hyperprolactinemia // *CMAJ* 2003; 169(6): 575–9.
17. Yasigi R.A., Quintero C.H., Salameh W.A. Prolactin disorders. *Fertil Steril* 1997; 67(2): 215–25.
18. Fruchtman S., Jackson L., Borski R. Insulin-like growth factor 1 disparately regulates prolactin and growth hormone synthesis and secretion. *Obstet Gynecol* 2000; 96(2): 243–9.
19. Горгошидзе Б.В. Особенности секреции иммунореактивного инсулина, гормона роста и кортизола у больных с синдромом гиперпролактинемии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1984; 18.
20. McNeilly A.S., Glasier A., Jonassen J., Howie P.W. Evidence for direct inhibition of ovarian function by prolactin. *J Reprod Fertil* 1982, 65: 559–69.
21. Овсянникова Т.В., Минина Л.С. Клинико-диагностическая значимость определения уровня ПРЛ в сыворотке крови человека. М.: Градация, 1995.
22. Matera L., Mori M., Geuna M., et al. Prolactin in autoimmunity and antitumor defence. *J Neuroimmunol* 2000; 109(1): 47–55.
23. Zacur H.A. Indications for surgery in the treatment of hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999; 44(12): 1127–231.
24. Сметник В.П. Типы заместительной гормонотерапии. Гинекология 2000; 2(5): 133–6.
25. Robyn C., Brandts N., Rozenberg S. Advances in physiology of human lactation. *Ann NY Acad Sci* 1986; 464: 66–74.
26. Yuen Y.P., Lai J.P., Au K.M., Mak T.W. Macroprolactin a cause of pseudohyperprolactinaemia. *Hong Kong Med J* 2003; 9(2): 119–21.
27. Kletzky O.A., Platt L., Michelle D., et al. Dynamics of human chorionic gonadotropin, prolactin, and growth hormone in serum and amniotic fluid throughout normal human pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009; 151(8): 878–84.
28. Barberia J.M., Abu-Fadil S., Kletzky O.A. Serum prolactin patterns in early human gestation. *Obstet Gynecol* 1975; 121(8): 1107–10.
29. Кветной И.М., Айламазян Э.К., Лапина Е.А., Колобов А.В. Сигнальные молекулы-маркеры зрелости плаценты. М.: МЕДпресс-информ, 2005.
30. Bigazzi M., Nardi E. Prolactin and relaxin: antagonism on the spontaneous motility of the uterus. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 53(3): 665–7.
31. McNeilly A S. Prolactin and the control of gonadotropin. *J Endocrinol* 1987; 115(l): 1–5.
32. Andersen J.R. Decidual prolactin. Studies of decidual and amniotic prolactin in normal and pathological pregnancy. *Dan Med Bull* 1990; 37: 154–65.
33. Maslar I.A., Ansbacher R. Effects of progesterone on decidual prolactin production by organ cultures of human endometrium. *Endocrinol* 1998; 118: 2102–8.
34. Соснова Е.А. Особенности состояния репродуктивной системы у пациенток с гиперпролактинемическим синдромом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006; 32.
35. Gambino G.M., Beck-Peccoz P., Borgato S. Bioactivity and glycosylation of circulating prolactin in various physiological and pathological conditions. *Pituitary* 1999; (3): 225–31.
36. Вакс В.В. Гиперпролактинемия: причины, клиника, диагностика и лечение. *Consilium Medicum* 2001; 11.
37. Ginsburg K.A. Luteal phase defect. Etiology, diagnosis and management. *Endocr Metab Clin North Am* 2002; 21(3): 85–104.
38. Sugiura-Ogasawara M., Ozaki Y., Sato T., et al. Poor prognosis of recurrent aborters with either maternal or paternal reciprocal translocations. *Fertil Steril* 2004; 81(2): 367–73.
39. Herbert F., Sparkle D., et al. Prolactin secretion patterns: basic mechanisms and clinical implications for reproduction. *Endocrin* 2009; 9: 602–6.
40. Hornstein M.D., Schust D.J. Infertility issue. *J Novak`s Gynecology* 1996; 24(3): 915–62.
41. Дзеранова Л.К. Диагностические и гормонально-метаболические аспекты гиперпролактинемий различного генеза. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1993; 20.
42. Fraser I.S., Zhuang G.L. Polymers of prolactin and their clinical significance. *Obstet Gynecol Surv* 1990; 45(8): 515–20.
43. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.: Медицина, 2000.
44. Kiesel M., Graesslin D., Bettendorf G. Molecular and biochemical characterization of four size variants and six isohormones of prolactin from human pituitaries. *Endocrine surgery* 1997; 9: 62–71.
45. Lemaire C., Dewailly D., Racadot A., et al. Hyperprolactinemia and pregnancy. *Endocrinology* 2010; 53(6): 1203–8.
46. Pansini F., Bergamini C.M., Malfaccini M. Multiple molecular forms of prolactin during pregnancy in women. *J Endocrinol* 1985; 106(1): 81–5.
47. Vanbesien, Schiettecatte J., Anckaert E., et al. Circulating anti-prolactin auto-antibodies must be considered in the differential diagnosis of hyperprolactinaemia in adolescents. *Eur J Pediatr* 2002; 161(7): 373–6.
48. Diver M., Ewins D. An unusual form of macroprolactin in a pregnant patient. *J Endocrinol* 2004; 5(1): 41–5.
49. Балаболкин М.И., Герасимов Г.А. Пролактин: клинические аспекты. М.: ВНИИМИ, 1988; 62.
50. Берштейн Л.М., Зимарина Т.С., Цырлина Е.В. Генетический полиморфизм ферментов стероидогенеза и содержание рецепторов в опухолях репродуктивной системы. *Вопросы онкологии* 2004; 50(2): 169–72.
51. Cavaco B., Leite V., Santos M.A. Some forms of big big prolactin behave as a complex of monomeric prolactin with an immunoglobulin G in patients with macroprolactinemia or prolactinoma. *J Endocrin Invest* 1995; 80(8): 2342–6.
52. Goffin V., et al. From the molecular biology of prolactin and its receptor to the lessons learned from knockout mice models. *Genetic Analysis: Biomolecular Engineering* 2009; 15: 189–201.
53. Hauache O.M., Oliveira J.H. Tachibana T., et al. Evaluation of plasma prolactin levels. *Endocrin Metabol* 2006; 50(3): 569–70.

54. Vilar L., Freitas M.C., Naves L.A., et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. J Endocrinol Invest 2008; 31(5): 436–44.
55. Leslie H., Courtney C.H., Bell P.M., Atkinson A.B. Laboratory and clinical experience in 55 patients with macroprolactinemia identified by a simple polyethylene glycol precipitation method. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86(6): 2743–6.
56. Suliman A.M., Smith T.P., Gibney J., McKenna T.J. Frequent misdiagnosis and mismanagement of hyperprolactinemic patients before the introduction of macroprolactin screening: application of a new strict laboratory definition of macroprolactinemia. Clin Chem 2003; 49(9): 1504–9.
57. Hattori N., Nakayama Y., Kitagawa K., et al. Anti-prolactin (PRL) autoantibodies suppress PRL bioactivity in patients with macroprolactinaemia. Clin Endocrinol 2008; 68(1): 72–6.
58. Pascoe-Lira D., Duran-Reyes G., Contreras-Hernandez I., et al. Frequency of macroprolactinemia due to autoantibodies against prolactin in pregnant women. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86(2): 924–9.
59. Larrea F., Escorza A., Valero A. Macroprolactinemia revisited: A study on 106 patients. J Clin Endocrinol Metabol 1989; 68(5): 982–7.
60. Fahie-Wilson M.N., McKenna T., Ahlquist J., Smith T. Macroprolactin and the Pituitary Society guidelines for the diagnosis and management of prolactinomas. Clinical Endocrinology 2007; 67: 638–9.
61. Amadori P., Dilberis C., Marcolla A. Macroprolactinemia: predictability on clinical basis and detection by PEG precipitation with two different immunometric methods. Eur J Endocrinol 2004; 150(1): 93–6.

## Подписка на журнал «Проблемы женского здоровья»

Подписаться на электронную версию журналов, архив издательства и отдельные статьи вы можете через Научную электронную библиотеку [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru).  
 На журнал Вы можете подписаться через ОАО Агентство «Роспечать» в любом почтовом отделении России. Индекс издания 33166.

### Редакционная подписка

#### Стоимость подписки на годовой комплект:

для физ. лиц – 380 рублей.  
 для юр. лиц – 1 000 рублей.

#### На полугодовой комплект:

для физ. лиц – 190 рублей.  
 для юр. лиц – 500 рублей.

Оформить подписку через редакцию можно с любого номера.

Чтобы оформить подписку, необходимо:

- заполнить прилагаемую квитанцию;
- при заполнении указать адрес доставки с индексом и телефон;
- перечислить деньги на указанный р/счет;
- отправить копию квитанции об оплате по адресу: 127473 Москва, а/я 82, или по электронной почте: [stv-medicoms@yandex.ru](mailto:stv-medicoms@yandex.ru); или по факсу: 8 (499) 978-1676

И з в е щ е н и е

Форма № ПД-4



**ООО «Медиком»**

(наименование получателя платежа)

7 7 0 1 8 7 6 6 8 8  
 (ИНН получателя платежа)

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

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

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

«Проблемы женского здоровья» с № \_\_\_\_\_ по № \_\_\_\_\_  
 (подписка на журнал)

Ф.И.О. плательщика \_\_\_\_\_

Адрес (индекс) \_\_\_\_\_ Телефон (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

Сумма платежа \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп. Сумма платы за услуги \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп.

Итого \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп. « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 200 \_\_\_\_ г.

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

Кассир

**ООО «Медиком»**

(наименование получателя платежа)

7 7 0 1 8 7 6 6 8 8  
 (ИНН получателя платежа)

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

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

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

«Проблемы женского здоровья» с № \_\_\_\_\_ по № \_\_\_\_\_  
 (подписка на журнал)

Ф.И.О. плательщика \_\_\_\_\_

Адрес (индекс) \_\_\_\_\_ Телефон (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

Сумма платежа \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп. Сумма платы за услуги \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп.

Итого \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп. « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 200 \_\_\_\_ г.

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

Квитанция  
 Кассир

## ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ У ЖЕНЩИН. ЕСТЬ ЛИ ОСОБЕННОСТИ?

Традиционно считается, что гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и ее осложнения чаще встречаются у мужчин. Представленным обзором литературы нам хотелось бы ответить на вопрос «Существует ли специфика этого заболевания у женщин?». Анализ результатов эпидемиологических исследований показал, что для женщин с избыточной массой тела характерен более высокий риск развития ГЭРБ и осложненного течения этого заболевания (пищевод Барретта). Вероятной причиной развития ГЭРБ у женщин можно считать высокий уровень эстрогенных гормонов, поэтому риск развития данного заболевания при наличии избыточной массы тела повышается до наступления менопаузы. Также высок риск появления или обострения ГЭРБ у женщин в период беременности.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гендерные отличия, ожирение, пищевод Барретта.

*It's traditionally known that gastroesophageal reflux disease (GERD) and its complication is commonly seen in men. Present literature review gives an answer to the question: «Are there any specific signs of the disease in women?». The analysis of epidemiological data showed the fact that women with overweight have increased risk of GERD and its complications (Barrett esophagus). Probable cause of GERD in women is high level of estrogens, therefore the risk of the disease development increases in women with overweight before menopause. Pregnant women have high risk of GERD exacerbation as well.*

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, gender differences, obesity, Barrett esophagus.

Ю.А.Кучерявый<sup>1</sup>,  
И.Е.Калягин<sup>1</sup>,  
С.В.Морозов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет,

<sup>2</sup> НИИ питания РАМН, Москва



ДЛЯ  
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

**Кучерявый**  
**Юрий Александрович,**  
к.м.н., доцент кафедры  
пропедевтики  
внутренних болезней  
и гастроэнтерологии  
МГМСУ  
Адрес: 127473 Москва,  
ул. Делегатская, 20/1,  
e-mail: proped@mail.ru

**В** последние десятилетия как в среде врачей, так и научных медицинских работников довольно часто встречается мнение, которое, кстати, поддерживается и средствами массовой информации, что у женщин высока распространенность заболеваний сердца и сосудов, легких, молочных желез, а у мужчин — простаты. Однако многие забывают про заболевания пищевода, отнюдь не являющиеся редкими. В практической работе мы неоднократно сталкивались с ситуациями, когда длительный, порой инвазивный и явно затратный диагностический поиск у «кардиологического» больного приводит нас в итоге к самостоятельному или сочетанному с патологией сердца заболеванию пищевода. Это имеет отражение и в клинических исследованиях, показывающих, что частота проведения коронарографии и эзофагогастродуоденоскопии у больных с нетипичными для стенокардии болями в грудной клетке составляет 35 и 10%, соответственно [1].

Доброкачественные и злокачественные опухоли пищевода встречаются не так часто, как, впрочем, и наследственные заболевания этого органа, эозинофильный эзофагит и др. (табл. 1), распространенность которых составляет менее 10 случаев на 100 тысяч взрослого населения. При этом многие из нас забывают о высокой (достигающей 9%) распространенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в общей популяции, в то время как симптомы этого заболевания отмечают у почти 40% населения мира [2].

Рост заболеваемости и распространенности ГЭРБ не случаен, т.к. имеется общая популяционная тенденция (по крайней мере, в развитых странах и мегаполисах) к росту всех кислотозависимых заболеваний, что объясняется модификацией образа жизни и, соответственно, физиологической адаптацией современного человека в динамично меняющемся окружающем его мире. Растущая частота стрессовых нагрузок, обрушивающихся на наших современников, мощные информационные потоки, о которых еще полвека назад не приходилось и мечтать, а сегодня уже хочется отойти от них, измененный рацион питания с рафинированными



Таблица 1

Самые распространенные заболевания пищевода  
(сводные данные [2–4])

Заболевания	Распространенность на 100 000 человек
ГЭРБ	6 000–9 000*
Рак пищевода	2–80*
Аномалии развития (артезии, стриктуры, врожденный короткий пищевод, дивертикулы)	10
Нервно-мышечные заболевания	1,6
Доброкачественные опухоли	0,5
Эозинофильный эзофагит	0,4

Примечание: \* вариабельность зависит от региона.

ми продуктами, дефицитный по эссенциальным микронутриентам и пищевым волокнам — все это не может не сказаться на желудочной секреции. Она имеет достоверную тенденцию к росту [5]. Подтверждением вышесказанному является и параллельный с ГЭРБ рост заболеваемости аденокарциномой пищевода, возникающей только на фоне длительно персистирующей рефлюксной болезни в очагах нарушенного клеточного обновления в слизистой оболочке пищевода (кишечная метаплазия — пищевод Барретта) [2, 6].

В современном обществе интерес к проблемам женского здоровья давно вышел за пределы сугубо медицинских представлений. Данным обзором литературы хотелось бы ответить на вопрос «Есть ли специфика заболеваний пищевода у женщин?». На первый взгляд этот вопрос может показаться странным, поскольку общеизвестно,

Таблица 2

Наиболее распространенные заболевания пищевода:  
гендерные отличия (сводные данные [2–4])

Заболевания	Соотношение мужчины : женщины
<b>Условно зависимые от пола</b>	
ГЭРБ, в т.ч.:	1,5 : 1
язва пищевода	4 : 1
аденокарцинома пищевода	4-7 : 1
Эозинофильный эзофагит	2 : 1,5
Доброкачественные опухоли	2–3 : 1
<b>Независимые от пола</b>	
Аномалии развития	1 : 1
Нервно-мышечные заболевания пищевода	1 : 1

что и ГЭРБ, и раком пищевода чаще болеют мужчины (табл. 2).

Разобраться в таком важном вопросе нам помогут результаты ряда эпидемиологических исследований. Первое большое проспективное многоцентровое когортное исследование, в которое были включены 6215 пациентов с изжогой, показало, что наиболее значимым фактором риска развития эрозивного рефлюкс-эзофагита (так называемой эрозивной ГЭРБ) является именно мужской пол [7] (табл. 3). Прочие факторы: ожирение (индекс массы тела [ИМТ] > 30 кг/м<sup>2</sup>), злоупотребление алкоголем, курение и длительное течение заболевания, — были менее значимыми.

Другой знаковой работой, приоткрывающей завесу тайны над эпидемиологией ГЭРБ у женщин, явился масштабный (20 исследований, 18 346 наблюдений) мета-анализ D. Corley и A. Kubo (2006) [8], подтвердивший полученные ранее данные о значимости ИМТ в развитии ГЭРБ и показавший повышение риска появления симптомов ГЭРБ, коррелирующее с ростом ИМТ (рис. 1).

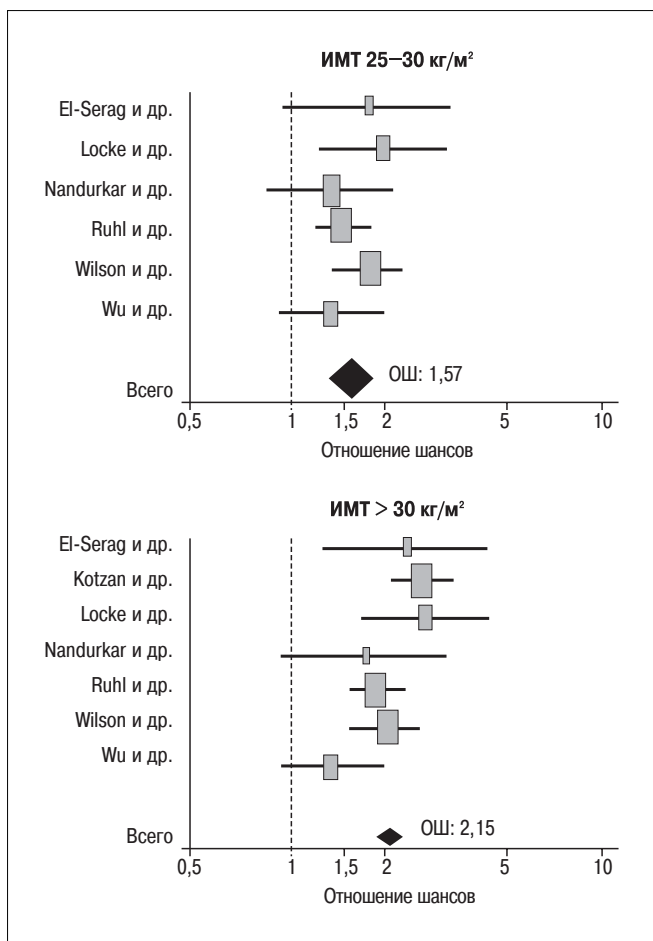
Женщины, как известно, чаще мужчин страдают ожирением, причиной чему может служить множество биологических, гормональных, экологических и культурных факторов. Такие периоды в жизни женщины, как беременность, лактация и менопауза, повышают риск развития ожирения. В психологическом отношении женщины с ожирением более болезненно реагируют на общественное мнение и чаще страдают депрессией, чем мужчины с избыточной массой тела [9]. Впервые гипотеза, что, возможно, именно для женщин с избыточной массой тела характерно

Таблица 3

Факторы риска эрозивной ГЭРБ  
(результаты многофакторного анализа данных исследования ProGERD [7])

Факторы риска	ОШ (95% ДИ)	p
Мужской пол	1,59 (1,38–1,83)	0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> :		
> 25–30	1,34 (1,16–1,54)	0,001
> 30–40	1,47 (1,23–1,76)	0,001
Злоупотребление алкоголем	1,29 (1,11–1,51)	0,001
Курение	1,16 (0,999–1,34)	0,052
Длительность ГЭРБ, годы:		
> 1–5	1,20 (1,04–1,39)	0,012
> 5	1,28 (1,09–1,50)	0,002

Примечание. ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал.



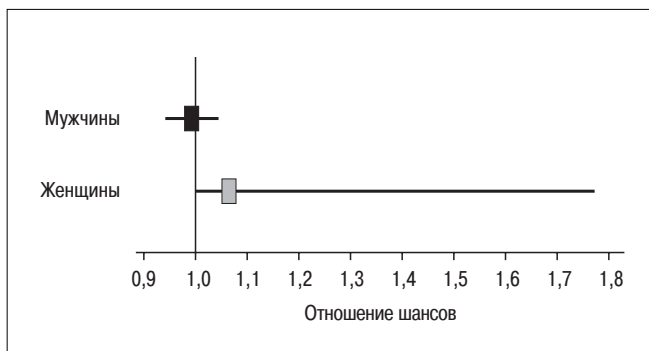
**Рисунок 1. Избыточная масса тела и ожирение как факторы риска развития ГЭРБ (данные мета-анализа [8])**

рен высокий риск развития ГЭРБ и осложненно-го течения этого заболевания, была подтверждена в небольшом клиническом исследовании L.Piretta и соавт. (рис. 2) [10]. Авторы, обследовав 196 больных ГЭРБ (верификация диагноза: из-

жога + эндоскопия + суточное мониторирование рН в пищеводе), доказали, что ИМТ как фактор риска развития ГЭРБ имеет большую значимость именно у женщин.

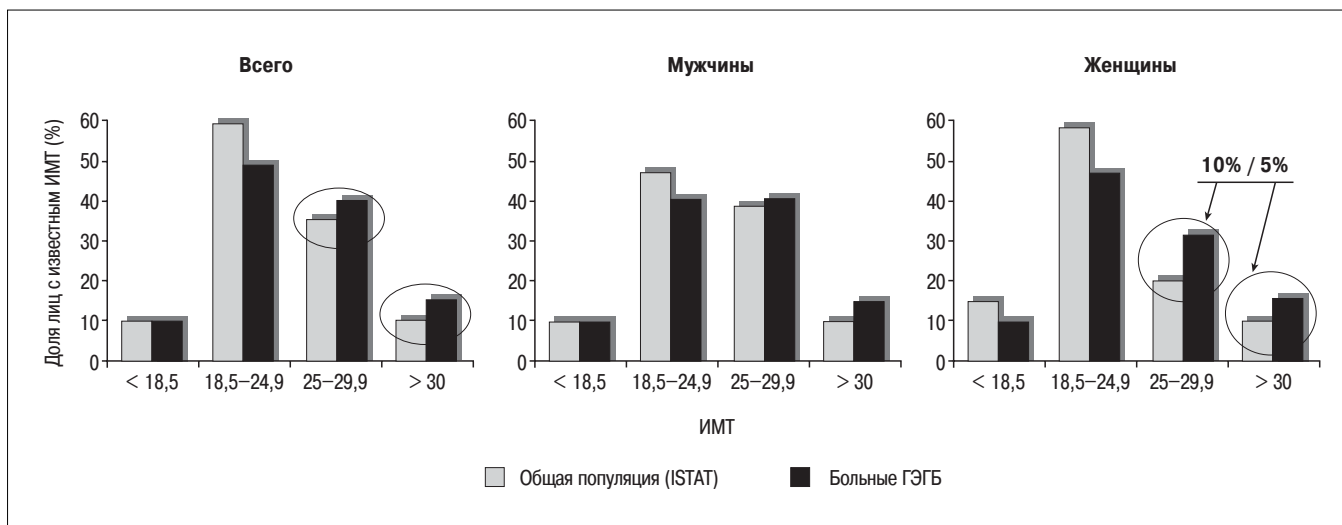
Показано, что риск развития ГЭРБ повышается у женщин до наступления менопаузы, если они имеют избыточную массу тела [11]. Это указывает на то, что причиной развития ГЭРБ у женщин может быть высокий уровень эстрогенных гормонов. В последние несколько десятилетий для женщин значимыми факторами риска развития ГЭРБ, как и для мужчин, стали курение и злоупотребление алкоголем, что связано со значительным увеличением с начала XX столетия доли курящих и злоупотребляющих алкоголем женщин [12].

Связь ИМТ и ГЭРБ у женщин была подтверждена и в результате многолетнего наблюдения (1986–2011 гг.), проведенного в Нидерландах. В проспективном исследовании, включав-



**Рисунок 3. Ожирение как фактор риск развития пищевода Барретта у женщин (по данным J.Steevens и соавт., 2011 [12])**

**Примечание.** \*  $p < 0,05$  – по сравнению с женщинами без ожирения.



**Рисунок 2. Частота случаев ГЭРБ среди лиц с разным индексом массы тела (по данным L.Piretta и соавт. [10])**

шем более 120 тыс. человек в возрасте 55–69 лет (на момент начала исследования), было доказано, что риск развития пищевода Барретта у женщин достоверно выше, чем у мужчин (рис. 3) [12].

Еще одним неблагоприятным фактором, способствующим развитию ГЭРБ и отягощающим его течение у женщин, является беременность. Наличие рефлюксной болезни у беременных представляет большую проблему, поскольку с увеличением сроков беременности растут и масса тела, и внутрибрюшное давление, провоцирующее гастроэзофагеальный рефлюкс. В целом частота изжоги в период беременности превышает 25% [13], а отношение шансов симптомов ГЭРБ в период беременности достигает 3,79 (95% ДИ 1,08–13,24) при условии их наличия в анамнезе.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГЭРБ является наиболее частой патологией пищевода. Женщины заболевают рефлюксной болезнью реже мужчин, у них реже встречаются и осложнения ГЭРБ. Риск появления или обострения ГЭРБ у женщин высок в период беременности. Ожирение у представительниц женского пола является неблагоприятным фактором, предрасполагающим к развитию ГЭРБ и пищевода Барретта.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Wong W.M., Risner-Adler S., Beeler J., et al. Noncardiac chest pain: the role of the cardiologist – a national survey. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39(10): 858–62.
2. Talley N.J., Locke III R.G., Saito Y.A. (Eds.) *GI Epidemiology*. Malden, Oxford, Carlton: Blackwell Publishing, 2007: 270.
3. Francis D.L., Katzka D.A. Achalasia: update on the disease and its treatment. *Gastroenterology* 2010; 139(2): 369–74.
4. Shahbaz Sarwar C.M., Luketich J.D., Landreneau R.J., Abbas G. Esophageal cancer: an update. *Int J Surg* 2010; 8(6): 417–22.
5. Kinoshita Y., Kawanami C., Kishi K., et al. H.pylori independent chronological change in gastric acid secretion in the Japanese. *Gut* 1997; 41(4): 452–8.
6. Kandulski A., Malfertheiner P. GERD in 2010: diagnosis, novel mechanisms of disease and promising agents. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8(2): 73–4.
7. Labenz J., Jaspersen D., Kulig M., et al. Risk factors for erosive esophagitis: a multivariate analysis based on the ProGERD study initiative. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(9): 1652–6.
8. Corley D.A., Kubo A. Body mass index and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(11): 2619–28.
9. Azarbad L., Gonder-Frederick L. Obesity in women. *Psychiatr Clin North Am* 2010; 33(2): 423–40.
10. Piretta L., Alghisi F., Anzini F., Corazziari E. Prevalence of overweightedness in patients with gastro-esophageal reflux. *World J Gastroenterol* 2007; 13(34): 4602–5.
11. Wu J.C., Mui L.M., Cheung C.M., et al. Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 2007; 132(3): 883–9.
12. Steevens J., Schouten L.J., Driessen A.L., et al. A prospective cohort study on overweight, smoking, alcohol consumption, and risk of Barrett's esophagus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20(2): 345–58.
13. Rey E., Rodriguez-Artalejo F., Herraiz M.A., et al. Gastroesophageal reflux symptoms during and after pregnancy: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(11): 2395–400.

# АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА В ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН

*В представленном обзоре освещены основные вопросы, касающиеся эффективности и безопасности применения ацетилсалициловой кислоты (АСК) в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с позиций доказательной медицины у женщин. Обозначены основные группы пациентов, которые нуждаются в назначении АСК с профилактической целью согласно современным клиническим рекомендациям. Рассматриваются вопросы баланса пользы и риска от применения АСК и способы повышения безопасности антиагрегантной терапии, в том числе за счет использования кишечнорастворимых форм АСК.*

**Ключевые слова:** женщины, дезагрегантная терапия, ацетилсалициловая кислота, кишечнорастворимая форма, профилактика, безопасность.

*The review discusses main questions of efficacy and safety of acetylsalicylic acid (ASA) in primary and secondary prophylaxis of cardiovascular diseases from the position of evidence-based medicine in women. Authors define main groups of patients who need prophylactic treatment with ASA according to the modern clinical recommendations. The risk-benefit balance and the ways of increase the safety of antiplatelet therapy (including intestine-soluble forms of ASA) are described.*

**Key words:** women, antiplatelet therapy, acetylsalicylic acid, intestine-soluble forms, prophylaxis, safety.

**С.Н.Толпыгина,  
С.Ю.Марцевич**

Государственный  
научно-исследова-  
тельский центр профи-  
лактической медици-  
ны, Москва

 **ДЛЯ  
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ**

**Толпыгина  
Светлана Николаевна,**  
к.м.н., в.н.с. отдела  
профилактической  
фармакотерапии ФГБУ  
ГНИЦ ПМ

**Адрес:** 101990 Москва,  
Петроверигский  
переулок, д. 10,  
**тел.:** (499) 627-03-99,  
**e-mail:** STolpygina@  
gnicpm.ru

**О**сновными причинами смерти как среди мужчин, так и женщин в экономически развитых странах остаются заболевания, связанные с атеротромбозом. Так, по данным ВОЗ, в 2000 г. доля смертей от сердечно-сосудистых (ССЗ) и цереброваскулярных заболеваний составила 52% в структуре причин общей смертности, превосходя онкологические (24%) и инфекционные заболевания (19%) [1].

Важную роль в патогенезе инфаркта миокарда (ИМ) и других патологических состояний, в основе которых лежит атеросклероз, играют нарушения свертываемости крови. Клинические проявления атеротромбоза зависят от локализации атеромы и реализуются в виде ишемической болезни сердца (ИБС), ишемической болезни мозга, периферического атеросклероза. Тромбоциты первыми реагируют на разрыв атеросклеротической бляшки и становятся основой артериального тромба [2, 3]. Именно тромбированные нестабильные бляшки являются главной причиной острых сосудистых катастроф. Характерной особенностью атеротромбоза являются его неуклонное прогрессирование и системность поражения. Лица, перенесшие атеротромботический эпизод, имеют повышенный риск развития повторного события в том же или другом сосудистом бассейне. Например, после первого перенесенного ИМ вероятность развития второго (включая внезапную смерть) увеличивается в 5–7 раз, а мозгового инсульта – в 3–4 раза. При ишемическом инсульте риск повторного инсульта увеличивается в 9 раз, а вероятность развития ИМ – в 2–3 раза [4].

Тесная взаимосвязь процессов атерогенеза и тромбообразования делает патогенетически оправданным проведение долговременной антиромботической терапии с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при любых проявлениях атеротромбоза. Ведущая роль в профилактике осложнений атеросклероза принадлежит препаратам, ингибирующим агрегацию тромбоцитов [5–7]. Наиболее часто используемым дезагрегантом является ацетилсалициловая кислота (АСК), механизм действия которой связан с угнетением циклооксигеназы (ЦОГ) основного фермента метаболизма арахидоновой кислоты, являющейся

предшественником простагландинов, играющих ведущую роль в патогенезе воспаления, боли, лихорадки, и тромбоксана  $A_2$ , вызывающего агрегацию тромбоцитов. Важной особенностью действия АСК является ее способность стабилизировать нестабильную атероматозную бляшку за счет подавления экспрессии генов, вовлеченных в активацию воспалительных процессов (посредством фактора некроза опухоли  $\alpha$  и интерлейкина- $1\beta$ ), а также снижения уровня С-реактивного белка [8], что немаловажно, поскольку воспаление увеличивает риск разрыва бляшки. Стабилизация атеросклеротической бляшки может происходить и вследствие антиоксидантного действия АСК, защищающего эндотелий сосудов от продуктов перекисного окисления – свободных радикалов [9]. Можно полагать, что все эти эффекты АСК также значимы для снижения риска ССО.

### Роль АСК во вторичной профилактике

Доказательная база применения АСК у лиц с ССЗ в настоящее время одна из самых больших. Так, по данным мета-анализа АТР (Antiplatelet Trialists' Collaboration), включившего более 50 исследований и 100 тысяч больных, применение АСК с целью вторичной профилактики снижает сердечно-сосудистую смертность на 15%, частоту несмертельных сосудистых осложнений – на 30% [10]. В мета-анализе Antithrombotic Trialists' Collaboration, в котором были проанализированы результаты 287 исследований, включивших более чем 200 тысяч пациентов высокого риска и изучавших антиагреганты как средства вторичной профилактики, было установлено, что назначение антиагрегантов снижает суммарный риск развития нефатального ИМ на 1/3, сосудистых событий и нефатального инсульта – приблизительно на 1/4, сосудистой смерти – на 1/6 [10]. Хотя лишь в семи из этих исследований изучалось действие антиагрегантов при неосложненной ИБС и в них участвовало всего 2920 больных, применение антиагрегантов значимо снизило риск возникновения ССО на 33%.

В исследовании PHS, в подгруппе больных стабильной стенокардией напряжения, применение АСК привело к значительному снижению риска острого ИМ [11]. В Шведском исследовании SAPAT (Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial) 2035 больных стабильной стенокардией в течение 15 месяцев получали АСК 75 мг или плацебо на фоне антиангинальной терапии. Суммарная частота ИМ и внезапной смерти в группе АСК

снизилась на 34%, частота других сосудистых событий и смертности – на 22–32% [12]. Исследование ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) с участием 17 187 больных с острым ИМ убедительно показало, что назначение АСК (160 мг) в острой фазе ИМ увеличивало выживаемость этих больных уже через месяц лечения [13]. Дальнейшее наблюдение за пациентами продемонстрировало сохранение достигнутого в первый месяц увеличения выживаемости и в последующие годы [14].

Наличие артериальной гипертензии (АГ) является дополнительным основанием в пользу назначения АСК с целью длительной вторичной профилактики ССО, т.к. по данным мета-анализа 142 клинических исследований, в которых изучалась эффективность вторичной профилактики у 100 тысяч пациентов, страдавших и не страдавших АГ, антитромбоцитарная терапия по сравнению с плацебо привела к снижению общей смертности, а также риска нефатального ИМ и инсульта и суммарного риска ССО. В подгруппе больных с АГ (29 исследований;  $n = 10\,600$ ) применение антитромбоцитарных препаратов сопровождалось еще более выраженным снижением риска основных сердечно-сосудистых исходов. Если у всех пациентов, включенных в мета-анализ, снижение абсолютного риска составило 2,4%, то у больных с повышенным АД – 4,1% [15].

В исследованиях по вторичной профилактике у пациентов, перенесших ИМ, инсульт или транзиторную ишемическую атаку, различий клинической эффективности АСК в зависимости от пола не выявлено. Так, по данным мета-анализа АТР, применение АСК у мужчин и женщин в равной мере уменьшало риск повторных коронарных осложнений – ИМ или смерти от ИБС (на 19 и 25%, соответственно;  $p = 0,6$ ) и риск инсульта (на 17 и 22%, соответственно;  $p = 0,7$ ) [10]. В настоящее время нет убедительных данных о различии в клинической эффективности АСК во вторичной профилактике в зависимости от пола, что отражено во всех действующих рекомендациях по лечению и профилактике ССЗ [16–19].

### Роль АСК в первичной профилактике

Поскольку эффект терапии антиагрегантами тем более очевиден, чем выше риск развития сосудистых осложнений, роль их в первичной профилактике менее ясна, чем при вторичной. Это объясняется как тем, что абсолютный риск осложнений у лиц без признаков ССЗ ниже и, соот-

ветственно, меньше вероятность получить пользу от антиагрегантов, так и достаточно высоким риском развития побочных эффектов из-за длительного применения этих препаратов, в первую очередь со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В ряде случаев коррекция основных факторов риска ССЗ (отказ от курения, нормализация содержания липидов крови, снижение уровня АД) оказывается достаточной у данных пациентов для снижения риска ССО, а польза от дополнительного приема АСК не велика.

Наиболее четко роль ацетилсалициловой кислоты в первичной профилактике определена результатами мета-анализа Antithrombotic Trialists' Collaboration, опубликованными в 2009 г. [20], включившего шесть исследований, в которых участвовало около 95 тысяч лиц с низким сердечно-сосудистым риском. Важно, что этот мета-анализ (в отличие от многих других) использовал индивидуальные данные пациентов. Дозы АСК колебались от 50 до 500 мг в сутки, а длительность применения — от 3,7 до 10 лет. Мета-анализ показал, что применение АСК значительно снижает риск возникновения серьезных сердечно-сосудистых событий (он составил 0,51% при применении АСК и 0,57% в отсутствие приема АСК,  $p < 0,0001$ ). Этот эффект обеспечивался за счет уменьшения риска возникновения нефатального ИМ, тогда как риск инсульта и смертность от сердечно-сосудистых причин при применении АСК не менялись. Вместе с тем применение АСК увеличивало риск развития кровотечений из ЖКТ и внутричерепных кровотечений (0,1% в год при применении АСК; 0,07% в год без применения АСК).

Недостаточное влияние на показатели смертности при применении АСК в первичной профилактике по данным предыдущих мета-анализов стало причиной проведения дополнительного анализа девяти контролируемых исследований, включавших 100 076 пациентов. Было показано, что прием АСК снизил общую смертность (относительный риск — 0,94 [95% доверительный интервал — ДИ 0,88–1,00]), частоту ИМ (0,83 [0,69–1,00]), ишемического инсульта (0,86 [0,75–0,98]), а также совокупную частоту ИМ, инсульта, сердечно-сосудистой смерти (0,88 [0,83–0,94]) [21].

У больных с сахарным диабетом (СД) без признаков ССЗ целесообразность профилактического применения АСК с целью первичной профилактики до конца не ясна. Исследование, проводившееся в Японии в течение четырех лет и

включившее 2539 таких больных (JPAD), не выявило значимого влияния АСК на вероятность возникновения ССО [22]. В исследовании POPADAD (1276 больных с СД 1-го или 2-го типа без ССЗ) также не было выявлено влияния АСК на вероятность смерти от ИБС или инсульта и вероятность ампутации конечностей [23].

Если данные о положительном влиянии АСК на клинические исходы ССЗ при вторичной профилактике были подтверждены в одинаковой степени для мужчин и женщин, то о результатах исследований по первичной профилактике этого сказать нельзя. До недавнего времени не было убедительных доказательств пользы от применения АСК при первичной профилактике у женщин. Возможно, это было обусловлено тем, что в большинстве исследований по первичной профилактике принимали участие преимущественно мужчины (Physicians Health Study, British Doctors Study, Trombosis Prevention Trial), и только в трех из них (НОТ — Optimal Treatment Study, PPP — Primary Prevention Project и WHS — Women's Health Study) участвовали женщины. Таким образом, эффективность лекарственных препаратов у женщин может быть недооценена.

Рассмотрим более подробно результаты исследований, оценивавших эффективность АСК при первичной профилактике у женщин:

- НОТ (1999): положительный эффект АСК отмечен только у мужчин [15];
- PPP (2001): эффективность АСК оказалась равноценна у мужчин и женщин (исследование было досрочно завершено) [24];
- Nurses Health Study: риск развития ИМ и коронарной смерти снизился на 25%, и не было влияния на риск развития ишемического инсульта;
- Women's Health Study: достоверное снижение риска ишемического инсульта при отсутствии влияния на частоту ИМ.

В крупном проспективном исследовании Nurses Health Study (NHS), в котором АСК назначали здоровым женщинам-медсестрам без предшествующего анамнеза ИБС, инсульта или онкологического заболевания в течение шести лет, участвовали 87 678 женщин в возрасте от 34 до 65 лет, которые принимали АСК в различных дозах [25]. Риск развития нефатального ИМ и коронарной смерти у женщин, регулярно принимавших от 1 до 6 таблеток АСК в неделю, достоверно снизился на 25%. Кроме того, наблюдали тенденцию к уменьшению риска смерти от сосудистых причин и числа основных сосудистых осложнений (на 11 и 15%, соответственно). Не бы-

ло отмечено эффекта АСК на частоту развития инсульта. Интересно отметить, что положительное влияние АСК не было выраженным у женщин моложе 50 лет: соотношение количества ИМ среди получавших и не получавших АСК составило 22 и 23 на 100 тысяч пациентов в год. В то же время в более старших возрастных группах эффективность АСК была существенно выше. Среди женщин от 50 до 54 лет частота ИМ у принимавших и не принимавших АСК составила 62 и 121, а в группе от 55 лет и выше – 112 и 165 на 100 тысяч пациентов в год соответственно. У курильщиц и больных с гиперхолестеринемией АСК была наиболее эффективна. К недостаткам данного исследования относится то, что на его результаты могли оказать влияние различные факторы, которые не были учтены при проспективном наблюдении.

Крупное рандомизированное исследование Women's Health Study (WHS) позволило по-новому оценить возможности первичной профилактики сосудистых событий у женщин [26]. Исследование включило 40 тысяч женщин в возрасте 45 лет и старше, которые получали 100 мг АСК через день или плацебо в течение 10 лет. Без факторов риска было 42% пациентов, по крайней мере один фактор риска – у 34%, 10-летний риск ИБС < 5% был определен у 84% наблюдаемых женщин. Отдельный анализ результатов первичной профилактики у женщин по данным этого исследования показал, что прием АСК приводит к достоверному снижению риска первого инсульта на 17% (в основном за счет ишемического – на 24%), транзиторных ишемических атак – на 22%. При этом не выявлено значимого увеличения числа геморрагических инсультов. Прием АСК не влиял на риск фатального и нефатального ИМ, а также на смерть от сердечно-сосудистых причин в целом по группе получавших АСК. Однако, как и в NHS, эффективность АСК была существенно выше в старшей возрастной группе. Так, статистически значимое снижение риска развития сердечно-сосудистых событий было отмечено у женщин в возрасте > 65 лет: в целом ССС – на 26%, ишемического инсульта – на 30%, ИМ – на 34% [26]. Необходимо отметить, что подгруппа лиц старше 65 лет составляла около 10% от принявших участие в исследовании женщин ( $n = 4097$ ), но на ее долю приходилось не менее трети всех сосудистых событий. Учитывая то, что большинство женщин в WHS были достаточно молодого возраста с низким риском развития ИМ, можно

предполагать, что именно с этим связано отсутствие значимого снижения данного показателя в отличие от исследования NHS. Назначение АСК у женщин старше 65 лет позволило избежать развития 44 ИМ, инсультов и случаев смерти от сердечно-сосудистых причин ( $p = 0,008$ ), но в то же время на 16% возростал риск тяжелых желудочно-кишечных кровотечений (4,6 и 3,8%, соответственно), потребовавших гемотрансфузии. Эти данные еще раз подчеркивают необходимость тщательного анализа пользы и риска при применении АСК с целью первичной профилактики ССЗ.

Эффективность АСК в первичной профилактике сердечно-сосудистых событий была проанализирована в мета-анализе контролируемых исследований: всего обнаружено шесть таких испытаний ( $n = 95\,456$ ; 54% женщин), из которых в три исследования вошли только мужчины, в одно – только женщины и в два – лица обоих полов [30]. Средний срок наблюдения составил 6,4 года. Дозы АСК варьировали от 100 до 500 мг в сутки. В каждом исследовании отмечено снижение сердечно-сосудистого риска у участниц, принимавших АСК.

Обобщенные результаты показали статистически значимое 12% снижение риска развития комбинированной конечной точки у женщин (отношение шансов [ОШ] 0,88; 95% ДИ 0,79–0,99;  $p = 0,03$ ). Основная польза была получена за счет 17% снижения риска инсульта (ОШ 0,83; 95% ДИ 0,70–0,97;  $p = 0,02$ ), причем исключительно ишемического (ОШ 0,76;  $p = 0,008$ ), но не геморрагического генеза (ОШ 1,07;  $p = 0,89$ ). В то же время эффекта АСК в уменьшении частоты ИМ, сердечно-сосудистой и общей смертности не отмечено (соответственно ОШ 1,01;  $p = 0,95$ ; ОШ 0,90;  $p = 0,56$  и ОШ 0,94;  $p = 0,62$ ). Среди мужчин терапия АСК привела к 14% снижению риска комбинированной конечной точки (ОШ 0,86; 95% ДИ 0,78–0,94;  $p = 0,01$ ). Основная польза в группе АСК была получена за счет первичной профилактики ИМ (ОШ 0,68; 95% ДИ 0,54–0,86;  $p = 0,001$ ) при отсутствии влияния на частоту любого инсульта (ОШ 1,13;  $p = 0,14$ ), сердечно-сосудистую (ОШ 0,99;  $p = 0,87$ ) и общую смертность (ОШ 0,93;  $p = 0,15$ ). Тем не менее при использовании АСК у мужчин отмечено увеличение риска геморрагического инсульта (ОШ 1,69; 95% ДИ 1,04–2,73;  $p = 0,03$ ). Как у женщин, так и у мужчин терапия АСК сопровождалась повышенным риском кровотечений, в основном желудочно-кишечных.

Таким образом, результаты мета-анализа показали, что первичная профилактика АСК в течение в среднем 6,5 лет приводит к небольшому снижению частоты основных сердечно-сосудистых событий. При этом основная польза у женщин получена за счет уменьшения частоты инсульта, а у мужчин — за счет снижения риска ИМ. Различия в снижении риска ИМ и инсульта на фоне приема АСК между женщинами и мужчинами статистически значимы ( $p < 0,01$  и  $0,05$  соответственно). Эти результаты согласуются с данными эпидемиологических исследований, в которых установлено, что соотношение перенесенных инсультов к ИМ у женщин выше, чем у мужчин. В среднем развитие первого ИМ у женщин происходит на 10 лет позже, чем у мужчин. Инсульт — одна из основных причин смерти и приобретенной нетрудоспособности в большинстве развитых стран, что также связано с увеличением в них средней продолжительности жизни. Высокий уровень заболеваемости и смертности от инсульта является актуальной проблемой первичной профилактики данного состояния, особенно у женщин. Значимость исследования WHS заключается именно в том, что впервые при первичной профилактике ССЗ был продемонстрирован положительный клинический эффект АСК в снижении риска развития инсульта у женщин.

### Когда назначать препараты АСК женщинам с целью кардиоваскулярной профилактики?

Рекомендации Европейского общества кардиологов по профилактике кардиоваскулярных заболеваний 2007 года и Рекомендации ВНОК по кардиоваскулярной профилактике не делают различий в тактике антиагрегантной терапии у женщин и мужчин [31, 32].

- Назначение АСК показано лицам с установленными ССЗ и без них, но с суммарным риском по шкале SCORE  $> 10\%$  (класс рекомендаций I; уровень доказательности A).

Согласно обновленным рекомендациям Американского общества кардиологов по профилактике кардиоваскулярных заболеваний у женщин 2011 года:

- АСК у женщин с высоким риском ССО
  - АСК в дозе 75–325 мг/сутки показана женщинам с установленными ССЗ при отсутствии противопоказаний (класс рекомендаций I; уровень доказательности A);
  - АСК в дозе 75–325 мг/сутки показана женщинам с СД при отсутствии противопоказа-

ний (класс рекомендаций IIa; уровень доказательности B);

- при наличии противопоказаний к приему или непереносимости АСК может применяться клопидогрель (класс рекомендаций I; уровень доказательности B).
- АСК у женщин со средним и низким риском ССО
  - АСК может быть полезна в низких дозах у пациенток в возрасте  $\geq 65$  лет с адекватным контролем АД (с поддержанием уровня диастолического артериального давления  $< 85$  мм рт. ст.), у которых польза профилактики ИМ и инсульта превышает возможный риск кровотечений (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B);
  - назначение АСК в *низких дозах* может обсуждаться у пациенток моложе 65 лет для профилактики ишемического инсульта (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности B).
- АСК у женщин с фибрилляцией предсердий
  - АСК в дозе 75–325 мг/сут может использоваться у женщин с постоянной или пароксизмальной формой фибрилляции предсердий при наличии противопоказаний к приему варфарина или низком риске инсульта ( $< 1\%$  или величина риска по шкале CHADS2  $< 2$  баллов) (класс рекомендаций I; уровень доказательности A).
- АСК у женщин в возрасте  $< 65$  лет
  - не рекомендуется рутинное использование АСК у здоровых женщин в возрасте до 65 лет с целью первичной профилактики ИМ (класс рекомендаций III, уровень доказательности B).

В рекомендациях Американской комиссии по разработке превентивных мероприятий (U.S. Preventive Services Task Force, USPSTF, пересмотр 2009 г.) для первичной профилактики рекомендуется назначать АСК:

- женщинам в возрасте от 55 до 79 лет для снижения риска ишемического инсульта, поскольку в этом возрасте польза от АСК превышает риск осложнений (увеличение частоты развития желудочно-кишечных кровотечений) (рекомендация класса A);

- не рекомендуется использование АСК для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин моложе 55 лет (рекомендация класса D);

- в рекомендациях USPSTF указано, что имеющихся доказательств пока недостаточно для активного назначения АСК в первичной профилак-



тике у лиц в возрасте 80 лет и старше (мужчин и женщин) [33].

**Американская диабетическая ассоциация дает следующие рекомендации по профилактическому назначению АСК у больных СД [34]:**

- **применение АСК в низких дозах (75–162 мг/сутки) с целью профилактики целесообразно у взрослых пациентов с СД без сосудистых заболеваний в анамнезе при повышенном риске ССЗ (10-летний риск > 10%) и при отсутствии повышенного риска кровотечений** (желудочно-кишечные кровотечения, язвенная болезнь желудка в анамнезе или одновременный прием препаратов, повышающих риск кровотечений [нестероидные противовоспалительные средства или варфарин]). К пациентам с повышенным риском ССЗ относятся большинство мужчин старше 50 лет и женщин старше 60 лет, имеющих один или более из следующих дополнительных существенных факторов риска: курение, АГ, дислипидемия, ССЗ в семейном анамнезе, альбуминурия (класс рекомендаций ACCF/АНА IIa, уровень доказательств – В; уровень доказательств ADA – С);

- **АСК не следует рекомендовать для профилактики у взрослых с СД и низким риском ССЗ** (женщины до 60 лет без серьезных дополнительных факторов риска ССЗ; с 10-летним риском менее 5%), поскольку потенциальные неблагоприятные последствия кровотечения нивелируют возможную пользу (класс рекомендаций ACCF/АНА III, уровень доказательств – С);

- **до получения новых результатов исследований применение АСК в низких дозах (75–162 мг/сут) в качестве профилактики может быть рассмотрено для пациентов с СД и промежуточным риском ССЗ** (у молодых пациентов с одним или более факторов риска, у пожилых пациентов без каких-либо факторов риска или у пациентов с 10-летним риском ССЗ, равным 5–10%) (класс рекомендаций ACCF/АНА IIb, уровень доказательств – С);

- **лечение АСК не должно быть рекомендовано лицам моложе 21 года** из-за увеличения риска синдрома Рейно. Польза лечения АСК у пациентов моложе 30 лет не исследована.

### **Выбор дозы АСК**

Эффективность АСК при лечении и профилактике ССЗ изучена для широкого диапазона доз – от 30–50 до 1500 мг/сут [36], однако согласно современным клиническим рекомендациям с целью повышения безопасности лечения АСК назначают в малых дозах. Минимальной эффективной при ССЗ считается доза АСК 75 мг/сут.

Установлено, что увеличение дозы АСК не приводит к существенному повышению эффективности лечения [37]. В рекомендациях ВНОК от 2010 г. по кардиоваскулярной профилактике оптимальной для длительного применения у пациентов со стабильной ИБС и стенокардией (вторичная профилактика) признана доза АСК 75–150 мг/сут [32].

### **Безопасность терапии АСК**

Снижение риска ССО на фоне терапии антиагрегантами достигается ценой одновременного повышения риска побочных явлений, в первую очередь со стороны ЖКТ. По данным многоцентровых контролируемых исследований, тяжелые поражения верхних отделов ЖКТ при приеме АСК встречаются относительно редко и связаны, прежде всего, с дозой препарата. Согласно результатам анализа целого ряда рандомизированных, плацебоконтролируемых исследований частота больших желудочно-кишечных кровотечений составила у принимавших низкие (30–81 мг/сут) дозы АСК – < 1%, средние (100–200 мг/сут) – 1,56, высокие (283–1300 мг/сут) – > 5% [38]. Частота же развития диспепсических явлений (дискомфорт в эпигастрии, тошнота, рвота, изжога) варьирует от 5,2 до 40% [39], в 5–10% случаев эти побочные эффекты были причиной отмены препарата [40]. Поскольку ulcerогенный эффект АСК усиливается при увеличении дозы препарата, ее надо назначать в минимальных эффективных дозах, обладающих доказанным влиянием на агрегацию тромбоцитов.

Наибольшую опасность представляют церебральные (геморрагический инсульт или внутричерепные кровоизлияния) кровотечения, однако данные осложнения достаточно редки. По результатам мета-анализа (2002 г.), назначение антиагрегантов сопровождалось увеличением числа больших кровотечений в 1,6 раза. При этом геморрагических инсультов было больше на 22%, тем не менее их абсолютное количество в каждом исследовании не превышало 1 на 1000 пациентов в год. Важно отметить, что прием антитромбоцитарных препаратов привел к снижению риска ишемического инсульта на 30%, а общего количества инсультов – на 22% [10].

Кровотечения, как правило, возникают у больных, в анамнезе у которых регистрировались язвенные кровотечения или другие осложнения язвенной болезни желудка. Кроме того, факторами риска кровотечения являются пожилой возраст, применение антикоагулянтов, кортикостероидов, НПВП, а также инфицирование *H. pylori*.

Современные клинические рекомендации считают обязательной задачей практического врача оценку соотношения между пользой и риском от назначения терапии антиагрегантами [40]. Всем больным с наличием язвенного анамнеза и особенно с наличием язвенных кровотечений в анамнезе необходимо проводить тест на наличие *H. pylori*. В тех случаях, когда он дает положительный результат, необходима терапия, направленная на эрадикацию. Считается, что после эрадикации *H. pylori* частота кровотечений на фоне терапии антиагрегантами у больных с язвенным анамнезом не отличается от таковой у больных без язвенного анамнеза.

Эффективны в предотвращении развития язв, вызванных антиагрегантами, препараты из группы ингибиторов протонной помпы (ИПП) [41]. Современные клинические рекомендации у всех больных с язвенным анамнезом, а также у больных, имеющих более одного фактора риска кровотечения (к таким факторам относят возраст старше 60 лет, одновременное назначение кортикостероидов, клинические признаки диспепсии), настаивают на одновременном назначении с антиагрегантами именно ИПП [42]. Замена АСК на клопидогрел у больных с анамнезом желудочно-кишечных кровотечений оказалась менее эффективной и приводила к большему количеству повторных кровотечений, чем продолжение терапии АСК в комбинации с ИПП [43].

Хотя на сегодняшний день и нет прямых доказательств менее выраженного влияния на риск развития кровотечений из ЖКТ кишечнорастворимых или буферных лекарственных форм АСК, полученных в результате рандомизированных клинических исследований [44], ряд небольших исследований показал, что они могут быть более безопасным [45]. Таблетки АСК, выпускаемые в кишечнорастворимой форме, покрыты оболочкой, в состав которой входят компоненты (целлюлоза, силикон и др.), позволяющие препарату растворяться в щелочной среде 12-перстной кишки, минуя желудок, что устраняет местный повреждающий эффект АСК на слизистую оболочку желудка и улучшает переносимость лечения больными [46]. Безопасность и переносимость кишечнорастворимой формы АСК изучались в двухлетнем, многоцентровом, проспективном исследовании [47, 48], в которое были включены 1156 пациентов, получавших кишечнорастворимую форму АСК, и 1570 пациентов, принимавших обычные таблетки АСК и переведенные в дальнейшем на прием кишечнораство-

римой формы препарата. Результаты исследования свидетельствовали о снижении частоты развития нежелательных явлений после замены обычной таблетки АСК на кишечнорастворимую форму АСК: доля больных, предъявляющих жалобы на изжогу, достоверно уменьшились с 37,5% до 19,1% после трех месяцев приема кишечнорастворимой формы АСК и до 10,5% после двух лет терапии. При этом, если в начале исследования у 3,3% пациентов имелась изжога тяжелой формы и у 13,7% – среднетяжелой, то к концу исследования таковые ее формы отсутствовали. При приеме кишечнорастворимой формы АСК сократилась распространенность чувства переполнения и наличия болей в желудке с 42% и 42,1% до 23,5% и 18,7% через три месяца терапии и до 17,9% и 18,7% после двух лет лечения.

Таким образом, было установлено, что при длительном (двухгодичном) применении АСК более хорошая переносимость была у кишечнорастворимой формы препарата по сравнению с обычной формой АСК. В России доступен дженерический препарат АСК – Тромбопол® («Польфарма», Польша), выпускаемый в кишечнорастворимой форме в дозах 75 и 150 мг, показавший терапевтическую эквивалентность в сравнительном перекрестном исследовании с оригинальным препаратом Аспирин Кардио (Bayer, Германия) [49]. На данный момент Тромбопол® – это единственный монокомпонентный препарат АСК, выпускающийся в рекомендованных дозах.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение АСК с целью первичной и вторичной профилактики согласно принципам доказательной медицины, в рекомендуемых дозах, с учетом баланса потенциальной пользы и риска, способно снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений у женщин.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Global strategy for prevention and control of non-communicable disease. WHO (Geneva) 2008.
2. Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование АТР – Angina Treatment Pattern). Кардиология 2003; 5: 9–15.
3. Комаров А.Л., Панченко Е.Л. Значение антитромботической терапии для профилактики атеросклероза. РМЖ 2003; 11(19): 1102–6.

4. Панченко Е.П., Беленков Ю.Н. Характеристика и исходы атеротромбоза у амбулаторных больных в Российской Федерации (по материалам Международного регистра REACH). *Кардиология* 2008; 2: 17–24.
5. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Национальные клинические рекомендации. Сборник под ред. Р.Г. Оганова. М., 2011.
6. Harrington R., et al. Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(Suppl. 3): 513–48.
7. Tran H., Anand S. Oral antiplatelet therapy in cerebrovascular disease, coronary artery disease, and peripheral arterial disease. *JAMA* 2004, 292(15): 1867–74.
8. Cleland J.G.F. Aspirin. In: D.L.Mann. Heart failure. Elsevier Inc., 2004; 660–9.
9. Grosser N., Scherder H. Aspirin protects endothelial cells from oxidant damage via the nitric oxide-cGMP pathway. *Arterios Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 13458.
10. McConnel H. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002; 324: 71–86.
11. Ridker P.M., Manson J.E., Gaziano J.M., et al. Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1991;114(10): 835–9.
12. Juul-Moller S., Edvardsson N., Jahnmatz B., et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet* 1992; 340(8833): 1421–5.
13. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349–60.
14. Baigent C., Collins R., Appleby P., et al. ISIS-2 Collaborative Group. ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomised comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither. *BMJ* 1998; 316(7141): 1337–43.
15. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G., et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1988; 351(9118): 1762–6.
16. Messerli F.H., Mancia G., Conti C.R., et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 2902–3.
17. Bassand J.P., Hamm C.W., Ardissino D., et al. Guidelines for the diagnostic and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28(13): 1598–660.
18. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH). *J Hypertens* 2007; 25(6): 1105–87.
19. Peragallo-Dittko V. Treatment guidelines: management of patients with type 2 diabetes. Recommendations for aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(Suppl. 1): 72–3.
20. Baigent C., Blackwell L., Collins R., et al. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373(9678): 1849–60.
21. Raju N., Sobieraj-Teague M., Hirsh J., et al. Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Med* 2011; 124(7): 621–9.
22. Okada S., Morimoto T., Ogawa H., et al. Differential effect of low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in diabetes management: a subanalysis of the JPAD trial. *Diabetes Care* 2011; 34(6): 1277–83.
23. Belch J., MacCuish A., Campbell I., et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008; 337: 1840.
24. de Gaetano B.G. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice (Collaborative Group of the Primary Prevention Project). *Lancet* 2001; 357: 89–95.
25. Manson J.E., Stampfer M.J., Colditz G.A., et al. A prospective study of aspirin use and primary prevention of cardiovascular disease in women. *JAMA* 1991; 266: 521–7.
26. Ridker P., Cook N., Min Lee L., et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352.
27. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med* 1989; 321: 129–35.
28. Peto R., Gray R., Collins R., et al. Randomized trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J* 1988; 296: 313–6.
29. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart dis-

- ease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet* 1998; 351: 233–41.
30. Berger J.S., Roncagliani M.C., Avanzini F., et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men. A sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 306–13.
  31. Graham I., Atar D., Borch-Johnsen R., et al. European Atherosclerosis Society (EAS). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Fourth Joint Task Force of European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14 (Suppl. 2): 1–113.
  32. Национальные клинические рекомендации по сердечно-сосудистой профилактике. Сборник под ред. Р.Г. Оганова. М.: Силиця-Полиграф, 2011; 568: 96.
  33. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women – 2011 Update: A Guideline from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 1243–62.
  34. Pignone M., Alberts M.J., Colwell J.A., et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes. *Circulation* 2010; 121: 55(25): 2878–86.
  35. Calonge N., Petitti D.B., DeWitt T.G., et al. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2009; 150: 396–404.
  36. Patrono C., Baigent C., Hirsh J., Roth G. Antiplatelet drugs. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 199–233.
  37. Patrono C., Collier B., FitzGerald G.A., et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. The 7th ACCP Conference of Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 234–64.
  38. Taylor D.W., Barnett H.J., Haynes R.B., et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: randomized controlled trial. ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators. *Lancet* 1999; 353: 2179–84.
  39. Lanza F.L., A guideline for the treatment and prevention of NSAID – induced ulcer. Members of the AdHoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(11): 2037–46.
  40. Scheiman J.M. Strategies to reduce the GI risks of antiplatelet therapy. *Rev Cardiovasc Med* 2005; 6 (Suppl. 4): 23–31.
  41. Abraham N.S., Hlatky M.A., Antman E.M., et al. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation* 2010; 122(24): 2619–33.
  42. Bhatt D.L., Scheiman J., Abraham N.S., et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2008; 118(18): 1894–909.
  43. Chan F.K., Ching J., et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding *N Engl J Med* 2005; 352: 238–44.
  44. Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Рекомендации ВНОК, 2011. РФК (Приложение) 2011; 7(5).
  45. Edgar B., Bogentoft C., Lagerstrom P.O. Comparison of two enteric-coated acetylsalicylic acid preparations by monitoring steady-state levels of salicylic acid and its metabolites in plasma and urine. *Biopharm Drug Dispos* 1984; 5(3): 251–60.
  46. Kelly J.P., Kaufman D.W., Jurgelon J.M., et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet* 1996; 348: 1413–141.
  47. Dietz R., Rauch B., Leitlinie zur diagnose und behandlung der chronischen koronaren herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK). *Z Kardiol* 2003; 92: 501–21.
  48. Kubler W., Darius H., Primere Prevention der koronaren herzerkrankung mit aspirin. *Z Kardiol* 2005; 93: 66–73.
  49. Марцевич С.Ю., Толпыгина С.Н., Бойченко Е.С. и др. Сравнительное изучение дезагрегантной эффективности оригинального и воспроизведенного препарата ацетилсалициловой кислоты в кишечнорастворимой форме у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Простое слепое перекрестное рандомизированное контролируемое исследование (ИКАР). РФК 2010; 6(6): 800–6.

## К ВОПРОСУ О ВЫБОРЕ ПРОТЕЗА КЛАПАНА У ПАЦИЕНТОК ДЕТОРОДНОГО ВОЗРАСТА С ПРИОБРЕТЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

*Обзор посвящен проблеме выбора протеза клапана сердца для женщин фертильного возраста с приобретенными пороками сердца. Существующие механические протезы требуют постоянного применения непрямых антикоагулянтов, обладающих эмбриотоксичностью, что неприемлемо для женщин, планирующих беременность. Биологические протезы, несмотря на ограниченную долговечность функционирования, являются наиболее предпочтительными для использования у женщин этой группы. В статье проиллюстрировано применение эпоксиобработанного биопротеза «КемКор», созданного в Кемеровском кардиологическом центре, в митральной позиции у молодой пациентки с инфекционным эндокардитом.*

**Ключевые слова:** женщины, биопротез, беременность, роды.

*The review deals with the problem of the prosthetic heart valves selection in fertile women with acquired heart defects. Existing mechanical valves require permanent indirect anticoagulants administration associated with fetal toxicity, which is unacceptable for women planning pregnancy. Tissue prostheses, despite their limited durability, are the most preferred for in women of this group. This article provides an overview of epoxy treated mitral valve prosthesis «KemKor», produced by Kemerovo Cardiological Center in a young patient with infectious endocarditis.*

**Key words:** fertile women, tissue valve, pregnancy, childbirth.

**Н.В.Рутковская,  
Ю.Ю.Савостьянова,  
Ю.Н.Одаренко,  
А.Н.Стасев,  
И.Н.Сизова,  
Л.С.Барбараш**

НИИ комплексных  
проблем сердечно-  
сосудистых  
заболеваний СО  
РАМН, Кемерово

 **ДЛЯ  
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ**

**Рутковская  
Наталья Витальевна,**  
к.м.н., ст.н.с.  
лаборатории  
кардиоваскулярного  
биопротезирования НИИ  
КПССЗ СО РАМН  
**Адрес:** 650002 Кемерово,  
Сосновый бульвар, 6,  
**тел.:** (913) 300-20-03,  
**e-mail:** wenys@mail.ru

**В** настоящее время в России среди пациентов кардиохирургических клиник по-прежнему высока доля лиц молодого возраста с приобретенными пороками сердца (ППС). При этом в структуре пороков преобладают инфекционные и ревматические поражения клапанного аппарата сердца в отличие от европейских клиник, где выше процент дегенеративных поражений и, соответственно, старше возраст оперируемых пациентов [1].

Возможность использования протезов сердечных клапанов в хирургии ППС позволила существенно увеличить продолжительность и улучшить качество жизни пациентов. В процессе эволюции искусственных клапанов сердца (ИКС) сформировались два принципиальных типа клапанных заменителей: механические и биологические. При этом одним из наиболее сложных вопросов, ежедневно решаемых кардиохирургом, является вопрос о выборе протеза клапана сердца для больного с учетом конкретной клинической ситуации, индивидуальных характеристик пациента и особенностей имплантируемого устройства.

В ряде зарубежных клиник проблема выбора протеза для пациентов с ППС считается решенной (рекомендации АСС/АНА 2006, ESC 2007 по типу выбора протеза для разных категорий пациентов) [2–4]. Для нашей страны подобных рекомендаций не разработано, поэтому российские кардиохирурги в вопросах выбора протеза придерживаются мнения американских и европейских коллег, что не всегда приемлемо, учитывая различия как в этиологии ППС, так и в возрасте оперируемых пациентов.

Наиболее сложной категорией пациентов в плане выбора типа имплантируемого протеза являются молодые женщины, планирующие в дальнейшем беременность. В данном случае использование механических протезов, подразумевающее пожизненную терапию непрямыми антикоагулянтами (варфарином, фенилином), не оправдано в силу известного тератогенного действия препаратов [5–7]. Кроме того, отсутствуют

безопасные (в плане развития тромбозов и кровотечений) схемы назначения прямых антикоагулянтов (гепарина) и адекватные методы контроля их эффективности. Учитывая этот факт, наиболее предпочтительным для данной категории пациенток является выбор биологического протеза [1, 7].

Однако использование биологических протезов в силу ограниченного срока их функционирования подразумевает проведение повторных операций. Так, если долговечность механических клапанов составляет в среднем 20–30 лет, что делает их более привлекательными для использования у молодых пациентов, то средний срок функционирования биологических клапанов сердца обычно не превышает 8–15 лет в зависимости от возраста пациента, модели протеза и позиции имплантации [1, 8–10]. Первое сообщение об успешном вынашивании беременности и благополучных родах у женщины с искусственным митральным клапаном Starr-Edwards было опубликовано в 1966 г. [11].

Варфариновая эмбриопатия впервые описана J.G. Hall в 1965 г. [12]. Данный синдром характеризуется гипоплазией носовых костей плода и точечной изъеденностью костных эпифизов. Менее распространенные синдромы, включая поражения нервной системы и глаз, возникают вследствие приема варфарина во II и III триместрах беременности. Кроме того, у плода неизбежно происходит передозировка варфарина, так как его печень вырабатывает слишком мало зависимых от витамина К факторов свертывания, а молекулы материнских прокоагулянтов в силу своей большой величины не могут преодолеть плацентарный барьер. Риск для плода зависит от дозы препарата, а потребность матери в препарате сильно варьирует, но не принимается в расчет при оценке риска варфаринотерапии для плода.

Опубликованы результаты 30-летнего наблюдения за беременными женщинами Дании с ИКС, подтверждающие случаи развития осложнений, связанных с антикоагулянтной терапией, как для плода, так и для матери [13]. Однако сведений относительно эффективности и безопасности использования антикоагулянтов во время беременности у пациенток с протезированными клапанами крайне недостаточно. В связи с этим современные рекомендации к использованию данной группы препаратов у беременных базируются в основном на информации из историй болезни пациенток, наблюдении за течением бере-

менности и экстраполяции результатов, полученных у небеременных пациенток, на группу беременных. Истинную частоту варфарин-индуцированных эмбриопатий установить сложно. По мнению некоторых авторов, она колеблется от менее 5 до более 67% [14], в то время как другие исследователи приводят цифры от 4 до 10% [15].

Авторами ряда исследований высказывается предположение о безопасности терапии нефракционированным гепарином. Этот препарат не проникает через плацентарный барьер, поэтому считается идеальным средством, не влияющим на плод, но его надежность и эффективность так и не были убедительно доказаны [16, 17]. При этом гепаринотерапия весьма обременительна для пациентки: требуется жесткий контроль эффективности лечения с регулярным определением активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ). Показатель АЧТВ измеряется ежедневно в середине шестичасового промежутка между инъекциями гепарина. Кроме того, необходимо частое проведение общего анализа крови, т.к. возможна тромбоцитопения, парадоксальным образом предрасполагающая к тромбоэмболиям из-за повышения склонности тромбоцитов к агрегации во время беременности [17].

При длительном применении гепарин вызывает остеопению. Это осложнение чаще всего наблюдали именно у беременных женщин, вероятно, из-за физиологического повышения обмена кальция. Также к достаточно частым осложнениям терапии гепарином относят уртикарную сыпь, бронхоспазм и анафилаксию [18]. Для того, чтобы избежать болезненных подкожных инъекций и образования неизбежных подкожных гематом, были предложены методики длительного внутривенного введения гепарина через установленный в вене катетер, но такой катетер является входными воротами для инфекции. Тем не менее, правильное назначение и проведение внутривенной терапии гепарином с шестой по двенадцатую недели беременности при тщательном мониторинге АЧТВ считается относительно безопасным [19].

Учитывая приведенные выше факты, принято считать, что биологические протезы являются наиболее предпочтительными для использования у женщин фертильного возраста, планирующих в будущем деторождение [4]. Главное преимущество биологических клапанов перед механическими заключается в том, что они обеспечи-

вают лучшее качество жизни преимущественно за счет возможного отказа от использования антикоагулянтов (при условии сохранения у пациентов синусового ритма в послеоперационном периоде) и большей устойчивости к инфекции. В то же время они сравнительно недолговечны [20–22]. Риск дисфункций протеза коррелирует с возрастом и существенно чаще развивается у молодых пациентов. Именно этот фактор зачастую и определяет выбор типа имплантируемого протеза. Так, в США и Европе, где существенно выше средняя продолжительность жизни, в клапанной хирургии доля биологических протезов составляет около 40% [1]. Их преимущественно используют у больных пожилого возраста, где в основе порока лежат дегенеративные процессы или ишемическая болезнь сердца (ИБС). В то же время в России и развивающихся странах чаще оперируют больных с ревматическими пороками сердца более молодого возраста, характеризующихся высоким риском развития дисфункции протеза, поэтому доля биологических протезов у данной категории пациентов не превышает 7–10%.

Таким образом, существенным преимуществом биопротезов клапанов сердца является возможность отказа от использования антикоагулянтов у основной массы пациентов, а немаловажным их недостатком – высокий риск развития дисфункций в отдаленном послеоперационном периоде. К специфическим осложнениям, лимитирующим срок службы биопротезов и являющимся причиной реопераций во второй декаде их функционирования, относят первичную тканевую дегенерацию, связанную в подавляющем большинстве случаев с кальцификацией ксеноткани, и протезный инфекционный эндокардит. Если развитие протезного эндокардита, как правило, является следствием несоблюдения профилактических рекомендаций, то первичная тканевая дегенерация представляет собой самостоятельную проблему, связанную, прежде всего, с недостаточно изученными трансформациями биологического материала в процессе изготовления и функционирования протеза в организме реципиента.

Несмотря на то, что проблема кальцификации существует с момента создания самых первых моделей биопротезов, патогенетические механизмы минерализации ксеноткани до настоящего времени детально не исследованы. На сегодняшний день в мире накоплен огромный клинический опыт использования биологических

клапанов сердца: создано множество моделей клапанов из различных видов тканей, разработаны различные способы консервации и антикальциевой обработки, имплантированы сотни тысяч биопротезов, сформировалась определенная тактика ведения больных в ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах, однако проблема развития дисфункций биологических клапанов сердца по-прежнему далека от разрешения, а единство взглядов исследователей по различным аспектам данной проблемы до настоящего времени отсутствует [7, 23, 24].

Вместе с тем если дисфункция механического клапана развивается молниеносно и, как правило, носит фатальный характер, то дисфункция биопротеза прогрессирует иногда годами, что позволяет выполнить повторную операцию в плановом порядке [22].

В настоящее время в ряде российских клиник применяются биопротезы нового поколения, консервированные диэпоксидным соединением. Российский опыт в этой сфере уникален, так как ни в одной из стран мира эпоксиобработанные ксеноклапаны до сих пор не используются, а все мировое медицинское сообщество продолжает обрабатывать биоматериалы глутаровым альдегидом. Необходимость разработки нового способа консервации в свое время была постулирована предположением о решающем влиянии на судьбу имплантированного биопротеза (в том числе и на устойчивость к биодеградации и кальцификации) биохимических трансформаций, происходящих в ксеноткани под влиянием консервирующего агента. Использование в качестве консерванта диглицидилового эфира этиленгликоля явилось итогом многолетней исследовательской работы ученых нашей клиники в области поиска новых путей повышения структурной стабильности и минералорезистентности биопротезов клапанов сердца [25].

Первый эпоксиобработанный ксеноортальный биопротез модели, получившей впоследствии название «КемКор», был имплантирован в нашей клинике в 1991 г. Позднее, в 2002 г. в серийное производство была запущена полностью биологическая модель «ПериКор». На сегодняшний день в России насчитывается уже более 2 тысяч пациентов, оперированных с использованием биопротезов «КемКор» и «ПериКор». Наш опыт в сфере использования эпоксиобработанных биопротезов клапанов сердца исчисляется двумя десятилетиями работы и более чем 500 проведенными имплантациями. В связи с этим

было начато создание общероссийской базы данных, которая бы позволила детально анализировать клинические результаты использования биопротезов «КемКор» и «ПериКор». В рамках данного сообщения приводим описание клинического случая, демонстрирующего возможность использования у пациенток молодого возраста с ППС биологических протезов клапанов сердца, созданных в нашей клинике.

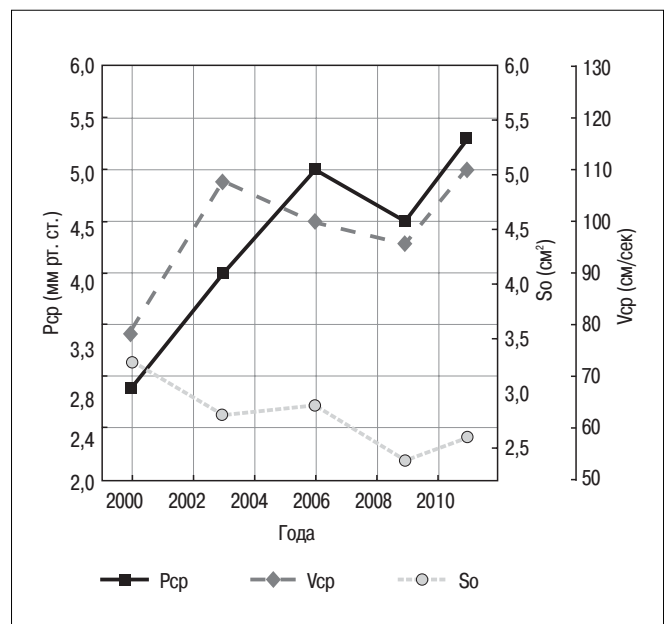
В марте 1998 г. в родильный дом Областной клинической больницы г. Кемерово доставлена Л., 21 год, со сроком беременности 38 недель. Состояние пациентки тяжелое, обусловлено декомпенсацией сердечной недостаточности. Первые проявления заболевания возникли на 28 неделе беременности после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции; в течение длительного времени сохранялась фебрильная температура тела, развился интоксикационный синдром, появились и прогрессировали симптомы сердечной недостаточности. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлен инфекционный эндокардит с поражением митрального клапана – разрыв передней створки митрального клапана с формированием регургитации IV степени, наличие подвижной вегетации на задней створке клапана. На 39 неделе беременности проведено кесарево сечение (родился здоровый ребенок), позднее было проведено лечение, направленное на подавление септического процесса и компенсацию сердечной недостаточности, в условиях кардиохирургического отделения. Через шесть недель после родов осуществлено оперативное вмешательство – протезирование митрального клапана биологическим протезом «КемКор – 30». Послеоперационный период протекал без осложнений. Выбор биологического клапана был обусловлен желанием пациентки в будущем иметь детей.

Через шесть месяцев после оперативного вмешательства, с учетом отсутствия проявлений сердечной недостаточности, нарушений ритма сердца, удовлетворительной функции протеза пациентке был отменен непрямой антикоагулянт – фенилин. В 2002 г., спустя три года после операции, у пациентки наступила вторая беременность. По результатам клинко-инструментального обследования вынашивание беременности не было противопоказано. Весь период беременности пациентку курировали кардиохирурги совместно с кардиологами и акушерами. Родоразрешение произошло через естественные родовые пути. Роды и послеродовый период проходили

без осложнений, рожден здоровый мальчик. Ребенок находился на грудном вскармливании. В дальнейшем продолжено наблюдение за пациенткой: ежегодные контрольные обследования, основной целью которых было исключение признаков дисфункции биопротеза клапана (известно, что лактация повышает риск развития кальцификации).

Через 12 лет после протезирования отмечают умеренные дегенеративные изменения в виде уплотнения створок протеза, что является естественным и прогнозируемым для биологических клапанов. Показатели ЭхоКГ в течение динамического наблюдения за пациенткой отражают умеренное уменьшение эффективной площади открытия, повышение среднего диастолического градиента и скорости кровотока на биопротезе, однако в целом эти изменения соответствуют критериям нормальной функции протезированного клапана (рис. 1).

В 2011 г. пациентка сообщила о третьей беременности сроком 5 недель и желании ее сохранения несмотря на неоднократные беседы о риске возникновения протезообусловленных осложнений с учетом срока функционирования биопротеза (более 10 лет), возраста пациентки (37 лет) и сопутствующих беременности и лактации гормо-



**Рисунок 1. Показатели гемодинамики на биопротезе: результаты проспективного наблюдения за пациенткой (2000–2010 г.)**

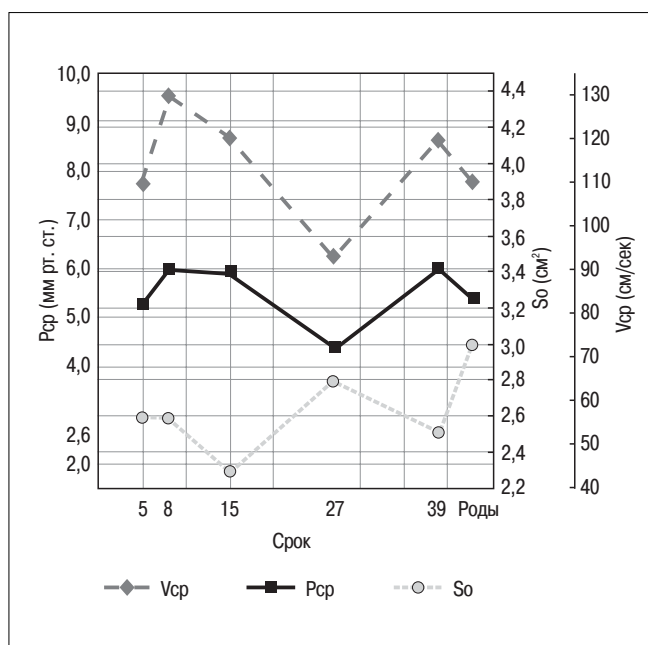
**Примечание:** здесь и на рис. 2: Pcp – средний диастолический градиент давления на биопротезе, Vcp – средняя скорость кровотока на биопротезе, So – эффективная площадь открытия биопротеза.



нальных сдвигов, повышающих риск развития дисфункции. Наблюдение за пациенткой в течение всей беременности не выявило нарушений ритма сердца (по данным суточного мониторинга ЭКГ) и проявлений сердечной недостаточности.

По результатам ЭхоКГ, пятикратно оцененной за период беременности, прослеживаются естественные физиологические изменения, являющиеся следствием адаптации сердечно-сосудистой системы к возрастающим метаболическим потребностям организма беременной женщины для обеспечения адекватной доставки оксигенированной крови к периферическим тканям и плоду. Эти изменения касаются увеличения объема циркулирующей крови (ОЦК), частоты сердечных сокращений, сократительной способности миокарда, повышения системного артериального давления (АД), что, безусловно, отражается на параметрах внутрисердечной гемодинамики [17]. В процессе развития беременности вследствие возрастания ОЦК и преднагрузки отмечается увеличение размеров левого предсердия с 3,4 до 4,0 см и конечного диастолического объема (КДО) левого желудочка с 81 до 99 мл. Аналогичен механизм возникновения центральной регургитации на биопротезе, впервые зарегистрированной на 8 неделе беременности. Изначально не превышающая I степень транспротезная регургитация к моменту родоразрешения увеличилась до I–II степени. Тем не менее, необходимо отметить отсутствие существенных изменений показателей диастолического градиента и скорости кровотока на протезированном клапане за период беременности, что является показателем функциональной состоятельности протеза (рис. 2).

Повышение сердечного выброса наряду с дилатацией левого желудочка обеспечивается усилением сократимости миокарда. Так, за период беременности фракция выброса левого желудочка увеличилась с 63 до 76%. Физиологическое увеличение частоты сердечных сокращений в последнем триместре беременности объясняет завышение значений площади эффективного открытия биопротеза, поскольку тахикардия, изменяя характеристики доплерограммы на клапане, влияет на расчетные показатели ЭхоКГ. Увеличение среднего давления в легочной артерии (ДЛА) с 10 мм рт. ст. на 5 неделе беременности до 16 мм рт. ст. на 39 неделе беременности соответствует умеренному повышению системного АД, возникающему на фоне физиологического



**Рисунок 2. Показатели гемодинамики на биопротезе в течение беременности**

возрастания периферического сосудистого сопротивления после 32 недели беременности.

Таким образом, при наличии биологического протеза в митральной позиции все параметры ремоделирования сердца, как функциональные, так и морфологические, претерпевали практически физиологические изменения, и течение беременности не выявило даже скрытых ограничений сердечного резерва.

В октябре 2011 г., в сроке беременности 39 недель, произошли роды через естественные родовые пути здоровым доношенным плодом мужского пола весом 3670 г, рост — 52 см, оценка по шкале Апгар 8–9 баллов. Послеродовый период протекал без осложнений. Родильница выписана на 6-е сутки.

При проведении контрольного ЭхоКГ исследования отмечено уменьшение регургитации на биопротезе до I степени, снижение КДО левого желудочка до 85 мл, среднего ДЛА — до 12 мм рт. ст., что свидетельствует о нормализации внутрисердечной гемодинамики пациентки (рис. 2). В течение четырех месяцев послеродового периода самочувствие матери и ребенка удовлетворительное, малыш получает грудное вскармливание.

Представленный клинический случай является демонстрацией возможности использования биопротеза клапана сердца, не требующего длительного применения непрямых антикоагулянтов как альтернативы механического протеза у женщины детородного возраста. Опыт использо-

вания биологического клапанного протеза, обработанного раствором диэпоксида у молодой женщины, дважды имевшей беременность и периоды лактации с отсутствием признаков дисфункции протеза, позволяет надеяться на возможность применения данного типа протезов у пациенток, планирующих беременность.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многолетний опыт имплантации в нашей клинике эпоксиобработанных биопротезов сердечных клапанов дает возможность утверждать, что благодаря оптимальным гемодинамическим параметрам функционирования, тромборезистентности, позволяющей отказаться от пожизненного использования антикоагулянтов, высокой устойчивости к инфекции биологические протезы «Кем-Кор» и «ПериКор» не оказывают отрицательного влияния на качество жизни пациентов в отдаленном послеоперационном периоде. Их применение может быть рекомендовано не только в старших возрастных группах, но и у пациентов молодого возраста, ведущих активный образ жизни, в том числе у женщин, планирующих беременность.

### ЛИТЕРАТУРА

- Otto C.M., Bonow R.O. Valvular heart disease a companion to Braunwald's heart disease. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009.
- Vahanian A., et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28(2): 230–68.
- Bonow R.O., et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(3): 148.
- Butchart E.G., et al. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *Eur Heart J* 2005; 26(22): 2463–71.
- Butchart E.G. Antithrombotic management in patients with prosthetic valves: a comparison of American and European guidelines. *Heart* 2009; 95(5): 430–6.
- Pieper P.G., Balci A., Van Dijk A.P. Pregnancy in women with prosthetic heart valves. *Neth Heart J* 2008; 16(12): 406–11.
- El Oakley R., Kleine P., Bach D.S. Choice of prosthetic heart valve in today's practice. *Circulation*. 2008; 117(2): 253–6.
- Borger M.A., et al. Twenty-year results of the Hancock II bioprosthesis. *J Heart Valve Dis* 2006; 15(1): 49–55.
- Jamieson W.R.E., Burr L.H., Miyagishima R.T., et al. Carpentier-Edwards supra-annular aortic porcine bioprosthesis: clinical performance over 20 years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130(4): 994–1000.
- Bloomfield P. Choice of heart valve prosthesis. *Heart* 2002; 87(6): 583–9.
- DiSaila P.G. Pregnancy and delivery of a patient with Starr-Edwards mitral valve prosthesis: report of case. *Obstet Gynecol* 1966; 28: 469–72.
- Hall J.G. Embryopathy associated with oral anticoagulant therapy. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1976; 12(5): 33–7.
- Sillesen M., Hjortdal V., Vejstrup N., Sørensen K. Pregnancy with prosthetic heart valves – 30 years' nationwide experience in Denmark. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40(2): 448–54.
- Hung L., Rahimtoola S.H. Prosthetic heart valves and pregnancy. *Circulation* 2003; 107(9): 1240–6.
- Ben Ismail M., Abid F., Trabelsi S., et al. Cardiac valve prostheses, anticoagulation, and pregnancy. *Br Heart J* 1986; 55(1): 101–5.
- Salazar E., Izaguirre R., Verdejo J., Mutchinick O. Failure of adjusted doses of subcutaneous heparin to prevent thromboembolic phenomena in pregnant patients with mechanical cardiac valve prostheses. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27(7): 1698–703.
- Окли С. Заболевания сердца у беременных. Пер. с англ. под ред. Ю.М. Позднякова, Л.Е. Мурашко. М.: БИНОМ. 2010; 368.
- Oakley C.M. Anticoagulants in pregnancy. *Br Heart J* 1995; 74(2): 107–11.
- Oacley C.M. Clinical and pregnancy perspectives: anticoagulation. *Eur Heart J* 1995; 16: 1317–9.
- Tillquist M.N., Maddox T.M. Cardiac crossroads: deciding between mechanical or bioprosthetic heart valve replacement. *Patient Prefer Adherence* 2011; 5: 91–9.
- Pibarot P., Dumesnil J.G. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation* 2009; 119(7): 1034–48.
- Караськов А.М. Дисфункции искусственных клапанов сердца. Новосибирск, 2008.
- Manji R.A., Zhu L.F., Nijjar N.K., et al. Glutaraldehyde-fixed bioprosthetic heart valve conduits calcify and fail from xenograft rejection. *Circulation* 2006; 114(4): 318–27.
- Thiene G., Valente M. Anticalcification strategies to increase bioprosthetic valve durability. *J Heart Valve Dis* 2011; 20(1): 37–44.
- Барбараш Л.С. Биопротезы клапанов сердца: проблемы и перспективы. Кемерово, 1995.

## КАРДИОМИОПАТИЯ ТАКО-ТСУБО (СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ): клинический случай

Описан случай развития кардиомиопатии Тако-тсубо у женщины в менопаузе (возраст 58 лет), с анамнезом артериальной гипертензии, длительного курения и гиперхолестеринемией. Возникновение кардиомиопатии произошло на фоне эмоционального стресса в раннем послеоперационном (аппендэктомия) периоде, когда на основании данных ЭКГ и ЭхоКГ, обнаружения маркеров повреждения миокарда был диагностирован острый распространенный инфаркт миокарда. Однако такие факты, как быстрая динамика ЭКГ-изменений с их полной нормализацией через два месяца, необычное ЭхоКГ-изображение миокарда в первые сутки (баллоноподобное расширение верхушки ЛЖ с зонами а- и гипокинезии передне-боковой стенки с гиперкинезом базальных отделов), нормализация всех показателей через 13 дней, отрицательный тест с физической нагрузкой и неизмененные коронарные артерии при последующем обследовании позволили пересмотреть диагноз и сформулировать его как «кардиомиопатия Тако-тсубо».

**Ключевые слова:** кардиомиопатия Тако-тсубо, женщина, клинический случай.

*Authors described the case of cardiomyopathy Tako-tsubo in menopause woman (58 years old) with medical history of arterial hypertension, smoking and increased level of blood cholesterol. The onset of cardiomyopathy was detected after emotional stress in early post operational (appendectomy) period. The results of ECG and EchoCG and myocardial lesion markers tests indicated acute extensive myocardial infarction. Rapid dynamics of ECG tests with its complete normalization in two months, unusual EchoCG image of myocardium during the first day (balloon-like extension of left ventricular apex with akinesia and hypokinesia zones of frontal-lateral wall with hyperkinesia of basal parties), normalization of all tests in 13 days, negative physical test and intact coronary arteries were the reasons to change a diagnosis to cardiomyopathy Tako-tsubo.*

**Key words:** cardiomyopathy Tako-tsubo, woman, case report.

**М.Г. Колесниченко,**

**С.А. Болдуева,**

**И.А. Леонова,**

**О.Е. Румская,**

**Н.Н. Нестерова**

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург



ДЛЯ  
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

**Колесниченко**

**Мария Георгиевна, заочный аспирант кафедры факультетской терапии с курсом интервенционной кардиологии Северо-Западного ГМУ им. И.И. Мечникова**  
**Адрес:** 195067 Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47,  
**тел.:** (812) 543-15-71,  
**e-mail:** maria\_2182@mail.ru

**К**ардиомиопатия Тако-тсубо («takotsubo») — транзиторное баллоноподобное расширение верхушки сердца (apical ballooning), сопровождающееся одновременной гиперкинезией базальных отделов левого желудочка (ЛЖ) при отсутствии гемодинамически значимого стеноза венечных артерий [1, 2]. Кардиомиопатию Тако-тсубо наблюдают у 1–1,5% пациентов с подозрением на острый коронарный синдром [1].

Впервые кардиомиопатия Тако-тсубо была описана в 1990 г. японскими исследователями S.Kurisu и соавт. (2002) [3]. Они сообщили о преходящем баллоноподобном расширении верхушки сердца (apical ballooning) с одновременной гиперкинезией базальных сегментов ЛЖ. Форма расширения напомнила ученым tako-tsubo — глиняный горшок для ловли осьминогов в Японии, что и определило название обнаруженного ими явления.

В мировой литературе применяется несколько синонимов кардиомиопатии Тако-тсубо: преходящее шарообразное расширение верхушки ЛЖ [4], ампульная кардиомиопатия [2], амфороподобная кардиомиопатия. В последнее десятилетие прошлого века подобные случаи описывали только японские авторы. Максимальное число наблюдений, включавшее 88 пациентов, отметили К.Tsushikashi и соавт. [5]. Первые наблюдения Тако-тсубо-подобной дисфункции ЛЖ в европейской популяции описали W.J.R.Des-met с соавт. в 2003 г. [6]. Чаще всего стресс-индуцированная кардиомиопатия встречается у лиц женского пола (более 80% наблюдений), пожилого и старческого возраста (62–76 лет). Пусковым фактором развития Тако-тсубо кардиомиопатии является физический или эмоциональный стресс, злоупотребление алкоголем, наркотическими веществами (опиаты, кокаин), в ряде случаев холод, пневмоторакс, пароксизм желудочковой тахикардии или фибрилляции; есть сведения о развитии ампульной кардиомиопатии, индуцированной эпидуральным абсцессом [6–8].

По мнению многих исследователей, в основе развития данной кардио-

миопатии лежит острый выброс катехоламинов, приводящий к повреждению миокарда ЛЖ («оглушенный», станирующий миокард). Преимущественное вовлечение верхушки ЛЖ объясняется тем, что у млекопитающих, в том числе и у человека, плотность адренорецепторов в области верхушки ЛЖ меньше, поэтому чувствительность этих участков миокарда к катехоламинам повышена [5–7, 9]. Кроме того, рассматриваются гипотеза фокального и многососудистого спазма коронарных артерий и роль физического стресса, а также переохлаждения в возникновении заболевания [5, 7, 10].

Клинические проявления кардиомиопатии Тако-тсубо характеризуются в основном приступообразной болью за грудиной (у 80% пациентов) и одышкой, которые появляются, как правило, на фоне стресса и физического перенапряжения [11, 12]. На электрокардиограмме в острую фазу заболевания регистрируют инфарктоподобный подъем сегмента ST (в 90% случаев) [13], инверсию зубца T (до 97%), патологический зубец Q (27%) [1, 13]. Нередко выявляют синусовую брадикардию, атриовентрикулярную блокаду, фибрилляцию предсердий, желудочковую тахикардию [1, 6, 7]. Считают, что в 0,7–2,5% случаев кардиомиопатия Тако-тсубо является причиной неправильной постановки диагноза инфаркта миокарда [1, 3]. Все отклонения нормализуются через 8–10 недель. Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование, выполненное в период манифестации симптомов, позволяет выявить баллонирование в области верхушки с базальной гиперкинезией и обструкцией выходного тракта ЛЖ, акинезию передней стенки межжелудочковой перегородки [1, 6, 7]. Сократительная функция ЛЖ в острую фазу снижается до 15–20%, в дальнейшем ее нормализация происходит в среднем за 12–20 дней [1, 7]. При проведении коронароангиографии отсутствует гемодинамически значимый стеноз венечных артерий [1, 3, 7–9]. Для больных кардиомиопатией Тако-тсубо, в отличие от больных с острым коронарным синдромом, характерно незначительное повышение активности кардиоспецифических ферментов — уровня тропонинов I (у 85% больных) [1, 3–5, 7], МВ-фракции креатинфосфокиназы в крови (у 73%) [1, 4], не соответствующее объему пораженного миокарда.

Наиболее частым осложнением кардиомиопатии Тако-тсубо принято считать умеренно выраженную сердечную недостаточность, описано несколько случаев отека легких [8, 9, 12]. Крайне редки кардиогенный шок, разрыв миокарда, перикардит [1, 6–8, 13]; описаны единичные случаи внезапной смерти [5, 7]. Летальность в условиях стационара по некоторым данным составляет 1,7%,

тогда как полное клиническое выздоровление наблюдают в 95,9% случаев. Рецидивы заболевания возникают крайне редко.

Специальных методов лечения кардиомиопатии Тако-тсубо в настоящее время не разработано. Схема лечения стандартна для систолической дисфункции ЛЖ и включает ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента,  $\beta$ -адреноблокаторы, ацетилсалициловую кислоту, диуретики и антагонисты кальция при необходимости [8, 14].

Таким образом, кардиомиопатия Тако-тсубо является редко встречающимся заболеванием. В некоторых случаях ампульную кардиомиопатию ошибочно принимают за инфаркт миокарда, особенно у женщин после перенесенного физического или эмоционального стресса. Основными диагностическими исследованиями, позволяющими дифференцировать инфаркт миокарда и кардиомиопатию Тако-тсубо, являются коронароангиография, ЭхоКГ и магнитно-резонансная томография. Обращает на себя внимание быстрая обратная динамика ЭКГ признаков ишемии миокарда и изменений сократительной функции ЛЖ.

### Клиническое наблюдение

Женщина, 58 лет, госпитализирована в клинику хирургических болезней СПбГМА им. И.И.Мечникова в экстренном порядке 20.07.2009 г. с диагнозом: «острый аппендицит». Жалобы при поступлении: боли в правой подвздошной области, тошнота, рвота, повышение температуры тела до 37° С. Из анамнеза известно, что считает себя заболевшей с 09:00 утра 20.07.2009, когда внезапно, на фоне полного благополучия появилась боль в эпигастральной области (сама появление болей связывала с погрешностями в диете). Через 3–4 часа боль переместилась в правую подвздошную область. Отмечалась тошнота, однократно была рвота съеденной пищей. В связи с сохраняющимся болевым синдромом была госпитализирована в клинику хирургических болезней с подозрением на острый аппендицит. Также известно, что повышение АД до 200/100 мм рт. ст. впервые в жизни зарегистрировано за месяц до госпитализации на фоне психоэмоционального стресса. Болей типичного ангинозного характера никогда не отмечала, значимые физические нагрузки переносит хорошо. Менопауза с 54 лет. Курила около 30 лет. Ее мать в 70 лет перенесла острый инфаркт миокарда. Хронические заболевания отрицала. Аллергические реакции отрицает. Употребление алкоголя и наркотических средств отрицает. Известно, что у пациентки прямые родственники — коренные жители Японии.

Объективный статус при поступлении: состояние средней степени тяжести, кожные покровы нормальной окраски и влажности, цианоза нет. АД – 100/80 мм рт. ст., пульс – 72 в минуту, ритмичный. Тоны сердца приглушены, ритмичные. В легких дыхание жесткое, равномерно проводится над всеми легочными полями, хрипов нет. Живот мягкий, болезненный при пальпации в правой подвздошной области, положительный синдром Щёткина-Блюмберга в правой подвздошной области, печень у края реберной дуги. При поступлении в стационар на ЭКГ регистрировался синусовый ритм, ЧСС – 67 в минуту, нарушений ритма сердца и острых очаговых изменений не было зарегистрировано (рис. 1). Состояние пациентки расценено как острый флегмонозный аппендицит. Рекомендована экстренная аппендэктомия. Перед операцией больная была осмотрена анестезиологом. Состояние было расценено как относительно удовлетворительное, больная возбуждена, боится операции. Кожные покровы нормальной окраски и влажности, ЧСС – 80 в минуту, АД – 190/110 мм рт. ст. Запланировано проведение аппендэктомии под эндотрахеальным наркозом. С целью обеспечения анестезиологического пособия были введены атропин 0,1% – 1,0 мл, фентанил 0,5 г, адреналин 4 мг, седуксен 10 мг. После интубации по монитору зарегистрирована частая политопная желудочковая экстрасистолия в течение 1,5 минут, АД – 200/100 мм рт. ст. В дальнейшем, в ходе операции, желудочковые нарушения ритма не рецидивирова-



Рисунок 1. ЭКГ при поступлении в стационар с признаками острого аппендицита (20.07.2009)

ли, АД варьировало от 190/110 мм рт. ст. до 120/80 мм рт. ст. После окончания операции, при выходе из анестезии, вновь наблюдали повышение АД до 200/100 мм. рт. ст., по монитору – частая желудочковая экстрасистолия с пробежками желудочковой и наджелудочковой тахикардии. В отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) хирургических болезней пациентке в вену был введен верапамил 10 мг. Отмечено снижение АД до 160/80 мм рт. ст., купированы нарушения ритма. Выполнена ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС – 80 в минуту, элевация сегмента ST в грудных отведениях с V1 по V6 (рис. 2). В анализах крови: тропонин Т от 21.07.09 г. (утром) 0,64 нг/л (положительный); КФК общая – 468 Е/л (норма 26–174 Е/л), КФК-МВ – 44 Ед/л (норма 0–25 Ед/л); гемоглобин – 127 г/л; лейкоциты –  $15,8 \times 10^9$ /л. По данным ЭхоКГ исследования (от 21.07.09 г.) в условиях ОРИТ с помощью переносного аппарата выявлено баллоноподобное расширение верхушки ЛЖ, зона гипо-акинезии верхушки, передней и боковой стенок ЛЖ и гиперкинез базальных сегментов. Фракция выброса снижена до 35%.

21.07.09 г. пациентка осмотрена кардиологом. На основании данных ЭКГ и ЭхоКГ, положительного тропонинового теста, повышения маркеров повреждения миокарда состояние пациентки расценено как «острый инфаркт миокарда передне-боковой и верхушечной областей ЛЖ 2 типа на фоне гипертензии в процессе оперативного вмешательства с подъемом сегмента ST от 21.07.09 г., ос-



Рисунок 2. ЭКГ в послеоперационном (аппендэктомия) периоде

ложившийся желудочковыми нарушениями ритма в виде желудочковой экстрасистолии V градации по Low». В дальнейшем в ходе динамичного наблюдения кардиологом более ангинозного характера пациентка не отмечала. На серии ЭКГ 22.07–03.08.09 г. (рис. 3): ритм синусовый, ЧСС – 56–65 в минуту, закономерная динамика непроникающего передне-бокового инфаркта миокарда. Уровень тропонина Т от 22.07.09 г. – 0,26 нг/л, КФК общая – 259 Ед/л, КФК-МВ 54 Ед/л, общий холестерин – 6,1 ммоль/л, остальные биохимические показатели без отклонений от лабораторной нормы. Клинический анализ крови и общий анализ мочи от 27.07.09 г. без особенностей.

03.08.09 г. пациентка переведена в отделение кардиологии. 04.08.09 г. повторно выполнена ЭхоКГ: полости сердца не расширены; фракция выброса 72% (через 13 дней после операции); зон нарушений локальной сократимости миокарда ЛЖ не выявлено; гемодинамически незначимый пролапс передней створки митрального клапана, митральная регургитация I степени; трикуспидальная регургитация I степени; давление в легочной артерии 22 мм рт. ст., диастолическое наполнение ЛЖ не нарушено. Суточное мониторирование ЭКГ от 04.08.09 г. (на терапии эгилоком 25 мг в сутки): ЭКГ-картина динамики передне-бокового непроникающего инфаркта миокарда; зафиксированы единичные желудочковые экстрасистолы в течение 24 часов наблюдения.



Рисунок 3. ЭКГ при поступлении в стационар с признаками острого аппендицита (20.07.2009)

12.08.09 г. пациентка была выписана из стационара в кардиологический санаторий с диагнозом: «острый проникающий инфаркт передне-боковой стенки левого желудочка с захватом верхушки от 21.07.09 г.». Рекомендовано выполнение коронарографии, контроль ЭхоКГ.

13.10.09 г. больная была вновь госпитализирована в отделение кардиологии больницы им. Петра Великого для проведения коронарографии. В анализах крови и мочи при поступлении – без отклонений от нормы. На ЭКГ от 13.10.09 г. синусовый ритм, ЧСС – 57 в минуту, нарушений ритма и процессов реполяризации не выявлено (рис. 4). По результатам ЭхоКГ от 16.09.09 г.: полости сердца не расширены, миокард ЛЖ не утолщен, глобальная сократимость миокарда ЛЖ нормальная, зон нарушений локальной сократимости не выявлено, аорта не расширена, аортальный поток нормальный, миксоматозная дегенерация створок митрального клапана, пролапс передней створки мит-

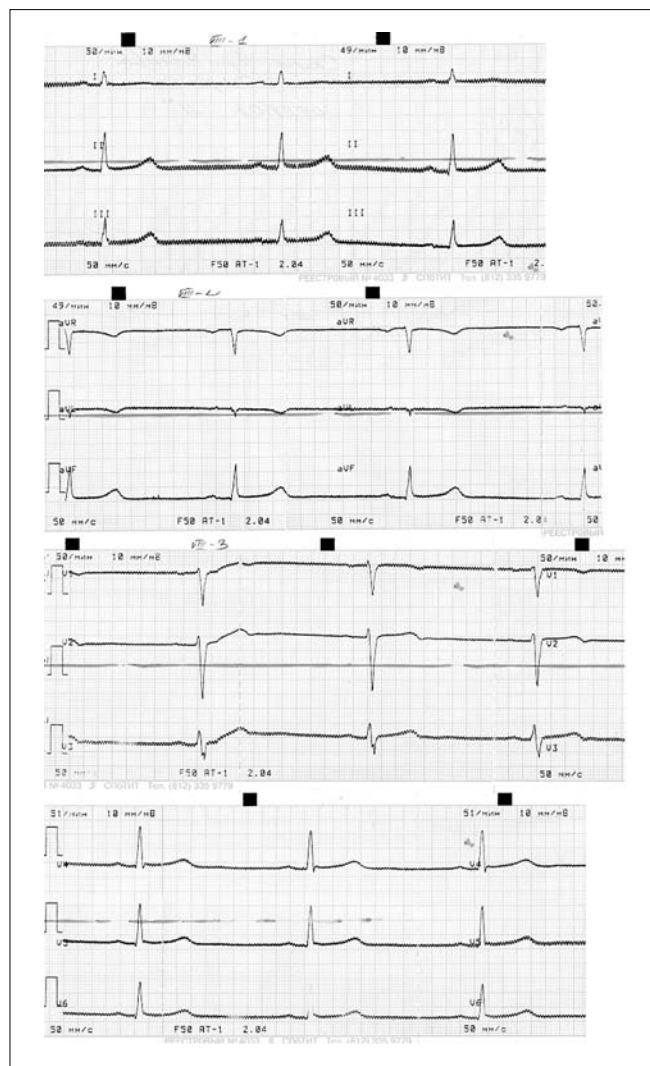


Рисунок 4. ЭКГ в послеоперационном (аппендэктомия) периоде

рального клапана, митральная регургитация I степени, трикуспидальная регургитация I степени, легочный поток обычный, диастолическое наполнение ЛЖ не нарушено. Тест с физической нагрузкой выполнен по протоколу MOD BRUCE. Пороговый уровень физической нагрузки – 150 Вт, выполненная работа – 7,0 МТс. Продолжительность пробы: 11 минут 19 секунд. ЧСС исходная – 61 в минуту, достигнута 108 в минуту, субмаксимальная – 137 в минуту. АД исходное 110/70 мм рт. ст., достигнутое 130/80 мм рт. ст. Двойное произведение ( $\text{[ЧСС} \times \text{САД]}/100$ ): 140. Причина прекращения пробы: общая усталость. Заключение: «Проба отрицательная. Толерантность к физической нагрузке удовлетворительная». По данным коронарографии от 14.10.09 г.: «тип кровоснабжения сердца сбалансированный. Главный ствол левой коронарной артерии без изменений, левая нисходящая артерия (LAD) без изменений, огибающая артерия (LCx) без изменений, правая коронарная артерия (RCA) – без изменений».

При наблюдении за пациенткой в течение двух лет состояние стабильное, жалоб не предъявляет.

Таким образом, у пациентки в менопаузе, 58 лет, с анамнезом артериальной гипертензии, длительного курения, гиперхолестеринемией на фоне эмоционального стресса в раннем послеоперационном периоде на основании ЭКГ, маркеров повреждения миокарда и данных ЭхоКГ был диагностирован острый распространенный инфаркт миокарда. Однако такие факты, как быстрая динамика ЭКГ изменений с их полной нормализацией через два месяца, необычное ЭхоКГ-изображение миокарда в первые сутки (баллоноподобное расширение верхушки ЛЖ с зонами а- и гипокинезии передне-боковой стенки с гиперкинезом базальных отделов), нормализация всех показателей через 13 дней, отрицательный тест с физической нагрузкой и неизменные коронарные артерии при последующем обследовании позволили нам пересмотреть диагноз и сформулировать его как кардиомиопатия Тако-тсубо. В пользу кардиомиопатии свидетельствовали такие факторы, как женский пол, состояние менопаузы, возникновение заболевания на фоне эмоционального стресса (острая хирургическая патология, страх операции) и, кроме того, в связи с происхождением пациентки возможна генетическая предрасположенность. Недостатком приведенного описания считаем отсутствие фотографии результатов ЭхоКГ в первый

день после операции, что связано с техническими характеристиками ЭхоКГ аппарата в хирургическом отделении.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Eshtehardi P., Koestner S.C., Adorjan P., et al. Transient apical ballooning syndrome-clinical characteristics, ballooning pattern, and long-term follow-up in a Swiss population. *Int J Cardiol* 2009; 135(3): 370–5.
2. Bergman B.R., Reynolds H.R., Skolnick A.H., et al. A case of apical ballooning cardiomyopathy associated with duloxetine. *Ann Intern Med* 2008; 149(3): 218–9.
3. Kurisu S., Sato H., Kawagoe T., et al. (2002). Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction with ST-segment elevation: a novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction. *American Heart Journal* 2002; 143(3): 448–55.
4. Gianni M., Dentali F., Grandi A.M., et al. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J (Oxford University Press)* 2006; 27(13): 1523–29.
5. Tsuchihashi K., Ueshima K., Uchida T., et al. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Angina Pectoris-Myocardial Infarction Investigations in Japan. J Am Coll Cardiol* 2001; 38(1): 11–8.
6. Desmet W.J., Adriaenssens B.F., Dens J.A. Apical ballooning of the left ventricle: first series in white patients. *Heart (British Cardiac Society)* 2003; 89(9): 1027–31.
7. Akashi Y.J., Nef H.M., Mollmann H., et al. Stress cardiomyopathy. *Ann Rev Med* 2010; 61: 271–86.
8. Akashi Y.J., Nakazawa K., Sakakibara M., et al. The clinical features of takotsubo cardiomyopathy. *QJM* 2003; 96(8): 563–73.
9. Nyui N., Yamanaka O., Nakayama R., et al. (2000). «Tako-Tsubo» transient ventricular dysfunction: a case report. *Jpn Circ J* 2000; 64 (9): 715–9.
10. Kurisu S., Sato H., Kawagoe T., et al. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction with ST-segment elevation: a novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2002; 143(3): 448–55.
11. Dhar S., Koul D., Subramanian S., et al. Transient apical ballooning: sheep in wolves' garb. *Cardiol Rev* 2007; 15(3): 150–3.
12. Shimizu M., Kato Y., Masai H., et al. Recurrent episodes of takotsubo-like transient left ventricular ballooning occurring in different regions: a case report. *J Cardiol* 2006; 48(2): 101–7.
13. Bybee K.A., Motiei A., Syed I.S., et al. Electrocardiography cannot reliably differentiate transient left ventricular apical ballooning syndrome from anterior ST-segment elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol* 2006; 40(1): 1–6.

## СПИСОК СТАТЕЙ, РАЗМЕЩЕННЫХ В ЖУРНАЛЕ «ПРОБЛЕМЫ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ» В 2011 Г.

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т.** Сахарный диабет у женщин с артериальной гипертензией: характеристика и эффективность антигипертензивной терапии по данным исследования АФИНА. Том 6, № 1, стр. 5–15.

**Прокофьева Е.Б., Автандилов А.Г.** Диастолическая функция левого желудочка у женщин с артериальной гипертензией и без нее в до- и постменопаузальный периоды. Том 6, № 1, стр. 16–20.

**Гибрадзе Н.Т., Замула В.А., Черкасова Н.А., Дворецкий Л.И.** Приверженность к терапии статином женщин с ИБС: влияние на течение болезни и коррекция факторов риска. Том 6, № 1, стр. 21–24.

**Саидова Р.А., Гусейнова З.С.** Значение предгравидарной подготовки в профилактике синдрома потери плода у больных с гиперандрогенией. Том 6, № 1, стр. 25–30.

**Лазебник Л.Б., Ли И.А., Дроздов В.Н., Сильвестрова С.Ю.** Микробиоценоз кишечника и метаболизм липидов у женщин после гемиколэктомии. Том 6, № 1, стр. 31–36.

**Терентьев В.П., Чесникова А.И., Левицкая Е.С., Хлиян К.Г.** Гендерные особенности состояния здоровья врачей: когортное исследование (на примере г. Ростова-на-Дону и области). Том 6, № 2, стр. 5–9.

**Скибицкий В.В., Пыхалова Н.Е., Фендрикова А.В.** Особенности ремоделирования миокарда левого желудочка у женщин с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом на фоне гипотиреоза. Том 6, № 2, стр. 10–15.

**Прокофьева Е.Б., Автандилов А.Г.** Гипертрофия левого желудочка у женщин с артериальной гипертензией и без нее в до- и постменопаузальный периоды. Том 6, № 2, стр. 16–21.

**Инжутова А.И., Петрова М.М.** Циркулирующие мембранные микрочастицы у женщин с гипертонической болезнью и нейроциркуляторной дистонией. Том 6, № 2, стр. 22–28.

**Давидович И.М., Винокурова И.Г., Поротикова Е.В.** Ауторегуляция сосудистого тонуса и показатели жесткости сосудов у больных артериальной гипертензией молодого возраста: гендерные особенности и влияние антигипертензивной терапии. Том 6, № 2, стр. 29–34.

**Цыганкова О.В., Федорова Е.Л., Бондарева З.Г., Николаев К.Ю.** Характеристики метаболизма глюкозы у женщин, страдающих артериальной гипертензией: влияние возраста и уровня фолликулостимулирующего гормона. Том 6, № 2, стр. 35–41.

**Авдеева М.В.** Медико-социальная характеристика женщин с неблагоприятным профилем кардиоваскулярного риска, обследованных в Центре здоровья. Том 6, № 2, стр. 42–50.

**Дора С.В., Красильникова Е.И., Волкова А.Р., Кравцова В.Д., Шляхто Е.В.** Оценка йодобеспечения Санкт-Петербурга в 1999 и 2010 годах. Результаты эпидемиологического исследования. Том 6, № 2, стр. 51–56.

**Воробьева Е.В.** Дифференцированный алгоритм обследования бесплодных супружеских пар. Том 6, № 3, стр. 5–13.

**Волков В.Г., Чибисова Г.М.** Ранние симптомы рака яичника и их диагностическая ценность: результаты сравнительного исследования. Том 6, № 3, стр. 14–17.

**Митрохина Т.В., Юренева С.В., Майчук Е.Ю., Кузнецов С.Ю., Моисеенко С.В., Воеводина И.В.** Состояние сердечно-сосудистой системы и показатели минеральной плотности костной ткани у женщин после двусторонней овариоэктомии. Том 6, № 3, стр. 18–25.

**Золотарева Н.В., Чесникова А.И., Кудинов В.И., Ничитенко М.С., Кучеренко О.Б.** Некоторые компоненты метаболического синдрома у женщин в разные возрастные периоды с учетом выраженности висцерального ожирения. Том 6, № 3, стр. 26–30.



**Козиолова Н.А., Петрова Н.Ю.** Гендерные особенности развития и течения ортостатической гипотензии у больных гипертонической болезнью пожилого и старческого возраста и влияние антигипертензивной терапии. Том 6, № 3, стр. 31–36.

**Елисеева Л.Н., Бледнова А.Ю., Бочарникова М.И., Самородская Н.А., Аль-Кухали Нассер Али Салех.** Гендерные аспекты нарушений периферического кровотока у больных гипертонической болезнью. Том 6, № 3, стр. 37–43.

**Кардангушева А.М., Эльгаров А.А., Чочаева М.Ж., Эльгарова Л.В.** Состояние здоровья студентов высшего учебного заведения: анализ заболеваемости и патологической пораженности. Том 6, № 3, стр. 44–47.

**Лебедева Н.Б., Ардашова Н.Ю., Барбараш О.Л.** Гендерные различия клинической и прогностической значимости повышенной тревожности при Q-образующем инфаркте миокарда. Том 6, № 3, стр. 48–54.

**Беленков Ю.Н., Фомин И.В., Бадин Ю.В., Поляков Д.С., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. от рабочей группы ВОССН.** Гендерные различия в распространенности и эффективности лечения артериальной гипертензии в Европейской части Российской Федерации: результаты исследования ЭПОХА-2007. Том 6, № 4, стр. 5–11.

**Евсеева М.Е., Никулина Г.П., Ерёмин М.В., Ерёмин В.А., Кветковская А.А., Загора С.В., Семёнова Ф.С., Ростовцева М.В., Подушинский А.Ю., Найманова З.Н., Иванова Л.В.** Гендерные особенности распространенности некоторых факторов риска у учащихся и лиц трудоспособного возраста: результаты сравнительного исследования. Том 6, № 4, стр. 12–16.

**Скаржинская Н.С., Чесникова А.И., Сафроненко В.А.** Структурно-функциональные характеристики левого желудочка у женщин с артериальной гипертензией и первичным гипотиреозом и их изменение на фоне медикаментозной терапии. Том 6, № 4, стр. 17–22.

**Барбук О.А., Манак Н.А.** Метаболические, иммунные и воспалительные изменения у женщин со стабильной стенокардией в разные фазы климакса. Том 6, № 4, стр. 23–29.

**Перова О.И., Гордеев И.Г., Лебедева А.Ю., Волов Н.А.** Клиническое значение контрастированной нефропатии у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ. Том 6, № 4, стр. 30–35.

**Пономарева Е.Ю., Ребров А.П.** Гендерные различия и особенности клинических проявлений инфекционного эндокардита. Том 6, № 4, стр. 36–43.

**Сычева О.Ю., Волков В.Г., Копырин И.Ю.** Оценка течения беременности и исхода родов при ожирении: ретроспективное когортное исследование. Том 6, № 4, стр. 44–45.

## ЛЕКЦИИ

**Еремина Е.Ю.** Лекарственный гепатит у беременных. Том 6, № 4, стр. 46–55.

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

**Новикова Т.Н.** Новые рекомендации европейского общества кардиологов по лечению фибрилляции предсердий: время перемен. Том 6, № 1, стр. 37–46.

**Сайгитов Р.Т., Глезер М.Г.** Нарушение мозгового кровообращения у мужчин и женщин: общее и особенности. Том 6, № 1, стр. 47–58.

**Инжутова А.И., Петрова М.М.** Роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии. Том 6, № 1, стр. 59–66.

**Мамедова Н.Ф., Амирасланова М.М., Соснова Е.А.** Тактика ведения беременных с гиперандрогенией. Том 6, № 1, стр. 67–75.

**Бадалова Л.А., Роговская С.И.** Клиническая и экономическая оценка методов профилактики вирусных поражений шейки матки. Том 6, № 2, стр. 57–62.

**Еремина Е.Ю.** Аутоиммунные заболевания печени и беременность. Том 6, № 2, стр. 63–70.

**Кравченко А.Я., Богданова Т.Г.** Особенности артериальной гипертензии у женщин детородного возраста. Том 6, № 2, стр. 71–73.

**Майчук Е.Ю., Гумина О.Л., Воеводина И.В., Моисеенко С.В., Сапунова Д.А.** Особенности кардиалгий у женщин среднего возраста. Том 6, № 3, стр. 55–59.

**Парагульгова Ф.М., Соснова Е.А.** Генетические полиморфизмы факторов, влияющих на фертильность, и их роль в привычной потере беременности. Том 6, № 3, стр. 60–64.

**Данилов А.Ю., Джабраилова Д.А.** Эффективность интраоперационной реинфузии аутоэритроцитов у женщин при гистерэктомии. Том 6, № 3, стр. 65–70.

**Насирова Р.И.** Анализ осложнений у женщин пожилого и старческого возраста с урологическими заболеваниями, оперированных под общей анестезией. Том 6, № 3, стр. 71–74.

## **ОБМЕН ОПЫТОМ**

**Федорова В.Н., Дириш А.В., Фаустова Е.Е., Фаустов Е.В., Быстрова Е.С.** Изучение воздействия косметических средств на кожу рук акустическим методом. Том 6, № 1, стр. 76–79.

**Шнайдер Н.А., Пилюгина М.С., Дмитренко Д.В., Шаповалова Е.А., Шматова Е.Н., Ерыкалова С.А.**

Структура и частота встречаемости нежелательных лекарственных реакций на фоне приема противосудорожных препаратов у женщин, больных эпилепсией. Том 6, № 2, стр. 74–78.

**Березовская М.А.** Возможности лечения вербальных галлюцинозов у женщин, страдающих параноидной шизофренией. Том 6, № 2, стр. 79–83.

## **КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР**

**Болдуева С.А., Чижова О.Ю., Колесниченко М.Г., Швец Н.С., Беляева Е.Л., Бертова О.Н.** Нарушения ритма и проводимости сердца при синдроме обструктивного апноэ сна: вопросы диагностики и лечения. Том 6, № 1, стр. 80–83.

**Саркисян А.З., Погорелова А.С., Беркетова Т.Ю., Мельниченко Г.А., Козловская Н.Л.** Применение локальных форм эстриола при урогенитальных расстройствах у пациентки с сахарным диабетом в постменопаузе. Том 6, № 3, стр. 75–79.

## **МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ**

Материалы VI Всероссийской конференции «Проблемы женского здоровья и пути их решения». Том 6, № 4, стр. 56–84.

## 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 учреждений, город, страна. Обязательно указание места работы для каждого автора.

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, их обсуждение, выводы (заключение). Отдельно прилагается краткое резюме (не более 250 слов). В конце резюме должны быть представлены ключевые слова.

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, Excel, PowerPoint, рисунки и фотографии могут быть представлены 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.

Пример: *Беленков Ю.Н., Фомин И.В., Бадин Ю.В. и др. Гендерные различия в распространенности и эффективности лечения артериальной гипертензии в европейской части Российской Федерации: результаты исследования ЭПОХА — 2007. Проблемы женского здоровья 2011; 6 (4): 5–11.*

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.

13. Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

**Статьи следует направлять по адресу:**

**127473 Москва, а/я 82,**

**Редакция журнала «Проблемы женского здоровья»**

**Email: redaktorPJZ@yandex.ru**

**Телефон: 8 (499) 972-96-12**