

# ПРОБЛЕМЫ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



Научное общество  
по проблемам  
женского здоровья



Всероссийское  
научное общество  
кардиологов

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

Журнал является  
рецензируемым  
изданием

Перепечатка статей  
возможна только  
с письменного  
разрешения  
издательства

Редакция не несет  
ответственности  
за содержание  
рекламных материалов

Периодичность издания  
4 раза в год

Установочный тираж  
10 000 экз.

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

Учредитель и издатель  
ООО «Компания  
Медиком»

Адрес: 127473  
Москва, а/я 82

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР  
М.Г. ГЛЕЗЕР

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА  
Ф.Т. Агеев

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

О.Л. Барбараш (Кемерово)  
Ю.Н. Беленков (Москва)  
С.А. Болдуева (Санкт-Петербург)  
Э.Г. Волкова (Челябинск)  
Е.В. Казакевич (Архангельск)

Л.И. Кательницкая (Ростов-на-Дону)

В.А. Кузнецов (Тюмень)  
А.Д. Куимов (Новосибирск)  
Н.П. Лямина (Саратов)  
Р.Г. Оганов (Москва)  
Л.Т. Пименов (Ижевск)  
В.В. Скибицкий (Краснодар)  
С.Н. Терещенко (Москва)  
Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург)

Научный редактор  
Р.Т. Сайгитов

Выпускающий редактор  
Т.В. Соловьева

# PROBLEMS OF WOMEN HEALTH



**Society  
of women's health  
problems**



**Society  
of cardiology  
of Russian Federation**

Founder  
and Publisher

«**Medicom  
Company**»

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

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

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

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

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

**DEPUTY EDITOR  
F.T. Ageev**

**EDITORIAL BOARD**

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

**EDITORIAL COUNCIL**

O.L. Barbarash (Kemerovo)  
Yu.N. Belenkov (Moscow)  
S.A. Boldueva (St.-Petersburg)  
E.G. Volkova (Chelyabinsk)  
E.V. Kazakevich (Arkhangelsk)

**L.I. Katelnitskaya (Rostov-on-Don)**

V.A. Kuznetsov (Tyumen)  
A.D. Kuimov (Novosibirsk)  
N.P. Lyamina (Saratov)  
R.G. Oganov (Moscow)  
L.T. Pimenov (Izhevsk)  
V.V. Skibitsky (Krasnodar)  
S.N. Tereshenko (Moscow)  
E.V. Shlyahto (St.-Petersburg)

**Research Editor  
R.T. Saygitov**

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

# СОДЕРЖАНИЕ

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- М.Г.Глезер, Р.Т.Сайгитов от имени участников программы БОЛЕРО*  
**Эффективность лечения артериальной гипертонии индапамидом замедленного высвобождения у мужчин и женщин в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа. Результаты программы БОЛЕРО**..... 5
- М.И.Коган, С.Ю.Калинченко, Н.Э.Авадиева*  
**Сексуальные дисфункции у женщин с симптомами раздражения нижних мочевых путей: новая область урогинекологических исследований**..... 14
- З.М.Мусаева*  
**Восстановление микробиоценоза влагалища у женщин с хроническим урогенитальным хламидиозом в результате лечения джозамицином**..... 18

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- Е.И.Асташкин, М.Г.Глезер*  
**Ожирение и артериальная гипертония**..... 23
- Н.А.Барбараиш, Д.Ю.Кувшинов, О.Л.Барбараиш*  
**Физиологические особенности сердечно-сосудистой системы женщин**..... 34

## К 110-ЛЕТИЮ ОТКРЫТИЯ РЕНИНА

- М.Г.Глезер*  
**Поражение почек и заболевания сердечно-сосудистой системы**..... 42

## ЛЕКЦИЯ

- Г.Р.Табеева*  
**Профилактика мигрени**..... 49

## МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

- В.И.Маколкин*  
**Оправдано ли применение  $\beta$ -адреноблокаторов при артериальной гипертонии в сочетании с сахарным диабетом?**..... 56
- Материалы III-й Всероссийской конференции «Проблемы женского здоровья и пути их решения»**..... 61

## CONTENTS

## ORIGINAL ARTICLES

*M.G.Glezer, R.T.Saygitov on behalf of participants of BOLERO program*  
**Effectiveness of sustained released indapamide in treatment of men and women with arterial hypertension according to presence of type 2 diabetes. The results of BOLERO program.....** 5

*M.I.Kogan, S.Yu.Kalinichenko, N.E.Avadiyeva*  
**Sexual dysfunction in women with symptoms of irritation of lower urinary tract: new field of urogynecological researches.....** 14

*Z.M.Musayeva*  
**Recovery of vaginal microbiocenose in women with chronic urogenital chlamydial infections: a result of treatment with josamycin.....** 18

## REVIEWS

*Ye.I.Astashkin, M.G.Glezer*  
**Obesity and arterial hypertension.....** 23

*N.A.Barbarash, D. Yu.Kuvshinov, O.L.Barbarash*  
**Physiological peculiarities of cardiovascular system in women.....** 34

## 100 YEARS AFTER THE DISCOVERY OF RENIN

*M.G.Glezer*  
**Renal dysfunction and diseases of cardiovascular system.....** 42

## LECTURE

*G.R.Tabeeva*  
**Prophylaxis of migraine.....** 56

## OPINION FOR THEME

*V.I.Makolkin*  
**Is it effective to use of  $\beta$ -blockers in treatment of arterial hypertension combined with diabetes mellitus?.....** 76

**Materials of III All-Russian Conference «Problems of Women's Health and Ways of Their Solusion».....** 61

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ ИНДАПАМИДОМ ЗАМЕДЛЕННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

## Результаты программы БОЛЕРО

### РЕЗЮМЕ

Представлены результаты исследования, в котором изучались эффективность и безопасность медленно высвобождающейся формы индапамида (Равел СР) у мужчин и женщин в зависимости от наличия сахарного диабета (СД) 2-го типа. Показано, что назначение диуретика в течение 8 недель приводит к снижению систолического и диастолического артериального давления (АД) вне зависимости от пола и наличия СД – в среднем на  $29 \pm 14$  и  $15 \pm 10$  мм рт. ст. или  $17,2 \pm 7,4$  и  $15,1 \pm 9,2\%$  от исходного уровня давления, соответственно (в обоих случаях  $p < 0,001$ ). Вместе с тем уровень АД  $< 140/90$  мм рт. ст. в группе больных без СД был достигнут у значительно большего числа женщин (61% в сравнении с 52% в группе мужчин;  $p = 0,003$ ). В группе больных СД подобных различий отмечено не было. Более того, частота женщин с СД, у которых был достигнут уровень АД  $< 140/90$  мм рт. ст., была ниже, чем в группе женщин без СД (48%;  $p = 0,003$ ). В результате терапии препаратом Равел СР было отмечено повышение качества жизни больных. Оценка качества жизни женщин на фоне терапии повышалась в большей степени, чем у мужчин, особенно в группе женщин, страдающих СД 2-го типа.

**Ключевые слова:** женщины, мужчины, индапамид ретард, артериальная гипертония, сахарный диабет, качество жизни.

### ABSTRACT

The effectiveness and safety of indapamide sustained released (Ravel SR) in men and women was analyzed according to the presence of type 2 diabetes mellitus (DM). It was shown that administration of diuretic during 8 weeks leads to decrease of systolic and diastolic blood pressure (BP) independently of sex and presence of DM on  $29 \pm 14$  and  $15 \pm 10$  mm Hg or  $17,2 \pm 7,4\%$  and  $15,1 \pm 9,2\%$  from baseline level ( $p < 0,001$  in both cases). At the same time, BP level  $< 140/90$  mm Hg in group of patients without DM was achieved in more women (61% compared to 52% in men,  $p = 0,003$ ). There was no such differences in patients with DM. The rate of women with DM achieved BP level  $< 140/90$  was lower (48%), then in women without DM ( $p = 0,003$ ). Treatment with Ravel SR led to increase of quality of life that was higher in women then in men, especially in women with DM.

**Key words:** women, men, indapamide retard, arterial hypertension, diabetes mellitus, quality of life.

М.Г.Глезер,  
Р.Т.Сайгитов  
от имени участников  
программы БОЛЕРО



Для  
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Сайгитов Руслан  
Темирсултанович,  
доктор медицинских  
наук, врач-кардиолог  
ГКБ № 59

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

Сахарный диабет (СД) 2-го типа – хроническое заболевание, протекающее с хронической гипергликемией, развивающейся вследствие резистентности периферических тканей к инсулину, недостаточности его секреции или сочетания этих состояний [1]. Распространенность СД 2-го типа среди взрослого населения индустриально развитых стран составляет от 2 до 8% и имеет тенденцию к увеличению. По некоторым прогнозам, частота СД к 2010 г. увеличится на 28%, а к 2025 г. – на 42% [2]. Более того, предполагается, что к 2030 г. абсолютное число больных СД удвоится [3]. По данным отечественных исследователей, в отдельных регионах России только за период с 2003 по 2004 г. частота зарегистрированных случаев СД 2-го типа выросла на 16% [4].

В европейских популяционных исследованиях было показано, что частота СД 2-го типа в когорте женщин в возрасте 30 лет и старше на треть выше, чем в группе мужчин. Однако это было характерно только для лиц в возрасте 70 лет и старше. В возрастной группе 30–59-летних частота СД выше у мужчин [5]. В России распространенность СД 2-го типа среди женщин превышает аналогичный показатель в популяции мужчин почти втрое, притом, что общий показатель распространенности СД в России не превышает таковой, например, в США [4].

Артериальная гипертония и СД 2-го типа – часто сочетающиеся заболевания. При этом высокое артериальное давление (АД  $\geq 130/90$  мм рт. ст.)

у женщин с СД встречается в 1,7 раза чаще, чем у женщин без СД (60 и 36%, соответственно). У мужчин различия в частоте артериальной гипертензии выражены в меньшей степени (у 55% больных СД, у 43% – без СД) [6]. Кроме того, известно, что распространенность артериальной гипертензии среди женщин с СД с возрастом значительно увеличивается (36% в возрастной группе 18–44-летних; 54% среди женщин 45–64 лет; 73% – среди пожилых), чего не наблюдается у мужчин [6]. По данным мета-анализа проспективных и перекрестных исследований у женщин с СД 2-го типа величина систолического АД в среднем на 12,5 мм рт. ст. выше, чем у женщин без СД. Более того, она на 5 мм рт. ст. выше, чем у мужчин с СД. В результате этого, а также за счет относительно более высокого уровня общего холестерина и триглицеридов и низкого уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, риск смерти женщин с СД 2-го типа от сердечно-сосудистых причин почти на 50% выше, чем у мужчин с этим заболеванием [7]. В целом от 50 до 85% всех случаев смерти больных СД 2-го типа (от 68 до 73% в России) наступает в результате сердечно-сосудистых заболеваний [4, 8, 9]. При этом у женщин с артериальной гипертензией СД 2-го типа увеличивает риск развития смерти от сердечно-сосудистых причин в 3,2 раза по сравнению с женщинами без диабета. Это более чем в 2 раза выше, чем у мужчин с артериальной гипертензией, у которых наличие СД увеличивает риск смерти по сравнению с больными без диабета в 1,4 раза [10].

По данным российских исследований, частота СД 2-го типа у женщин с артериальной гипертензией примерно вдвое выше, чем у мужчин [11]. Вместе с тем известно, что эффективность антигипертензивной терапии у больных СД ниже, чем у пациентов без диабета [11, 12], а частота достижения целевых значений АД колеблется в широких пределах – от 20 до 50% [11, 13, 14]. Анализ эффективности лечения в зависимости от пола пациентов свидетельствует о том, что назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) приводит к повышению эффективности лечения и нивелирует различия, наблюдаемые у мужчин и женщин, связанные с СД [11, 12]. Аналогичные данные получены и при использовании  $\alpha$ - $\beta$ -адреноблокатора карведилола [14], что представляется крайне важным, так как хорошо известно, что адекватное лечение артериальной гипертензии у больных СД имеет неоспоримое преимущество, улучшая прогноз у этих пациентов [15].

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности медленно высвобождаю-

щейся формы индапамида у мужчин и женщин с неконтролируемой артериальной гипертензией в зависимости от наличия у них СД 2-го типа.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Подробно дизайн исследования был опубликован нами ранее [16]. Исследование проведено в 32 городах Российской Федерации; в нем участвовало 170 врачей. Исследование было простым, открытым, контролируемым, проспективным. Критериями включения являлись наличие артериальной гипертензии любой степени тяжести, в том числе и изолированная систолическая артериальной гипертензии; отсутствие терапии антигипертензивными препаратами или монотерапия с недостаточным эффектом (АД  $\geq$  140/90 мм рт. ст.); возраст 18 лет и старше; адекватное знание языка, используемого для анкетного опроса; для женщин детородного возраста – эффективная контрацепция.

В результате проведенного скрининга в исследование были включены 1 698 пациентов, критериям включения соответствовали 1 670 пациентов. Всем пациентам назначали медленно высвобождающуюся форму индапамида (Равел СР, КРКА, Словения) по 1,5 мг в сутки. Препарат, согласно протоколу исследования, пациенты принимали в промежутке от 8.00 до 10.00 часов утра, независимо от приема пищи.

Выраженность антигипертензивного эффекта, наличие нежелательных явлений, приверженность пациентов к лечению оценивали через 25–35 и 50–70 дней наблюдения. В случае достижения ко второму визиту целевого уровня АД (<140/90 мм рт. ст. или <130/80 для больных СД) больные продолжали лечение. У больных, не достигших целевого уровня АД на монотерапии препаратом Равел СР, по выбору лечащего врача к лечению можно было добавить любой антигипертензивный препарат (из группы блокаторов кальциевых каналов – БКК,  $\beta$ -адреноблокаторов – БАБ, ИАПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II – АРА II) кроме диуретика. У больных, не достигших целевого уровня АД на фоне лечения двумя антигипертензивными препаратами разных классов (Равел СР + другой препарат), к лечению мог быть добавлен антигипертензивный препарат третьего класса. Далее все больные продолжали лечение еще 25–35 дней.

Исходно и через 50–70 дней лечения у всех больных измерялось офисное АД и число сердечных сокращений (ЧСС). При включении в исследование фиксировались окружность талии, рост и масса тела. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: ИМТ = вес (кг)/[рост (м)]<sup>2</sup>. По воз-



возможности выполнялся биохимический анализ крови: определяли содержание креатинина, глюкозы, холестерина, триглицеридов, калия и мочевой кислоты. Наличие СД 2-го типа определяли на основании опроса больных, а также при установленном факте использования ими гипогликемических препаратов для перорального или парентерального введения.

Оценка качества жизни пациентов до и после лечения проводилась с применением модифицированного опросника GQLI (Göteborg Quality of Life Instrument) и опросника САН (Самочувствие, Активность, Настроение) [17–19]. Опросники заполнялись больными самостоятельно, без участия врача и других лиц. Опросник GQLI включает 15 пунктов (симптомов, состояний), влияние которых на привычный образ жизни больной оценивал, выбирая одно из 5 подходящих утверждений (никогда, иногда, часто, почти всегда или постоянно), каждому из которых соответствовала величина балла от 1 до 5. Далее подсчитывалась сумма баллов, которая и являлась отражением качества жизни пациента. Возможный диапазон значений от 15 до 75 баллов, где меньшее значение свидетельствовало о лучшем качестве жизни. Опросник САН включает три подшкалы, каждая из которых представлена 10 парами диаметрально противоположных утверждений, характеризующих самочувствие, активность и настроение больного. Согласие с предложенными утверждениями опросника оценивалось больным в баллах от –3 (негативная оценка) до +3 (позитивная оценка). Полученная оценка перекодировалась, максимально позитивной оценке (+3) соответствовали 7 баллов и далее по нисходящей; максимально негативной оценке соответствовал 1 балл. Меньшее значение оценки, полученное с помощью шкалы САН, соответствовало худшему качеству жизни.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы SPSS 12.0 (SPSS Inc., США). Сравнение величин с интервальной шкалой измерения, представленных в виде среднего арифметического значения  $\pm$  стандартное отклонение, осуществлялось с использованием *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. Изменение этих величин в результате лечения оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента для парных сравнений. Для оценки различия дискретных величин использован критерий Пирсона  $\chi^2$  для таблицы сопряженности 2×2 с поправкой на непрерывность по Йетсу. Дискретные величины представлены в виде частот (процент наблюдений к общему числу обследованных). Полученные ре-

зультаты рассматривали как статистически значимые при  $p < 0,05$ . Связь зависимой количественной переменной с множеством независимых признаков определялась с помощью линейной регрессии методом пошагового включения переменных и учетом результатов в виде стандартизованного коэффициента регрессии  $\beta$  (бета). Влияние переменной на вероятность клинического события определялось отношением шансов (ОШ) и соответствующим 95% доверительным интервалом (ДИ), рассчитанных методом бинарной логистической регрессии, как в однофакторном, так и в многофакторном анализе. При многофакторном анализе выделение независимых переменных проводили методом пошаговой элиминации с остановкой при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительная характеристика мужчин и женщин в зависимости от наличия или отсутствия СД 2-го типа в анамнезе представлена в *таблице 1*. Показано, что и у мужчин, и у женщин с СД была большая длительность артериальной гипертонии, больший ИМТ, уровень глюкозы и холестерина. Среди них было больше пациентов с ожирением, ИБС, инфарктом миокарда и инсультом в анамнезе. Кроме того, больные СД характеризовались более низким качеством жизни, оцененным как с помощью GQLI, так и САН.

Аналогичные данные были получены и в другом отечественном исследовании, где у пациентов с артериальной гипертонией и СД 2-го типа достоверно чаще встречались гиперхолестеринемия, микроальбуминурия, такие заболевания, как хроническая сердечная недостаточность и ХПН, они были старше, среди них было достоверно больше женщин, чем в группе пациентов, не страдающих СД [12].

При оценке различий, связанных с полом, отмечено, что среди мужчин с СД привычка курения регистрировалась значительно реже, чем в группе мужчин без СД. У женщин с СД спектр показателей, величина которых отличалась от таковой у женщин без СД, был значительно шире. Так, женщины с СД были старше, имели большую окружность талии, чаще имели абдоминальный тип ожирения и более высокий уровень креатинина. Кроме того, у женщин с СД максимальные значения систолического и диастолического АД в анамнезе были значительно выше — в среднем на 8 (95% ДИ 5–11) и 2 (1–4) мм рт. ст., чем у женщин без СД. Относительно высоким был и уровень АД при включении в исследование — сред-

Общая характеристика мужчин и женщин, включенных в исследование БОЛЕРО

| Показатель   | Мужчины             |                     | <i>p</i> | Женщины             |                      | <i>p</i> |
|--|---------------------|---------------------|----------|---------------------|----------------------|----------|
|  | нет, <i>n</i> = 536 | есть, <i>n</i> = 72 |          | нет, <i>n</i> = 813 | есть, <i>n</i> = 186 |          |
| СД 2-го типа   |                     |                     |          |                     |                      |          |
| Возраст, годы  | 53 ± 12             | 54 ± 11             | –        | 55 ± 12***          | 57 ± 11              | 0,02     |
| Длительность АГ, годы                                | 7,6 ± 6,4           | 10,3 ± 7,6          | 0,001    | 8,1 ± 7,1           | 11,3 ± 8,6           | 0,001    |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                               | 27,9 ± 4,4          | 29,1 ± 4,3          | 0,048    | 28,6 ± 5,2**        | 31,6 ± 6,7***        | 0,001    |
| ≥ 30 кг/м <sup>2</sup> , абс. (%)                    | 132 (25)            | 29 (42)             | 0,005    | 266 (33)**          | 91 (50)              | 0,001    |
| Окружность талии, см                                 | 92 ± 12             | 94 ± 14             | –        | 88 ± 13***          | 93 ± 13              | 0,001    |
| ≥ 102 <sub>мужч</sub> /88 <sub>женщ</sub> , абс. (%) | 76 (17)             | 12 (22)             | –        | 352 (48)***         | 109 (67)***          | 0,001    |
| <b>В анамнезе</b>                                    |                     |                     |          |                     |                      |          |
| ИБС, абс. (%)  | 117 (22)            | 35 (53)             | 0,001    | 174 (22)            | 92 (53)              | 0,001    |
| Инфаркт миокарда, абс. (%)                           | 39 (7)              | 14 (20)             | 0,001    | 28 (3)              | 17 (10)              | 0,001    |
| Инсульт, абс. (%)                                    | 19 (4)              | 7 (10)              | 0,028    | 22 (3)              | 15 (9)               | 0,001    |
| Курение, абс. (%)                                    | 270 (51)            | 26 (36)             | 0,027    | 57 (7)***           | 12 (7)***            | –        |
| САД <sub>max</sub> , мм рт. ст.                      | 178 ± 19            | 183 ± 24            | –        | 177 ± 20            | 185 ± 21             | 0,001    |
| ДАД <sub>max</sub> , мм рт. ст.                      | 105 ± 11            | 107 ± 13            | 0,075    | 104 ± 10            | 106 ± 10             | 0,004    |
| <b>При включении в исследование</b>                  |                     |                     |          |                     |                      |          |
| <b>Гемодинамические показатели</b>                   |                     |                     |          |                     |                      |          |
| САД, мм рт. ст.                                      | 162 ± 15            | 161 ± 17            | –        | 160 ± 14            | 166 ± 20             | 0,001    |
| ДАД, мм рт. ст.                                      | 97 ± 10             | 98 ± 10             | –        | 96 ± 9**            | 98 ± 11              | 0,002    |
| ЧСС, уд/мин  | 76 ± 9              | 79 ± 10             | 0,065    | 76 ± 8              | 79 ± 10              | 0,001    |
| <b>Биохимические показатели</b>                      |                     |                     |          |                     |                      |          |
| Креатинин, мкмоль/л                                  | 88 ± 21             | 97 ± 27             | 0,076    | 83 ± 19**           | 95 ± 23              | 0,001    |
| Глюкоза, ммоль/л                                     | 5,0 ± 0,8           | 6,3 ± 2,0           | 0,001    | 4,9 ± 0,9           | 6,5 ± 2,2            | 0,001    |
| Холестерин, ммоль/л                                  | 5,5 ± 1,1           | 6,0 ± 1,2           | 0,016    | 5,3 ± 1,0**         | 5,8 ± 1,1            | 0,001    |
| Триглицериды, ммоль/л                                | 1,54 ± 0,55         | 2,10 ± 1,22         | 0,078    | 1,45 ± 0,54         | 1,56 ± 0,88          | –        |
| Калий, ммоль/л                                       | 4,23 ± 0,62         | 3,92 ± 0,57         | –        | 4,16 ± 0,57         | 4,27 ± 0,87          | –        |
| Мочевая кислота, мкмоль/л                            | 288 ± 115           | 231 ± 86            | –        | 274 ± 76            | 297 ± 102            | –        |
| <b>Качество жизни</b>                                |                     |                     |          |                     |                      |          |
| GQLI, баллы  | 29 ± 9              | 32 ± 10             | 0,009    | 31 ± 9***           | 36 ± 12*             | 0,001    |
| САН, баллы   | 4,4 ± 1,3           | 3,8 ± 1,2           | 0,001    | 4,1 ± 1,3***        | 3,5 ± 1,3            | 0,001    |
| <b>Лечение</b>                                       |                     |                     |          |                     |                      |          |
| Не лечились, абс. (%)                                | 271 (51)            | 28 (39)             | –        | 391 (48)            | 69 (37)              | 0,008    |
| ИАПФ, абс. (%)                                       | 145 (27)            | 33 (46)             | 0,002    | 265 (33)*           | 75 (40)              | 0,055    |
| БАБ, абс. (%)  | 51 (9)              | 5 (7)               | –        | 58 (7)              | 12 (6)               | –        |
| БКК, абс. (%)  | 48 (9)              | 4 (6)               | –        | 57 (7)              | 18 (10)              | –        |
| Диуретики, абс. (%)                                  | 20 (4)              | 2 (3)               | –        | 30 (4)              | 8 (4)                | –        |
| АРА II, абс. (%)                                     | 1 (0,2)             | –                   | –        | 12 (1,5)*           | 4 (2,2)              | –        |

**Примечание.**

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  – статистически значимое отличие по сравнению с показателем в аналогичной группе мужчин; СД – сахарный диабет, АГ – артериальная гипертензия, ИМТ – индекс массы тела, САД<sub>max</sub>/ДАД<sub>max</sub> – максимальное значение систолического/диастолического АД, которое пациент отмечал до включения в исследование, ЧСС – частота сердечных сокращений, GQLI/САН – качество жизни, оцененное с помощью модифицированного Гётеборгского опросника (Göteborg Quality of Life Instrument) и опросника САН (Самочувствие, Активность, Настроение), ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БАБ – β-адреноблокаторы, БКК – блокаторы кальциевых каналов, АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II.



нее различие составило 6 (4–9) и 3 (1–4) мм рт. ст., соответственно. Следует отметить, что указанные различия в уровне АД были наиболее заметны в группе больных, ранее не получавших антигипертензивной терапии (табл. 2). В частности, у женщин с СД среднее различие величины максимального систолического и диастолического АД по сравнению с женщинами без СД составило 12 (7–17) и 4 (1–6) мм рт. ст., а систолического и диастолического АД при включении в исследование – 11 (6–16) и 4 (2–3) мм рт. ст., соответственно. В группе мужчин подобных отличий обнаружено не было. Кроме того, у женщин без СД уровень максимального систолического АД, а также АД при включении в исследование был достоверно ниже, чем у мужчин без СД. Напротив, у женщин с СД уровень систолического АД как максимального, так и при включении в исследование был выше, чем у мужчин с СД.

Указанные наблюдения, зарегистрированные в условиях амбулаторной практики у больных с неконтролируемой гипертензией, соответствовали результатам мета-анализа когортных исследований, согласно которым уровень систолического АД у женщин с СД существенно выше не только по сравнению с таковым у женщин без СД, но и муж-

чин с СД [7]. Вместе с тем уровень липидов у мужчин и женщин с СД, включенных в исследование БОЛЕРО, не различался. Это указывает на то, что больший риск смерти от сердечно-сосудистых причин у женщин с СД, по сравнению с таковым у мужчин [7], может быть связан именно с высоким систолическим АД.

Результаты 8-недельной терапии препаратом Равел СР представлены в таблице 3. Показано, что величина снижения АД у мужчин и женщин была сопоставима и практически не зависела от наличия или отсутствия СД (табл. 3). В целом в общей группе больных (без учета пола и наличия СД) снижение систолического и диастолического АД составило  $29 \pm 14$  и  $15 \pm 10$  мм рт. ст. или  $17,2 \pm 7,4\%$  и  $15,1 \pm 9,2\%$  от исходного уровня давления соответственно (в обоих случаях  $p < 0,001$ ).

Факторы, ассоциированные с изменением систолического АД в результате лечения, в анализируемых группах представлены в таблице 4. Наиболее значимым предиктором являлся исходный уровень систолического АД: чем выше была величина давления при включении в исследование, тем большее изменение отмечалось в результате 8-недельной терапии препаратом Равел СР или его комбинацией

Таблица 2

Уровень АД у мужчин и женщин, ранее не получавших антигипертензивное лечение

| Пол     | СД 2-го типа | Максимальное АД, мм рт. ст. |          | АД при включении в исследование, мм рт. ст. |          |
|---------|--------------|-----------------------------|----------|---|----------|
|         |              | САД                         | ДАД      | САД   | ДАД      |
| Мужчины | Нет          | 173 ± 18                    | 103 ± 10 | 160 ± 14                                    | 96 ± 8   |
|         | Есть         | 168 ± 18                    | 101 ± 9  | 156 ± 14                                    | 97 ± 9   |
| Женщины | Нет          | 169 ± 18*                   | 102 ± 10 | 156 ± 12**                                  | 91 ± 8** |
|         | Есть         | 181 ± 21*                   | 105 ± 9  | 167 ± 20*                                   | 99 ± 11  |

Примечание.

\*  $p < 0,01$ ; \*\*  $p < 0,001$  – статистически значимое отличие по сравнению с показателем в аналогичной группе мужчин; САД/ДАД – систолическое/диастолическое АД.

Таблица 3

Изменение АД в результате 8-недельной терапии препаратом Равел СР

| Пол     | СД 2-го типа    | Снижение АД, % от исходного уровня |             | Снижение АД, мм рт. ст. |          |
|---------|-----------------|------------------------------------|-------------|-------------------------|----------|
|         |                 | САД                                | ДАД         | САД                     | ДАД      |
| Мужчины | Нет, $n = 479$  | -16,7 ± 7,9                        | -14,9 ± 9,2 | -28 ± 15                | -15 ± 10 |
|         | Есть, $n = 59$  | -17,4 ± 7,5                        | -16,4 ± 8,1 | -29 ± 15                | -17 ± 9  |
| Женщины | Нет, $n = 738$  | -17,5 ± 7,0*                       | -15,1 ± 9,1 | -29 ± 13                | -15 ± 9  |
|         | Есть, $n = 163$ | -17,4 ± 8,0                        | -15,6 ± 9,0 | -30 ± 17                | -16 ± 10 |

Примечание.

\*  $p = 0,051$  при сравнении с показателем в аналогичной группе мужчин; САД/ДАД – систолическое/диастолическое АД.

Независимые факторы, ассоциированные с изменением систолического АД в результате лечения

| Пол     | СД 2-го типа | Показатель                             | Коэффициент $\beta$ | $p$   |
|---------|--------------|--|---------------------|-------|
| Мужчины | Нет          | Исходное САД, мм рт. ст.               | -0,705              | 0,001 |
|         |              | БКК (0 – нет, 1 – да)                  | -0,094              | 0,015 |
| Женщины | Нет          | Исходное САД, мм рт. ст.               | -0,684              | 0,001 |
|         |              | Инсульт в анамнезе (0 – нет, 1 – да)   | 0,367               | 0,002 |
|         |              | Исходное САД, мм рт. ст.               | -0,656              | 0,001 |
|         |              | Исходная оценка КЖ, баллы              | -0,310              | 0,001 |
|         |              | $\Delta$ оценки КЖ, баллы              | -0,205              | 0,001 |
|         |              | Монотерапия Равел СР (0 – нет, 1 – да) | -0,201              | 0,001 |
|         |              | ИАПФ (0 – нет, 1 – да)                 | -0,098              | 0,025 |
|         |              | Исходное ДАД, мм рт. ст.               | -0,073              | 0,03  |
|         |              | АРА II (0 – нет, 1 – да)               | 0,069               | 0,033 |
|         |              | ИМ в анамнезе (0 – нет, 1 – да)        | 0,067               | 0,034 |
| Женщины | Есть         | Исходное САД, мм рт. ст.               | 0,063               | 0,042 |
|         |              | Исходное САД, мм рт. ст.               | -0,833              | 0,001 |

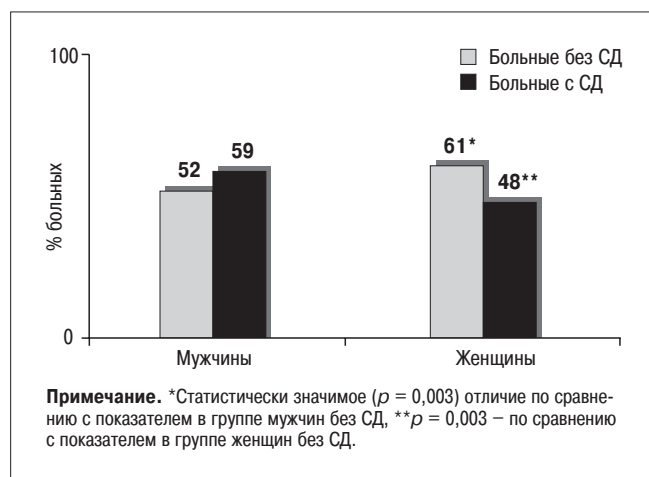
**Примечание.**

САД/ДАД – систолическое/диастолическое АД, БКК – блокаторы кальциевых каналов, КЖ – качество жизни, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II, ИМ – инфаркт миокарда.

с другими антигипертензивными препаратами. Другие факторы были связаны с изменением систолического АД в меньшей степени, причем наибольшее количество предикторов изменения АД было отмечено в группе женщин без СД. С большим снижением АД были связаны повышение оценки качества жизни, монотерапия диуретиком или его комбинация с ИАПФ, исходно высокий уровень диастолического АД; с меньшим снижением – исходно худшая оценка качества жизни, комбинация диуретика и АРА II, инфаркт миокарда в анамнезе, привычка курения.

Целевой уровень АД (<140/90 мм рт. ст.) в группе больных без СД был достигнут у значительно большего числа женщин, чем мужчин (рис. 1). Соответственно, шансы такого снижения АД в результате лечения у женщин были значительно выше – ОШ составило 1,45 (1,12–1,87) (скорректировано с учетом возраста и исходного АД). У мужчин и женщин с СД частота достижения этого уровня АД не различалась.

При анализе исходов лечения в группах, разделенных по полу, было показано, что снижение АД <140/90 мм рт. ст. у мужчин не зависело от наличия СД – ОШ для больных с СД составило 1,17 (0,68–2,01) по сравнению с больными без СД. В группе женщин с СД такое снижение АД происходило достоверно реже – ОШ составило 0,59 (0,42–0,83), чем у женщин без СД. При коррекции



**Рисунок 1. Частота больных с уровнем АД <140/90 мм рт. ст. в конце 8-недельной терапии препаратом Равел СР**

с учетом исходного уровня систолического АД различия в группе женщин нивелировались – ОШ составило 0,84 (0,56–1,24), т.е. они в значительной степени определялись более высоким уровнем АД у женщин с СД при включении в исследование, чего не наблюдалось в группе мужчин (см. табл. 1).

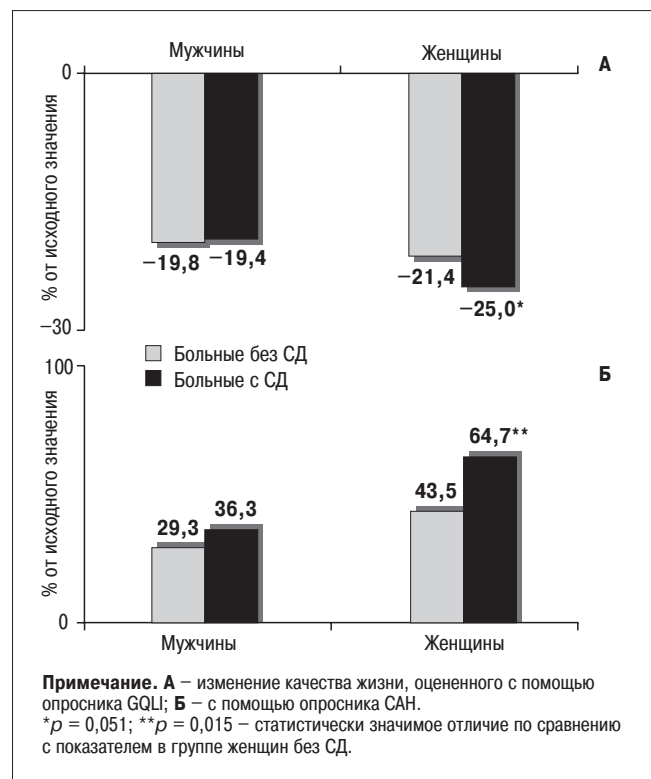
Следует отметить, что подобное снижение АД (<140/90 мм рт. ст. у 52–61% больных) было отмечено и в других исследованиях с открытым дизайном, анализировавших эффективность монотерапии индапамидом ретард или его применения у пациентов

с неконтролируемой другими антигипертензивными препаратами гипертензией [20, 21]. Вместе с тем необходимо подчеркнуть, что согласно существующим рекомендациям у больных СД следует стремиться к снижению уровня АД ниже 130/80 мм рт. ст. [22]. Этот уровень АД в результате 8-недельной терапии был достигнут лишь у 25 (11%) мужчин и женщин с СД (15% больных, получавших монотерапию диуретиком и 9% – комбинированную терапию). Не исключено, что низкая частота достижения целевого уровня АД объясняется относительно короткой продолжительностью исследования при исходно высоком уровне АД у больных СД. И, действительно, у больных СД уровень АД снижался в той же степени, что и больных без СД (см. табл. 3). Для сравнения: по данным исследования UKPDS, наибольшее снижение АД у больных СД, включенных в группу «агрессивной» тактики лечения (снижение АД <150/85 мм рт. ст.), отмечалось лишь по итогам первого года наблюдения (около 60% больных получали монотерапию). Однако небольшое снижение систолического АД происходило и в дальнейшем, вплоть до 5-го года наблюдения (около 40% больных на монотерапии), а диастолического АД – до момента завершения исследования (в среднем через 8,4 лет, более 35% больных на монотерапии) [23]. С другой стороны полученные результаты еще раз указывают на то, что для достижения целевых значений АД у пациентов с СД часто необходима комбинированная терапия. Это согласуется с последними рекомендациями Американских ассоциаций кардиологов и диабетологов, предложивших в дополнение к базовой терапии, направленной на снижение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, включать в лечение больных артериальной гипертензией с СД тиазидные диуретики [24]. Назначение препаратов этого класса, в частности, медленно высвобождающейся формы индапамида, является, несомненно, обоснованным, так как, по данным мета-анализа, именно эта форма диуретика позволяет достичь наибольшего, по сравнению с другими современными антигипертензивными препаратами, снижения АД [25], в том числе и у больных СД 2-го типа [26]. Кроме того, отмечено, что индапамид ретард не уступает ИАПФ в положительном влиянии на органы-мишени у больных СД [27], а также снижает смертность у больных гипертензией старческого возраста [28].

В результате 8-недельной монотерапии препаратом Равел СР или его добавления к уже проводимому лечению положительное изменение оценки качества жизни по опросникам GQLI и САН было отмечено как в группе мужчин, так и в группе женщин

(во всех случаях при сравнении с исходным значением  $p < 0,001$ ) (рис. 2). Тем не менее изменение оценки качества жизни у мужчин с СД не отличалось от такового у мужчин без СД. Напротив, в группе женщин с СД повышение оценки качества жизни было более значительным, чем у женщин без СД, что важно подчеркнуть, учитывая сопоставимое снижение АД в указанных группах. Кроме того, согласно результатам применения опросника САН качество жизни у женщин как с СД, так и без СД повышалось в большей степени, чем у мужчин ( $p < 0,01$  и  $< 0,001$  соответственно). При использовании опросника GQLI большее повышение качества жизни у женщин в сравнении с таковым у мужчин было отмечено только при сравнении общих групп больных, без учета наличия или отсутствия СД ( $p = 0,027$ ).

При коррекции с учетом возраста, исходной оценки качества жизни, исходного уровня систолического АД и его изменения в результате лечения степень повышения качества жизни у мужчин и женщин не различалась. При анализе факторов, ассоциированных с изменением оценки качества жизни в результате лечения, было показано, что независимо от пола и наличия СД в анамнезе с большим повышением качества жизни была связана ее относительно низкая исходная величина (худшее качество жизни в начале исследования), с меньшим –



**Рисунок 2.** Изменение качества жизни у мужчин и женщин в результате 8-недельной терапии, включавшей препарат Равел СР

пожилой возраст больных (табл. 5). Кроме того, наименьшее повышение оценки качества жизни происходило у мужчин без СД с относительно высоким ИМТ. У женщин вне зависимости от наличия СД большее повышение качества жизни было связано со снижением ЧСС, у женщин без СД – со снижением систолического АД, его относительно низким максимальным уровнем в анамнезе, ранее нелеченной артериальной гипертонией. Наименьшее изменение оценки качества жизни было отмечено также и у женщин с СД и инсультом в анамнезе.

Таким образом, в результате проведенного исследования было показано, что больные СД 2-го типа имеют большую длительность анамнеза артериальной гипертонии, чаще страдают ожирением, имеют ИБС, перенесенный инфаркт миокарда и инсульт, имеют более низкое качество жизни, чем пациенты без диабета. Кроме того, женщины с артериальной

гипертонией и СД 2-го типа старше, имеют большую окружность талии, чаще имеют абдоминальный тип ожирения, более высокий уровень креатинина по сравнению с женщинами без диабета. Уровень АД у них достоверно выше, чем у мужчин и женщин не страдающих СД. Выраженность снижения АД при терапии диуретиком Равел СР не зависит от пола пациентов и наличия СД. Вероятность достижения целевых значений АД (<140/90 мм рт. ст.) при назначении Равел СР у женщин без СД 2-го типа выше, чем у мужчин. Вместе с тем при наличии СД 2-го типа частота достижения целевых значений АД у женщин с СД ниже, чем у женщин без СД, и не отличается от таковой у мужчин. Качество жизни женщин на фоне терапии, включавшей Равел СР, повышается в большей степени, чем у мужчин. При этом наибольшее повышение оценки качества жизни происходит у женщин, страдающих СД 2-го типа.

Таблица 5

## Независимые факторы, ассоциированные с изменением оценки качества жизни по шкале САН

| Пол     | СД 2-го типа | Показатель                              | Коэффициент $\beta$ | $p$   |
|---------|--------------|---|---------------------|-------|
| Мужчины | Нет          | Исходная оценка КЖ, баллы               | -0,749              | 0,001 |
|         |              | Возраст, годы                           | -0,192              | 0,001 |
|         |              | ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                  | -0,111              | 0,005 |
|         | Есть         | Исходная оценка КЖ, баллы               | -0,492              | 0,003 |
|         |              | Возраст, годы                           | -0,316              | 0,047 |
| Женщины | Нет          | Исходная оценка КЖ, баллы               | -0,758              | 0,001 |
|         |              | $\Delta$ САД, мм рт. ст.                | -0,100              | 0,001 |
|         |              | $\Delta$ ЧСС, уд/мин                    | -0,075              | 0,012 |
|         |              | Монотерапия Равел СР, (0 – нет, 1 – да) | 0,08                | 0,01  |
|         |              | Возраст, годы                           | -0,067              | 0,027 |
|         |              | САД <sub>max</sub> , мм рт. ст.         | -0,07               | 0,037 |
|         | Есть         | Исходная оценка КЖ, баллы               | -0,729              | 0,001 |
|         |              | Возраст, годы                           | -0,231              | 0,002 |
|         |              | $\Delta$ ЧСС, уд/мин                    | -0,217              | 0,002 |
|         |              | Инсульт в анамнезе (0 – нет, 1 – да)    | -0,174              | 0,01  |

**Примечание.**

КЖ – качество жизни, ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое АД, ЧСС – частота сердечных сокращений.

**ЛИТЕРАТУРА**

- Rydén L., Standl E., Bartnik M., et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2007; 28(1): 88–136.
- Boyle J.P., Honeycutt A.A., Narayan K.M., et al. Projection of diabetes burden through 2050: impact of changing demography and disease prevalence in the U.S. Diabetes Care 2001; 24: 1936–40.
- Wild S., Roglic G., Green A., et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004; 27(5): 1047–53.
- Эпидемиологическая ситуация по сахарному диабету в Московской области в 2004 году (по данным Регистра). Сборник научно-практических материалов. Под ред. В.Ю.Семенова, А.В.Древалю М.: ЭЛЕКС-КМ, 2005; 224.

5. DECODE Study Group. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care* 2003; 26(1): 61–9.
6. Women with diabetes: quality of health care, 2004–2005. Доступно на <http://ahrq.hhs.gov>
7. Huxley R., Barzi F., Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006; 332(7533): 73–8.
8. Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Кудрякова С.В., Рыжкова С.Г. Эпидемиология инсулиннезависимого сахарного диабета. *Проблемы эндокринологии* 1998; 44(3): 45–9.
9. Morgan C.L., Currie C.J., Peters J.R. Relationship between diabetes and mortality: a population study using record linkage. *Diabetes Care* 2000; 23(8): 1103–7.
10. Hu G., DECODE Study Group. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes. *Diabetologia* 2003; 46(5): 608–17.
11. Глезер М.Г. Результаты российского исследования ПОЛОНЕЗ. *Терапевтический архив* 2006; 4: 44–9.
12. Агеев Ф.Т., Фомин И.В., Мареев В.Ю. и др. Распространенность и особенности терапии артериальной гипертензии у мужчин и женщин Европейской части РФ. Материалы конференции «Проблемы женского здоровья и пути их решения». Выпуск 1. М.: Медиком, 2005; 14–7.
13. Чазова И.Е., Беленков Ю.Н. От идеи к клинической практике: первые результаты Российского национального исследования оптимального снижения артериального давления (РОСА). *Consilium medicum* 2004; 2: 18–23.
14. Шальнова С.А., Марцевич С.Ю., Деев А.Д., Лукина Ю.В. Первые результаты открытого многоцентрового рандомизированного клинического исследования по применению препарата акридилол в комбинированной терапии у больных артериальной гипертензией и ожирением или сахарным диабетом 2-го типа (АККОРД). *Кардиология* 2008; 48(8): 28–33.
15. Turnbull F., Neal B., Algert C., et al. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005; 165(12): 1410–9.
16. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Результаты программы «Базовое лечение и антигипертензивный эффект: препарат Равел СР у пациентов с артериальной гипертензией» БОЛЕРО. *Системные гипертензии* 2008; 2: 31–6.
17. Tibblin G., Cato K., Svärdsudd K. Göteborg quality of life study of men born in 1913 and 1923 – age, sex, job satisfaction and cardiovascular diseases. *Scand J Prim Health Care Suppl* 1990; 1: 39–45.
18. Sullivan M., Karlsson J., Bengtsson C., et al. «The Göteborg Quality of Life Instrument» – a psychometric evaluation of assessments of symptoms and well-being among women in a general population. *Scand J Prim Health Care* 1993; 11(4): 267–75.
19. Практикум по возрастной психологии. Под ред. Л.А. Головей, Е.Ф. Рыбалко. СПб.: Речь, 2002.
20. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Склизкова Л.А., Моисеев В.С. Лечение и обследование пожилых больных с артериальной гипертензией: представления врачей и реальная практика (по данным Российской научно-практической программы АРГУС). *Артериальная гипертензия* 2002; 8(5): 165–8.
21. Akram J., Sheikh U.E., Mahmood M., Donnelly R. Antihypertensive efficacy of indapamide SR in hypertensive patients uncontrolled with a background therapy: the NATIVE study. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(12): 2929–36.
22. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. 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). *J Hypertens* 2007; 25(6): 1105–87.
23. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998; 317(7160): 703–13.
24. Buse J.B., Ginsberg H.N., Bakris G.L., et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2007; 115(1): 114–26.
25. Baguet J.P., Legallacier B., Auquier P., Robitail S. Updated meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Clin Drug Investig* 2007; 27(11): 735–53.
26. Kuo S.W., Pei-Dee, Hung Y.J., et al. Effect of indapamide SR in the treatment of hypertensive patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2003; 16(8): 623–8.
27. Marre M., Puig J.G., Kokot F., et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens* 2004; 22(8): 1613–22.
28. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E., et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358(18): 1887–98.



# СЕКСУАЛЬНЫЕ ДИСФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН С СИМПТОМАМИ РАЗДРАЖЕНИЯ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ: НОВАЯ ОБЛАСТЬ УРОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## РЕЗЮМЕ

Представлены результаты исследования, направленного на изучение связи симптомов раздражения мочевого пузыря с выраженностью сексуальной дисфункции у женщин. Для изучения сексуальной дисфункции использовался опросник FSFI (Female Sexual Function Index). Показано, что нарушение сексуальной дисфункции регистрируется у 80–90% женщин с симптомами раздражения мочевого пузыря, а ее частота не зависит от причины возникновения симптомов (инфекционного или неинфекционного генеза, наличия стресс-инконтиненции). Комплексная терапия основного заболевания позволила достичь лучшего результата (снижение частоты женщин с сексуальной дисфункцией) при воспалительном генезе симптомов раздражения мочевого пузыря. В группе женщин с неинфекционной природой этих симптомов частота случаев сексуальной дисфункции в результате лечения изменилась незначительно, в группе женщин со стресс-инконтиненцией — осталась прежней. Таким образом, сексуальная дисфункция регистрируется у большинства женщин, обращающихся за медицинской помощью с симптомами раздражения мочевого пузыря. Комплексное лечение таких женщин сопровождается восстановлением сексуальной функции, но только в случае инфекционной природы симптомов нарушения мочеиспускания.

**Ключевые слова:** женщины, lower urinary tract symptoms, сексуальная дисфункция, лечение.

## ABSTRACT

The results of study of a relationship between symptoms of irritation of urinary bladder and intensity of sexual dysfunction in women are presented in this article. Questionnaire FSFI (Female Sexual Function Index) was used for the estimation of sexual dysfunction. It was shown that disorders of sexual function was registered in 80–90% of women with symptoms of irritation of urinary bladder, and its frequency does not depend on reason of symptoms onset (infectious or non-infectious genesis, presence of stress incontinence). Complex treatment of fundamental illness led to better result (decrease of rate of women with sexual dysfunction) if patient had inflammatory genesis of lower urinary tract symptoms. The rate of cases of sexual dysfunction changed insignificantly after treatment in patients with non-infectious reasons of these symptoms, and does not changed in women with stress incontinence. Sexual dysfunction is registered in most cases in women with symptoms of irritation of urinary bladder. Complex treatment of these women leads to the recovery of sexual functions, but only in cases with infectious genesis of symptoms of miction disorders.

**Key words:** women, lower urinary tract symptoms, sexual dysfunction, treatment.

М.И. Коган<sup>1</sup>,  
С.Ю. Калинин<sup>2</sup>,  
Н.Э. Авадиева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ростовский государственный медицинский университет;

<sup>2</sup> Эндокринологический научный центр РАМН, Москва



для  
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

**Калинин**  
**Светлана Юрьевна**,  
доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Эндокринологического научного центра РАМН

**Адрес:** 125565 Москва, ул. Фестивальная, 4–53

Любые формы нарушения мочеиспускания резко снижают качество жизни, создают психологические проблемы [1]. Расстройство мочеиспускания, не угрожая жизни больных, вызывает тяжелые физические и моральные страдания, обусловленные глубокой психической травмой, сексуальным конфликтом, развитием невроза.

Дизурия — частый симптом заболеваний нижних мочевых путей [1, 2]. У женщин дизурия часто сопровождается такие заболевания, как цистит, цисталгия, уретрит. Кроме того, причинами дизурии могут быть нейроэндокринные нарушения в организме женщины, расстройства кровообращения в органах малого таза, функциональные нарушения нижних мочевых путей. При всем многообразии факторов, приводящих к нарушению основных функций нижнего мочевого тракта (резервуарной и эвакуаторной), они проявляются комбинацией однотипных симптомов — изменениями частоты мочеиспусканий в течение суток (учащение или урежение), количеством одномоментной выделенной мочи, нарушениями чувствительности, различными видами недержания и задержки мочи [1].

Сексуальная реакция у женщин представляется чрезвычайно изменчивой и многогранной, составленной из сложного взаимодействия физиологических, психологических и межличностных элементов [3]. Современная система определений и классификаций женских сексуальных дисфункций, пересмотренная на II Международном совещании по сексуальной дисфункции у мужчин и женщин (Париж, 2004 г.), включает [4]:



- I. Пониженное сексуальное желание (интерес) (Hypoactive sexual desire/interest disorder).
- II. Расстройство возбуждения (Arousal disorder).
- III. Оргазмическое расстройство (Orgasmic disorder).
- IV. Диспареуния (Dyspareunia) – появление неприятных или болевых ощущений перед, во время или после полового акта при отсутствии вагинизма.
- V. Расстройство сексуального поведения (отвращение к сексу) (Sexual aversion disorder).
- VI. Вагинизм (Vaginismus).

Целью настоящего исследования явилось изучение связи симптомов раздражения мочевого пузыря с выраженностью сексуальной дисфункции у женщин.

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в клинике урологии Ростовского государственного медицинского университета и поликлиниках г. Ростов-на-Дону. В исследование были включены 52 женщины, обратившиеся с симптомами раздражения нижних мочевых путей (Lower Urinary Tract Symptoms – LUTS). Все пациентки, обратившиеся с проблемами урологического характера, проходили комплексное урогинекологическое обследование, включающее в себя:

- 1) осмотр;
- 2) сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания;
- 3) объективное обследование, в т.ч. влагалищное исследование;
- 4) заполнение дневника мочеиспусканий;
- 5) дополнительные методы исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови;
- 6) бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности к антибиотикам;
- 7) УЗИ органов мочевыделительной системы;
- 8) исследование гормонального профиля;
- 9) по показаниям – комплексное уродинамическое исследование;
- 10) по показаниям – цистография, обзорная и экскреторная урография;
- 11) по показаниям – консультация гинеколога.

Для изучения сексуальной дисфункции использовался опросник FSFI (Female Sexual Function Index) [5], который женщины заполняли до и после лечения. Наличие нарушений половой функции оценивалось по величине балла шести доменов опросника. Нарушение регистрировалось при оценке домена «желание» <3,6 балла (разброс значений от 1,2 до 6,0), «возбуждение» – <4,2 балла (0,0–6,0), «лубрикация» или «степень увлажнения влагалища» – <4,8 балла (0,0–6,0), «оргазм» –

<3,6 балла (0,0–6,0), «удовлетворение» – <4,8 балла (0,8–6,0), «боль» – <2,4 балла (0,0–6,0). Общий балл менее 24,75 расценивался как наличие женской сексуальной дисфункции.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы STATISTICA 6.0 (StatSoft, США). Сравнение количественных переменных, представленных в виде среднего арифметического значения  $\pm$  стандартная ошибка, проводили с помощью *t*-критериев Стьюдента для независимых групп и попарного сравнения. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В начале исследования все женщины были разделены на 3 группы: 1-я группа – женщины с циститом ( $n = 30$ , 58%), 2-я группа – женщины с гиперактивным мочевым пузырем (ГАМП) или другими нейрогенными нарушениями нижних мочевых путей ( $n = 12$ , 23%), 3-я группа – женщины с недержанием мочи (стресс-инконтиненция,  $n = 10$ , 19%). Средний возраст женщин в группах составил  $40 \pm 2$ ;  $33 \pm 4$  и  $39 \pm 4$  лет притом, что менопауза была отмечена у 30, 25 и 20% женщин, соответственно. Максимальная длительность менопаузы была зафиксирована у женщин 3-й группы (с недержанием мочи) –  $10 \pm 5$  лет. У женщин 1-й и 2-й групп длительность менопаузы составила  $5 \pm 1$  и  $8 \pm 5$  лет, соответственно.

В ходе обследования пациентам проводилась соответствующая терапия урологической патологии (антибактериальная, фитотерапия, поведенческая терапия, назначение антиму斯卡риновых препаратов). Кроме того, одной женщине было выполнено хирургическое вмешательство – TVT (пластика свободной синтетической петлей), в четырех случаях, согласно рекомендациям гинекологов, проведена заместительная гормональная терапия, к терапии 16 женщин в ходе исследования был добавлен силденафила цитрат.

Анализ результатов оценки выраженности сексуальной дисфункции с помощью опросника FSFI показал, что в группе женщин с инфекционной природой симптомов раздражения нижних мочевых путей (1-я группа) до начала терапии чаще всего регистрировались нарушения лубрикации, удовлетворения, желания (табл. 1). Во второй группе (неинфекционные причины симптомов) чаще отмечались нарушения выделения смазки и возбуждения, в 3-й группе – нарушения лубрикации, удовлетворения и оргазма. В целом нарушение сексуальной дисфункции (общий балл <24,75) было зарегистрировано у 80–90% женщин с симптомами раздражения мочевого пузыря, а ее частота не зависит от причины возникновения

Таблица 1

**Выраженность сексуальной дисфункции у женщин с симптомами раздражения нижних мочевых путей до и после лечения, оцененная с помощью опросника FSFI**

| Домен                          | Группа 1 | Группа 2 | Группа 3 |
|--------------------------------|----------|----------|----------|
| <b>До лечения, абс. (%)</b>    |          |          |          |
| Желание                        | 24 (80)  | 9 (75)   | 8 (80)   |
| Любрикация                     | 30 (100) | 12 (100) | 10 (100) |
| Возбуждение                    | 23 (77)  | 12 (100) | 8 (80)   |
| Оргазм                         | 17 (57)  | 10 (83)  | 9 (90)   |
| Боль                           | 10 (33)  | 3 (25)   | 6 (60)   |
| Удовлетворение                 | 28 (93)  | 10 (83)  | 9 (90)   |
| Общий балл                     | 24 (80)  | 11 (92)  | 9 (90)   |
| <b>После лечения, абс. (%)</b> |          |          |          |
| Желание                        | 14 (47)  | 8 (67)   | 7 (70)   |
| Любрикация                     | 28 (93)  | 11 (92)  | 10 (100) |
| Возбуждение                    | 21 (70)  | 12 (100) | 8 (80)   |
| Оргазм                         | 14 (47)  | 8 (67)   | 9 (90)   |
| Боль                           | 7 (23)   | 3 (25)   | 6 (60)   |
| Удовлетворение                 | 20 (67)  | 10 (83)  | 9 (90)   |
| Общий балл                     | 16 (53)  | 9 (75)   | 9 (90)   |

симптомов (инфекционного или неинфекционного генеза, наличия стресс-инконтиненции). В ходе проведенной терапии положительная динамика отмечена в оценке доменов «желание» (во всех группах), «удовлетворение» (в 1 группе), а также общего балла (в 1-й и 2-й группах), т.е. наилучшие результаты лечения отмечены в группе женщин с инфекционной природой симптомов раздражения нижних мочевых путей (циститом). В группе женщин с неинфекционной природой этих симптомов частота случаев сексуальной дисфункции в результате лечения изменилась незначительно (с 92 до 75%), в группе женщин со стресс-инконтиненцией – осталась прежней (90%).

Опросник FSFI позволяет идентифицировать не только наличие нарушений, но и определить суммарную оценку ответов женщин (табл. 2). Было показано, что статистически значимые различия между 1-й и 2-й группами наблюдались только по суммарной оценке домена «возбуждение» до ( $p = 0,038$ ) и после лечения ( $p = 0,028$ ). Наиболее сильные различия обнаруживаем между 1-й и 3-й группой: отмечено для суммарной оценки домена «возбуждение» до лечения, доменам «боль» и «удовлетворение» после лечения, общего балла до и после лечения.

Подводя итог данному исследованию, хотелось бы провести анализ результатов и других исследований, посвященных этой проблематике. Так, в 2008 г.

В. Cohen и соавт. опубликовали результаты исследования, целью которого являлось изучение связи между LUTS (симптомами раздражения нижнего мочевого тракта) и недержанием мочи, с одной стороны, и женской сексуальной дисфункцией, с другой, с использованием валидизированного инструмента – индекса женской сексуальной функции (FSFI) [6]. В исследование в течение трех лет были включены 236 пациентов, заполнивших опросник FSFI, у которых удалось выполнить уродинамическую оценку наличия LUTS или недержания мочи. Средний возраст участников исследования составил 50 лет (от 18 до 69). Было отмечено, что на сексуальную функцию женщин отрицательно влияет наличие LUTS в сочетании с недержанием мочи и наличием гиперактивного детрузора. Наибольшие нарушения были отмечены при оценке таких доменов опросника, как «желание», «выделение смазки», «оргазм» и «сексуальное удовлетворение». В проведенном нами исследовании преобладающими доменами сексуальной дисфункции являлись нарушение lubricации, удовлетворения и оргазма. Кроме того, нами были отмечены «резистентности» сексуальной дисфункции к проводимой терапии у женщин с недержанием мочи.

V. Vats и соавт. провели исследование в Великобритании, целью которого явилось изучение влияния LUTS на сексуальную функцию женщин по данным врачей общей практики [7]. Выяснилось, что, несмотря на различия в распространенности случаев LUTS, связанной с возрастом женщин, суммарная оценка симптомов раздражения нижнего мочевого тракта является высоко достоверным фактором для прогноза развития сексуальной дисфункции. Женщины с симптомами раздражения нижнего мочевого тракта, включая случаи ГАМП, с достоверно большей вероятностью сообщают о наличии сексуальной дисфункции по сравнению с женщинами без LUTS/ГАМП. Эти данные свидетельствуют, что при диагностике и лечении таких состояний у женщин необходимо учитывать связь между сексуальной дисфункцией и LUTS/ГАМП.

A. Salonia и соавт. провели исследование, целью которого было определить распространенность сексуальной дисфункции у женщин с недержанием мочи и/или симптомами раздражения мочевого тракта по сравнению с женской популяцией в целом [8]. Было показано, что сексуальная дисфункция была диагностирована у 99 из 216 женщин (46%). Из них 34 (34%) женщины сообщили о гипоактивном сексуальном желании, 23 (23%) – о расстройстве сексуального возбуждения, 11 женщин (11%) предъявляли жалобы на недостаточность оргазмической функции,

Таблица 2

## Суммарная оценка доменов опросника FSFI женщинами с симптомами раздражения нижних мочевых путей

| Домены                      | Группа 1,<br>n = 30 | Группа 2,<br>n = 12 | Группа 3,<br>n = 10 | p<br>(1-2) | p<br>(1-3) | p<br>(2-3) |
|-----------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|------------|------------|------------|
| <b>До лечения, баллы</b>    |                     |                     |                     |            |            |            |
| Желание                     | 2,3 ± 0,2           | 2,8 ± 0,2           | 2,6 ± 0,3           | 0,568      | 0,863      | 0,766      |
| Любрикация                  | 2,1 ± 0,3           | 2,2 ± 0,4           | 1,3 ± 0,5           | 0,823      | 0,150      | 0,222      |
| Возбуждение                 | 3,6 ± 0,2           | 2,6 ± 0,4           | 2,4 ± 0,5           | 0,038      | 0,026      | 0,766      |
| Оргазм                      | 2,9 ± 0,3           | 2,5 ± 0,3           | 2,1 ± 0,4           | 0,380      | 0,122      | 0,428      |
| Боль                        | 3,1 ± 0,3           | 2,9 ± 0,5           | 2,6 ± 0,3           | 0,596      | 0,223      | 0,409      |
| Удовлетворение              | 3,1 ± 0,2           | 3,4 ± 0,4           | 2,3 ± 0,4           | 0,435      | 0,111      | 0,048      |
| Общий балл                  | 17,4 ± 1,0          | 16,2 ± 1,5          | 13,3 ± 1,7          | 0,486      | 0,035      | 0,210      |
| <b>После лечения, баллы</b> |                     |                     |                     |            |            |            |
| Желание                     | 3,7 ± 0,2           | 3,1 ± 0,3           | 3,0 ± 0,3           | 0,215      | 0,155      | 0,843      |
| Любрикация                  | 3,3 ± 0,2           | 2,7 ± 0,4           | 2,9 ± 0,2           | 0,253      | 0,434      | 0,716      |
| Возбуждение                 | 4,0 ± 0,2           | 2,9 ± 0,4           | 3,1 ± 0,4           | 0,028      | 0,083      | 0,692      |
| Оргазм                      | 3,4 ± 0,3           | 3,0 ± 0,30          | 2,7 ± 0,3           | 0,277      | 0,094      | 0,668      |
| Боль                        | 3,6 ± 0,2           | 3,2 ± 0,4           | 2,6 ± 0,3           | 0,350      | 0,026      | 0,166      |
| Удовлетворение              | 3,8 ± 0,3           | 3,7 ± 0,3           | 2,6 ± 0,3           | 0,738      | 0,022      | 0,038      |
| Общий балл                  | 21,8 ± 1,1          | 18,5 ± 1,5          | 16,9 ± 1,4          | 0,106      | 0,019      | 0,509      |

44 (44%) страдали от болевого сексуального расстройства (например, диспареунии или от генитальных болей вне полового сношения). Женщины, сообщившие о сниженном сексуальном желании, часто страдали стресс-инконтиненцией (47%). Кроме того, 60% женщин с расстройствами сексуального возбуждения и 61% женщин с болевыми сексуальными расстройствами жаловались на рецидивирующий бактериальный цистит. Около половины женщин, отмечавших нарушения оргазмической фазы, сообщили о недержании мочи при императивных позывах.

Таким образом, сексуальная дисфункция регистрируется у большинства женщин, обращающихся за

медицинской помощью с симптомами раздражения мочевого пузыря. Комплексное лечение таких женщин сопровождается восстановлением сексуальной функции только в случае инфекционной природы симптомов нарушения мочеиспускания. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что наличие у женщин симптомов нарушения мочеиспускания требует включать в стандарт обследования оценку наличия сексуальной дисфункции. Это позволит определить новые терапевтические цели, достижение которых будет способствовать повышению качества жизни женщин и, несомненно, качества их сексуальной жизни.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Гаджиева З.К. Расстройства мочеиспускания. М., 2006; 118.
2. Урология по Дональду Смитю. Под редакцией Э.Тонаго и Дж.Маканича, М., 2005; 234.
3. Carey J.C. Sexual Dysfunction. *Obstetrics gynecology clinics of North America* 2006; 33(4): 515–27.
4. Basson R., Althof S., Davis S., et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in women. *J Sex Med* 2004; 1(1): 24–34.
5. Rosen R., Brown C., Heiman J., et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2000; 26(2): 191–208.
6. Cohen B.L., Barboglio P., Gousse A. The impact of Lower Urinary Tract Symptoms and urinary incontinence on female sexual dysfunction using a validated instrument. *J Sex Med* 2008; 5: 1418–23.
7. Vats V., Morant S., Chapple C., Kelleher C. Increased sexual dysfunction in women with LUTS including OAB in a UK general practice setting: analyses from the THIN database. *European urology supplements*. Milan, 2008.
8. Salonia A., Zanni G., Nappi R.E., et al. Sexual dysfunction is common in women with lower urinary tract symptoms and urinary incontinence: results of a cross-sectional study. *Eur Urol* 2004; 45(5): 642–8.

# ВОССТАНОВЛЕНИЕ МИКРОБИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМ УРОГЕНИТАЛЬНЫМ ХЛАМИДИОЗОМ В РЕЗУЛЬТАТЕ ЛЕЧЕНИЯ ДЖОЗАМИЦИНОМ

## РЕЗЮМЕ

*В исследовании проанализирована эффективность лечения хронического урогенитального хламидиоза препаратом джозамицин. Показано, что терапия основного заболевания с применением антибактериального препарата приводит к санации нижних отделов репродуктивного тракта женщин от хламидийной инфекции (по данным ПЦР, у 95% женщин). Указанная динамика сопровождалась уменьшением интенсивности воспалительных явлений, уменьшением частоты выделения «ключевых» клеток в сочетании с нормализацией микрофлоры влагалища и ее восстановлением в половине случаев.*

**Ключевые слова:** женщины, хронический урогенитальный хламидиоз, лечение, джозамицин.

## АБСТРАКТ

*An efficacy of treatment of urogenital chlamydiosis with josamycin is analyzed in this trial. It was shown, that treatment of basic disease with antibacterial medication leads to sanitation of lower parts of reproductive tract in women with chlamydiosis (95% of patients, according to PCR). This dynamics was accompanied with decrease of activity of inflammatory symptoms and rate of isolation of "key" cells combined with normalization of vaginal micro flora and its recovery in half of cases.*

**Key words:** women, chronic urogenital chlamydial infections, treatment, josamycin.

**З.М.Мусаева**

Медико-санитарная  
часть № 32, Москва



ДЛЯ  
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

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

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

**В** последние годы урогенитальный хламидиоз (УГХ) приобрел особую актуальность в числе иных заболеваний, передающихся половым путем (ЗППП), оставаясь серьезной проблемой международной и национальных служб здравоохранения. По данным ВОЗ, до 15% из впервые зарегистрированных случаев ЗППП связано с урогенитальным хламидиозом [1]. В России ежегодно выявляется более 1 млн. больных УГХ, причем отмечена явная тенденция к увеличению заболеваемости. Вместе с тем стоит отметить и бурный рост предложений на рынке препаратов медикаментозной терапии хламидиоза. Наличие в арсенале лечебных средств большого числа антибиотиков, действующих на хламидии, позволяет с учетом ряда факторов (беременность, персистирующая инфекция) достигать полной санации нижних отделов генитального тракта от возбудителя и сопутствующей инфекции [2]. В этой связи особого внимания заслуживает джозамицин, успешно применяемый в клинической практике. Препарат отличается малотоксичностью, высокой липофильностью, благодаря чему удается достигать высокой внутриклеточной концентрации, что, по всей видимости, и является залогом успешной терапии УГХ.

Наряду с выбором эффективного антибактериального средства в последнее время активно рассматриваются недостатки агрессивного лечения (не менее 10–14 дней высокодозовой терапии). Речь идет о развитии на фоне антибактериальной терапии дисбиотических расстройств нижних отделов генитального тракта. Известно, что течение хламидийной инфекции часто сочетается с дисбактериозом влагалища [3]. Этиотропное лечение хламидиоза в этом случае может спровоцировать еще более глубокие изменения микробиоценоза, что ставит под сомнение само понятие «эффективное лечение». Данное обстоятельство подчеркивает необходимость комплексного этапного подхода в терапии УГХ [4], подразумевающего, помимо прочего, использование бактериальных биотерапевтических препаратов для коррекции изменений в данной экологической нише. Не исключено, что восстановление нормальной микрофлоры влагалища позволит предотвратить рецидив заболевания, учитывая антагонистические вза-



имоотношения между индигенными и патогенными микроорганизмами, наблюдаемые в условиях нормы.

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния микробиоценоза влагалища у больных урогенитальным хламидиозом до и после антибактериальной терапии препаратом джозамицин.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 56 женщин с хроническим УГХ в возрасте от 24 до 43 лет. Общеклиническое обследование включало проведение стандартного опроса с анализом данных о наличии в анамнезе воспалительных заболеваний женской половой сферы, характере сексуального поведения и используемых методах контрацепции. Кроме того, анализировались данные о специфике родового анамнеза, принимаемых антибактериальных и гормональных препаратах. При объективном обследовании оценивали общее состояние, выполняли традиционное гинекологическое и специальное исследование. Наряду с этим проводилось микроскопическое и бактериологическое исследования флоры влагалища. Диагноз УГХ подтверждали выявлением *S. trachomatis* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и определением титра противохламидийных антител в сыворотке крови. Контроль излеченности указанными методами проводился не ранее чем через 1–1,5 месяца. Отбор образцов материала для микробиологических исследований осуществлялся по единому методологическому принципу в соответствии с «Методическими рекомендациями по микробиологической диагностике заболеваний, вызванных неспорообразующими анаэробными бактериями» (МЗ РФ, 1986). В качестве антибактериального препарата использовался джозамицин (Вильпрафен) по 500 мг 2 раза/сутки в течение 10 дней. По завершению курса терапии (11–14 день) проводили повторное клинико-лабораторное исследование для оценки изменений микрофлоры влагалища на фоне лечения.

Для выявления различий использовался статистический пакет STATISTICA 5.5 (StatSoft, США). Количественные переменные представлены в виде среднего арифметического значения стандартная ошибка средней. Дискретные переменные представлены в виде частот событий, выраженных в процентах к общему количеству наблюдений. Статистически значимые различия количественных переменных до и после лечения оценивались с использованием *t*-критерия Стьюдента для парных сравнений, дискретных переменных – с помощью критерия МакНимара. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-anamnestическая характеристика пациенток с хроническим УГХ показала, что длительный анамнез заболевания ( $18,0 \pm 4,0$  мес) сочетался с высокой частотой случаев антибактериальной терапии текущего процесса (лечение получали около 43% женщин) (табл. 1). Кроме того, в общей структуре случаев УГХ монохламидийная инфекция регистрировалась у каждой третьей женщины, а среди ассоциированных с хламидиозом инфекций преобладали микоплазмоз и уреаплазмоз.

Хроническое течение хламидиоза определило высокую частоту женщин, отмечавших длительные выделения из влагалища, которые в каждом третьем случае характеризовались как обильные, а в 30% случаев сопровождалось неприятным запахом (табл. 2). Наряду с этим каждая пятая пациентка указывала на болезненный половой акт, что сочеталось с признаками вульвита (зуд, жжение в области вульвы). В ряде случаев было отмечено развитие дизурической симптоматики (резь при мочеиспускании, частый диурез и др.), что свидетельствует о сочетанных изменениях урогенитального тракта.

Гинекологический осмотр пациенток выявил широкий спектр воспалительных изменений верхних отделов генитального тракта, причем у каждой третьей пациентки имелись указания на 2 и более за-

Таблица 1  
Характеристика женщин с хроническим УГХ

| Признак  | Значение       |
|--|----------------|
| Возраст, годы                                  | $30 \pm 6$     |
| Длительность анамнеза УГХ, мес                 | $18,0 \pm 4,0$ |
| Антибактериальная терапия в анамнезе, абс. (%) | 24 (43)        |
| Монохламидиоз, абс. (%)                        | 16 (29)        |
| Микоплазмоз, абс. (%)                          | 11 (20)        |
| Уреаплазмоз, абс. (%)                          | 13 (23)        |

Таблица 2  
Характеристика клинической симптоматики у больных хроническим УГХ

| Жалобы                    | Абс. (%) |
|---------------------------|----------|
| Длительные бели           | 37 (66)  |
| – обильные                | 20 (36)  |
| – с неприятным запахом    | 17 (30)  |
| Болезненный половой акт   | 12 (21)  |
| Вульвит                   | 11 (20)  |
| Дизурические расстройства | 5 (9)    |

болевания. Отмечена высокая частота хронического цервицита и эндометрита (30 и 29%, соответственно), значительно реже диагностировались хронический сальпингофорит (18%) и эктопия шейки матки (13%). Распространенность нарушений менструальной функции также была невысокой, встречаясь у 13% исследованных женщин. Высокая частота воспалительных заболеваний генитального тракта ассоциировалась с нарушением репродуктивной функции (бесплодие, невынашивание беременности) у 38% исследованных больных УГХ. Большинство женщин (около 80%) предохранялись от беременности, отдавая предпочтение средствам барьерной (29%) и гормональной (30%) контрацепции.

Анализ титра противохламидийных антител показал, что диагностические уровни иммуноглобулинов класса G ( $\geq 1 : 400$ ) регистрировались у 48% женщин, пограничные ( $< 1 : 400$ ) — у 34%, не определялись вовсе в 18% случаев.

Микроскопия влагалищного мазка позволила установить признаки воспаления лишь у части женщин, тогда как количество микроскопируемых бактерий в большинстве случаев оценивалось как массивное с превалированием кокковой или смешанной флоры (табл. 3). Так, признаки интенсивной лейкоцитарной инфильтрации ( $> 10$  клеток в п/зр) регистрировались у 30% женщин, массивы эпителия и слизи определялись у 34 и 43%, ключевые клетки — в 59% случаев.

Проведенное бактериологическое исследование вагинальной флоры женщин выявило ряд особенностей, отражающих характер изменений во влагалищной среде в случае хронического течения УГХ. Как видно из представленной ниже таблицы, отмечено

Таблица 3

**Микроскопическая характеристика влагалищного мазка у больных хроническим УГХ**

| Показатель                                | Абс. (%) |
|---|----------|
| Лейкоциты, в п/зр:                        |          |
| – единичные                               | 19 (34)  |
| – до 10                                   | 20 (36)  |
| – $> 10$                                  | 17 (30)  |
| Эпителий                                  | 19 (34)  |
| Слизь                                     | 24 (43)  |
| Ключевые клетки                           | 33 (59)  |
| Кандиды                                   | 11 (20)  |
| Общее количество микроорганизмов, в п/зр: |          |
| – скудное (0–10 кл)                       | 5 (9)    |
| – умеренное (102–103)                     | 19 (34)  |
| – массивное ( $> 103$ )                   | 33 (59)  |

значительное снижение частоты выделения кислотолюбивой флоры (табл. 4). Наряду с этим снижалось и абсолютное количество бактерий на единицу объема вагинального отделяемого, достигая  $3,9 \pm 0,2$  и  $3,1 \pm 0,1$  lg КОЕ/мл для лактобактерий и бифидобактерий, соответственно. Высеваемость аэробной флоры была в пределах нормы, хотя и отмечалась тенденция к увеличению абсолютного количества энтеробактерий и энтерококков ( $3,9 \pm 0,3$  и  $4,6 \pm 0,1$  lg КОЕ/мл). Обращает на себя внимание высокая концентрация представителей анаэробной флоры, что в сочетании с высокой частотой выделения гарднерелл (у 29% женщин) свидетельствует о выраженности дисбиотических нарушений во влагалищном биотопе. Грибы *Candida* высеивались в 20% случаев, подтверждая данные микроскопического исследования.

Таким образом, у большинства больных хронической формой УГХ выявлялись клинические и лабораторные признаки дисбактериоза влагалища. Указанные изменения развивались на фоне высокой частоты микст-инфекции и неэффективной антибактериальной терапии в ранние сроки заболевания. Кроме того, течение УГХ сопровождалось развитием воспаления верхних отделов генитального тракта в сочетании с нарушениями репродуктивной функции.

Проведение этиотропной терапии с использованием джозамицина определило значительную динамику как клинической картины, так и лабораторных признаков заболевания. В процессе лечения развитие побочных эффектов отмечено не было. Наблюдалось уменьшение числа женщин, предъявлявших жалобы на обильные выделения из половых путей (13% в сравнении с 66% до лечения;  $p < 0,001$ ), при этом жалобы на дизурические расстройства и явления вульвиты не были выявлены ни в одном случае.

Таблица 4

**Микробный пейзаж влагалищного содержимого у больных хроническим УГХ**

| Микроорганизмы       | Абс. (%) | Количество, lg КОЕ/мл |
|----------------------|----------|-----------------------|
| Лактобактерии        | 38 (68)  | $3,9 \pm 0,2$         |
| Бифидобактерии       | 15 (27)  | $3,1 \pm 0,1$         |
| Стафилококки         | 20 (36)  | $4,0 \pm 0,1$         |
| Энтеробактерии       | 13 (23)  | $3,9 \pm 0,3$         |
| Энтерококки          | 9 (16)   | $4,6 \pm 0,1$         |
| Бактероиды           | 11 (20)  | $4,1 \pm 0,2$         |
| Пептострептококки    | 13 (23)  | $5,7 \pm 0,2$         |
| Клостридии           | 20 (36)  | $5,6 \pm 0,2$         |
| Гарднереллы          | 16 (29)  | $6,8 \pm 0,2$         |
| Грибы <i>Candida</i> | 11 (20)  | $2,9 \pm 0,2$         |



Изменения в микроскопической картине влагалищного мазка свидетельствовали об уменьшении воспалительных явлений во влагалище (табл. 5). Отмечено снижение объемов лейкоцитарной инфильтрации (только у 9% женщин регистрировался уровень лейкоцитов, превышавший 10 клеток в п/зр;  $p < 0,05$ ), уменьшение эпителиально-слизистой составляющей воспаления ( $p < 0,05$ ). Ключевые клетки, свидетельствующие о наличии дисбиотических изменений во влагалище, фиксировались в 32% случаев, что почти наполовину меньше показателя до лечения ( $p < 0,05$ ). На фоне антибактериальной терапии у двоих пациенток отмечено появление в мазках кандид. Вместе с тем общее количество микроорганизмов у большинства женщин определялось как умеренное и скудное, а в половине случаев преобладающим компонентом являлась лактоформная флора.

Бактериологическое исследование подтвердило положительную динамику изменений во влагалищном содержимом на фоне антибактериальной терапии (табл. 6). Так, было отмечено увеличение количества женщин, у которых высевались лактобактерии (с 68 до 89%;  $p < 0,05$ ) и бифидобактерии (с 27 до 45%;  $p < 0,05$ ).

Наряду с увеличением частоты высеваемости кислomолочной флоры произошло заметное увеличение их абсолютного количества на единицу объема влагалищного отделяемого (до  $5,8 \pm 0,3$  и  $4,7 \pm 0,2$  Ig КОЕ/мл;  $p < 0,05$ ). Кроме того, отмечено снижение высеваемости бактероидов (с 20 до 11%;  $p < 0,05$ ) и гарднерелл (с 29 до 9%;  $p < 0,05$ ), что сочеталось с уменьшением их абсолютного количества.

**Таблица 5**  
**Микроскопическая характеристика влагалищного мазка у больных хроническим УГХ на фоне этиотропного лечения**

| Показатель                                | Абс. (%) |
|---|----------|
| Лейкоциты, в п/зр:                        |          |
| – единичные                               | 27 (48)  |
| – до 10                                   | 24 (43)  |
| – >10                                     | 5 (9)    |
| Эпителий                                  | 6 (11)   |
| Слизь                                     | 7 (13)   |
| Ключевые клетки                           | 18 (32)  |
| Грибы <i>Candida</i>                      | 13 (23)  |
| Общее количество микроорганизмов, в п/зр: |          |
| – скудное (0–10 кл)                       | 26 (46)  |
| – умеренное (102–103)                     | 23 (41)  |
| – массивное (>103)                        | 7 (13)   |

**Таблица 6**

**Микробный пейзаж влагалищного содержимого у больных хроническим УГХ на фоне этиотропного лечения**

| Микроорганизмы       | Абс. (%) | Количество, Ig КОЕ/мл |
|----------------------|----------|-----------------------|
| Лактобактерии        | 50 (89)* | $5,8 \pm 0,3^*$       |
| Бифидобактерии       | 25 (45)* | $4,7 \pm 0,2^*$       |
| Стафилококки         | 15 (27)  | $4,3 \pm 0,2$         |
| Энтеробактерии       | 12 (21)  | $2,6 \pm 0,1^*$       |
| Энтерококки          | 12 (21)  | $3,8 \pm 0,2$         |
| Бактероиды           | 6 (11)*  | $<2,0^*$              |
| Пептострептококки    | 12 (21)  | $3,4 \pm 0,2^*$       |
| Клостридии           | 8 (14)   | $4,5 \pm 0,3$         |
| Гарднереллы          | 5 (9)*   | $3,6 \pm 0,2^*$       |
| Грибы <i>Candida</i> | 13 (23)  | $3,4 \pm 0,1$         |

**Примечание.**

\*  $p < 0,05$  – статистически значимое отличие по сравнению с показателем до лечения.

Таким образом, на фоне терапии джозамицином у женщин с хроническим УГХ отмечена регрессия клинической симптоматики заболевания. Указанная динамика сопровождалась уменьшением интенсивности воспалительных явлений, уменьшением частоты выделения ключевых клеток в сочетании с нормализацией микрофлоры влагалища. На фоне увеличения доли кислomолочной флоры во влагалищном биотопе отмечено снижение количества анаэробной флоры и гарднерелл.

Через 1–1,5 месяца всем исследованным больным было проведено повторное определение титра противохламидийных антител. Диагностические титры IgG регистрировались у 9% женщин, пограничные – у 71%, не определялись у 20%. Кроме того, эффективность лечения контролировали ПЦР, по результатам которой отмечена санация нижних отделов генитального тракта от хламидий у 95% женщин.

На сегодняшний день в гинекологической практике проблема нарушений в микроэкосистеме влагалища является одной из ключевых тем как научных, так и сугубо практических исследований и разработок. Развитие дисбиотических нарушений во влагалище может протекать изолированно, что нашло отражение в номенклатурном выделении особой нозологии – бактериального вагиноза [5], а также сопровождать широкий спектр заболеваний женского репродуктивного тракта. Одним из таких заболеваний является УГХ, течение которого может сопровождаться нарушениями во влагалищном биотопе [3]. В настоящем исследовании показано, что у

большой части женщин с хроническим течением УГХ имели место как клинические, так и лабораторные признаки дисбиоза. Необходимо отметить, что мы наблюдали преимущественно микст-формы хламидиоза, что в сочетании с анамнестическим указанием у половины пациенток на случаи неэффективной антибиотикотерапии предполагает наличие многофакторного механизма, изменяющего микробиоценоз влагалища. В подтверждение этому в исследовании Царьковой М.А. и соавт. показано, что более 40% пациенток, страдавших от хронического УГХ или трихомониаза, через 3–6 месяцев после проведенной терапии обращались с жалобами, указывающими на развитие у них дисбиотических нарушений во влагалище [6]. В то же время, нельзя заключать, что дисбиотические нарушения предшествуют развитию хламидиоза, являясь фактором риска, способствующим фиксации инфекционного агента во влагалищном биотопе [7].

В современной клинической практике в терапии УГХ используется широкий спектр антибактериальных препаратов (макролиды, тетрациклины и др.), эффективность которых сильно варьирует [8]. Так, в большинстве исследований оценивается эффективность санации патогенного микроорганизма, в то время как комплексной оценки здоровья женщины по результатам терапии не проводится. В настоящем исследовании показано, что применение джозамицина привело не только к санации хламидийной инфекции, но и к нормализации состава микрофлоры влагалища. Отмечено увеличение количества кислomолочной флоры в сочетании со снижением частоты высеваемости анаэробной флоры и гарднерелл. Указанные изменения протекали на фоне регрессии клинической симптоматики и признаков воспаления, зарегистрированных при микроскопи-

ческом исследовании влагалищного мазка. Учитывая широкий спектр антибактериальной активности джозамицина, можно было бы ожидать противоположный эффект с ухудшением характеристик микрофлоры. Подобный положительный результат является косвенным указанием на патогенетическую взаимосвязь двух событий – УГХ и дисбактериоза влагалища. С учетом результатов антибактериальной терапии можно констатировать, что санация хламидийной инфекции сопровождалась нормализацией микробного пейзажа влагалища почти у половины женщин, у которых до начала лечения отмечались дисбиотические нарушения.

Наряду с этим нами показано, что часть больных требует к себе дополнительного внимания в связи с сохранением, а в ряде случаев и нарастанием за счет грибов рода *Candida* дисбиотических расстройств во влагалищном биотопе. Использование в подобных случаях биотерапевтической коррекции представляется клинически обоснованным, что в комплексе этиотропной и антимикотической терапии будет способствовать увеличению эффективности лечения.

Таким образом, проведенное исследование показало, что хроническое течение УГХ сопровождается нарушениями дисбиоза влагалища. Эффективная терапия основного заболевания с применением антибактериального препарата джозамицин приводит не только к санации нижних отделов репродуктивного тракта женщин от хламидийной инфекции, но и в половине случаев сопровождается нормализацией микробиоценоза влагалища. Предполагается, что введение в терапию женщин, излеченных от УГХ, биотерапевтических препаратов будет способствовать увеличению эффективности лечения и более быстрому восстановлению микробиоценоза влагалища.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Заболевания, передаваемые половым путем. 333 млн новых излечимых случаев в 1995 г. Пресс-релиз ВОЗ, 25.08.95. Заболевания, передающиеся половым путем. 1995, 5: 81–2.
2. Хламидийная инфекция в акушерстве и гинекологии (диагностика, клиника, лечение). Под ред. Э.К.Айламяна СПб., 1997; 33.
3. Значение генитальной инфекции в формировании распространенных гинекологических заболеваний и их своевременное лечение. Под ред. В.Н.Серова. Методические рекомендации МЗ РФ. М., 1997; 38.
4. Инфекции, передаваемые половым путем (хламидийно-вирусные цервициты). Пособие для врачей. М., 2003. 24.
5. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. СПб., 2001. 334.
6. Царькова М.А. Комплексное лечение и профилактика рецидивов бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста. Автореф. дисс. ...к.м.н. М., 1999; 24.
7. Chan R.C.Y., Bruce A.W., Reid G. Adherence of cervical, vaginal and distal urethral normal microbial flora to human uroepithelial cells and the inhibition of adherence of gram-negative uropathogens by competitive exclusion. J Urol 1984; 131: 596–601.
8. Малинина Э.В. Сравнительная оценка различных методов диагностики и терапии урогенитального хламидиоза у женщин репродуктивного возраста. Автореф. дисс. ...к.м.н. М., 1997; 24.

## ОЖИРЕНИЕ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ

## РЕЗЮМЕ

В обзоре анализируются роль ожирения в развитии артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний, патофизиологические механизмы этой связи, доминирующее значение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Обсуждаются вопросы фармакологической коррекции высокого артериального давления у больных с ожирением с применением фиксированной комбинации препаратов, блокирующих РААС, и верапамила. Представлен анализ эффективности и безопасности применения сибутрамина для снижения веса у больных с высоким артериальным давлением.

**Ключевые слова:** ожирение, артериальная гипертензия, лечение, сибутрамин, верапамил СР, трандолаприл.

## ABSTRACT

Authors analyzed the role of obesity in development of arterial hypertension and cardiovascular diseases, pathophysiological mechanisms of this relationship, and dominating role of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). It was shown that pharmacological correction of high blood pressure in patients with obesity with fixed combination of RAAS blockers and verapamil is effective. The analysis of effectiveness and safety of sibutramine for weight loss in patients with high blood pressure is presented.

**Key words:** obesity, arterial hypertension, treatment, sibutramine, verapamil SR, trandolapril.

Е.И. Асташкин,  
М.Г. Глезер

Московская  
медицинская академия  
им. И.М. Сеченова



ДЛЯ  
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

*Асташкин  
Евгений Иванович,  
доктор биологических  
наук, профессор,  
зав. лабораторией  
экстремальных  
состояний НИЦ ММА  
им. И.М. Сеченова*

*Адрес: 119992 Москва,  
ул. Трубецкая, д. 8*

**А**ктуальность рассматриваемой темы обусловлена тем, что во всем мире в последние годы наблюдается значительное увеличение числа людей, имеющих ожирение [1]. Ожирение в настоящее время рассматривают как один из основных факторов, способствующих развитию заболеваний, которые являются главными причинами в структуре смертности среди взрослого населения. В первую очередь речь идет о развитии сахарного диабета 2 типа, а также сердечно-сосудистых и онкологических заболеваниях [2]. Увеличение веса на 1 кг увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний на 3,1% и диабета – на 4,5–9% [3].

Известно, что при ожирении риск развития артериальной гипертензии – фактора, также значительно влияющего на появление таких сердечно-сосудистых заболеваний, как инфаркты и инсульты, увеличен втрое по сравнению с людьми, имеющими нормальную массу тела. Как показано в исследовании INTERSALT, на каждые 4,5 кг прибавки веса систолическое артериальное давление (АД) увеличивается на 4,5 мм рт. ст. [4].

Ожирение, как фактор риска у женщин с артериальной гипертензией, особенно старшего возраста, встречается чаще, чем у мужчин. Одной из причин этого является гипоестрогения, возникающая в период постменопаузы. Отмечают некоторые особенности распространенности ожирения при разных типах артериальной гипертензии. Так, среди пожилых женщин с изолированной систолической гипертензией ожирение встречается не столь часто, и нет данных о влиянии снижения веса на эту категорию пациентов [5]. У женщин же с абдоминальным типом ожирения, имеющих систоло-диастолические формы артериальной гипертензии, снижение веса является важным моментом в контроле заболевания [6].

При ожирении возникает ряд гемодинамических изменений, в частности, увеличение объема циркулирующей крови, ударного объема и сердечного выброса при относительно нормальном сосудистом сопротивлении [7, 8]. Считается, что высокое АД у пациентов с ожирением обусловлено, главным образом, увеличенным сердечным выбросом при «неадекватно нормальном» периферическом сопротивлении [7, 9].

Такое гемодинамическое состояние оказывает стимулирующее воздействие на две антагонистические регуляторные системы, контролируемые

объем крови и периферическое сопротивление – ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) и систему натрийуретических пептидов сердца. Их нарушенная регуляция может в значительной степени объяснять высокий сердечный выброс у полных пациентов с артериальной гипертонией. Более того, эти сердечно-сосудистые регуляторные системы участвуют в метаболических изменениях, связанных с избыточной массой тела при сердечно-сосудистых заболеваниях [10, 11].

Итак, при ожирении в патогенезе артериальной гипертонии играют существенную роль три основных механизма: [12]

- активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы;
- активация симпатической нервной системы;
- чрезмерная задержка натрия и жидкости в организме.

Патогенез развития артериальной гипертонии и сердечно-сосудистых заболеваний при ожирении схематично приведен на *рисунке 1*.

### Ренин-ангиотензин-альдостероновая система и ее изменения при ожирении

В состав РААС входят ангиотензиноген, ренин, ангиотензин I, ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) и ангиотензин II (АТ II). АТ II оказывает многообразное действие на разные клетки, имеющие специфические рецепторы.

Согласно классическим представлениям ангиотензиноген образуется в печени и под влиянием ренина, синтезируемого в окологлобулярных клетках почек (юкстагломерулярных клетках), ангио-

тензиноген превращается в крови в ангиотензин I. АПФ ответственен за расщепление АТ I, в результате которого образуется АТ II.

Важно отметить, что при ожирении происходит нарушение механизмов регуляции работы РААС [13]. В физиологических условиях повышение активности РААС приводит к повышению сопротивления периферических сосудов и, соответственно, к повышению АД. По принципу обратной связи повышение АД должно вызывать снижение секреции ренина, падение уровня АТ II и уменьшать содержание альдостерона. Это, в свою очередь, снижает задержку жидкости и натрия и поддерживает АД на нормальном уровне.

Однако у пациентов с висцеральным ожирением нарушается регуляция уровня системных циркулирующих компонентов РААС [9]. Несмотря на повышенное АД, задержку натрия и жидкости, а также увеличение объема циркулирующей крови, активность ренина плазмы и альдостерона остается нормальной или даже несколько повышенной [13]. Подобное нарушение регуляции РААС при ожирении может быть следствием увеличения образования компонентов РААС и/или вторичного роста их концентрации, обусловленного дефектами в системе натрийуретических пептидов.

Было установлено, что помимо РААС крови существует тканевая, или так называемая локальная РААС, которая была выявлена в ряде тканей и органов, в том числе мозге, сердце, сосудах, почках, яичках, жировой ткани и др.

Как известно, ключевую роль в образовании АТ II играют два фактора: активность ренина и концентрация ангиотензиногена. Синтез и секреция ангиотензиногена в клетках разного типа не только определяет повышение локальной концентрации АТ II, но и увеличивает системную активность РААС. Хроническая инфузия АТ II мышам сопровождалась существенным увеличением содержания мРНК ангиотензиногена в адипоцитах [14]. Эти результаты свидетельствуют о наличии положительной обратной связи между АТ II и ангиотензиногеном, когда увеличение уровня одного агента стимулирует образование второго. При ожирении, особенно висцерального типа, активность ренина в плазме сохраняется, как это уже указывалось, на нормальном или несколько повышенном уровне, а уровни ангиотензиногена и АТ II увеличены [15].

### Структура и физиологические свойства жировой ткани

В состав жировой ткани входят клетки разного типа, в том числе адипоциты, макрофаги, фибро-

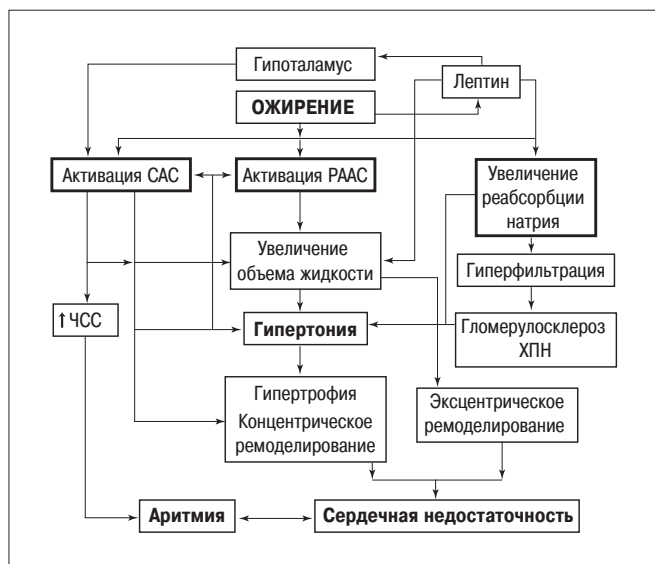


Рисунок 1. Схема патогенеза артериальной гипертонии и сердечно-сосудистых заболеваний при ожирении



бласты, эндотелиальные клетки сосудов и преадипоциты (адипобласты) [16]. Последний вид клеток происходит из полипотентных стволовых клеток мезодермы. Из преадипоцитов во взрослом организме человека образуются новые дифференцированные («малые») адипоциты [16]. Эти адипоциты увеличиваются в размере («большие» адипоциты) вследствие повышенного поступления с пищей жирных кислот. Длинноцепочечные жирные кислоты попадают в адипоциты из крови и депонируются в виде нейтральных триацилглицеринов. Жировая ткань ответственна за хранение и секрецию длинноцепочечных жирных кислот, выступающих в качестве одного из основных энергетических субстратов для многих органов и тканей, например, для сердечной и скелетной мускулатуры. «Большие» адипоциты секретируют существенно больше насыщенных жирных кислот. Гидролиз триглицеридов и высвобождение жирных кислот происходит под влиянием внутриклеточной гормон-чувствительной липазы, активность которой контролируется катехоламинами (положительная регуляция) и инсулином (отрицательная регуляция).

### Эндокринная активность жировой ткани

В отличие от подкожного жира, который составляет обычно 75% от всей жировой ткани организма и является основным хранилищем липидов, висцеральный жир в настоящее время рассматривают как активную гормонпродуцирующую ткань.

Адипоциты продуцируют широкий спектр гормонов и цитокинов, участвующих в метаболизме глюкозы (адипонектин, резистин и др.), липидов (белок, переносящий эфиры холестерина), воспалении (ФНО- $\alpha$ , интерлейкин-6), коагуляции (ингибитор активатора плазминогена-1), регуляции давления крови (ангиотензиноген, АТ II), пищевом поведении (лептин), а также влияющих на метаболизм и функциональную активность различных органов и тканей, в том числе мышц, печени, мозга и сосудов (см. таблицу) [17–19].

Важно подчеркнуть, что даже небольшое увеличение объема висцерального жира играет значительную роль в нарушениях метаболизма, регуляции водноэлектролитного баланса и сердечно-сосудистых заболеваниях.

Таблица

Эндокринная функция адипоцитов: адипоцитокины [17]

| Адипоцитокины   | Эффекты адипоцитокинов                |
|---|---------------------------------------|
| Лептин  | Поглощение пищи, масса жира           |
| Адипонектин   | Резистентность к инсулину, воспаление |
| Резистин  | Резистентность к инсулину, воспаление |
| Висфатин  | Резистентность к инсулину             |
| Оментин   | Резистентность к инсулину             |
| Серпин, высвобождающийся из жировой висцеральной ткани (Vaspin) | Резистентность к инсулину             |
| Апелин  | Вазодилатация                         |
| Белок, переносящий эфиры холестерина (СЕТР)                     | Метаболизм липидов                    |
| Липопроотеиновая липаза (LPL)                                   | Метаболизм липидов                    |
| Гормончувствительная липаза (HSL)                               | Метаболизм липидов                    |
| Белоксвязывающий жирные кислоты в адипоцитах-4 (A-FABP-4 (aP2)) | Метаболизм липидов                    |
| Перлипин  | Метаболизм липидов                    |
| Ренитол связывающий белок (RBP)                                 | Метаболизм липидов                    |
| Белокстимулирующий ацилирование (ASP)                           | Метаболизм липидов                    |
| Ангиотензин II (АТ II)  | Артериальное давление                 |
| Ангиотензин-превращающий фермент (ACE)                          | Артериальное давление                 |
| Ангиотензиноген (AGT)   | Артериальное давление                 |
| Фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ )                   | Воспаление                            |
| Интерлейкин, 6 (ИЛ-6)   | Воспаление                            |
| С-реактивный белок (CRP)  | Воспаление                            |
| Адипоцит-трипсин/комплемент фактор D (Адипсин)                  | Воспаление                            |
| Хемоаттрактантный белок макрофагов-1 (MCP-1)                    | Аттрактант для макрофагов             |
| Межклеточная адгезионная молекула-1 (ICAM-1)                    | Активация макрофагов                  |
| Ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1)                     | Фибринолиз                            |

При увеличении массы жировой ткани содержание практически всех адипокинов в крови возрастает. Исключение составляет адипонектин, уровень которого в этих условиях падает [20, 21]. Лептин и адипонектин являются наиболее изученными адипокинами в настоящее время.

**Лептин.** Продукция лептина происходит, главным образом, в «больших» адипоцитах [22]. Лептин часто рассматривается в качестве сигнальной молекулы, осуществляющей взаимосвязь между содержанием питательных веществ, поступающих в организм, состоянием жировой ткани и центральной нервной системой (гипоталамусом) [23, 24]. Лептин увеличивает окисление липидов в печени, а также липолиз в адипоцитах и скелетных мышцах [25]. Инсулин стимулирует образование лептина. На уровень лептина также влияют свободные жирные кислоты, ФНО- $\alpha$ , эстрогены и гормон роста [26, 27].

**Адипонектин.** Образование адипонектина происходит исключительно в адипоцитах [25]. Адипонектин оказывает разнообразные биологические эффекты – оказывает антиатерогенное действие, увеличивает чувствительность клеток к инсулину, подавляет синтез глюкозы в печени, усиливает ее транспорт в мышцы, увеличивает окисление жирных кислот. Уровень адипонектина снижается при ожирении, резистентности к инсулину и сахарном диабете второго типа [28, 29].

### Жировая ткань и активность РААС

Оказалось, что жировая ткань занимает второе место после печени по образованию ангиотензиногена. Например, количество мРНК ангиотензиногена в адипоцитах составляет около 70% от уровня этого показателя в печени [14]. Наличие взаимосвязи между уровнем ангиотензиногена, ожирением и артериальной гипертензией четко продемонстрировано в экспериментах на модели трансгенных мышей, экспрессирующих избыточные количества ангиотензиногена в жировой ткани. Эти мыши имеют висцеральное ожирение и гипертензию [15]. Преадипоциты и дифференцированные жировые клетки имеют полный набор компонентов, необходимый для локального синтеза АТ II, а также АТ<sub>1</sub> рецептор для АТ II, что обеспечивает внутриклеточную передачу сигналов активации, запускаемых АТ II [31]. При ожирении объем висцеральных дифференцированных адипоцитов увеличивается в 20–30 раз. Ожирение характеризуется дисфункцией адипоцитов, под которой понимают усиление образования и секреции различных адипокинов, цитокинов, а также увеличение содержания компонентов РААС, прежде всего, в висцеральном жире.

Суммируя данные различных исследований, можно констатировать, что при ожирении происходит повышение активности РААС, что находит свое отражение в следующих фактах:

- адипоциты продуцируют значительные количества ангиотензиногена;
- непосредственно в адипоцитах повышено содержание ренина, о чем свидетельствует увеличение уровня мРНК ренина [32];
- увеличивается содержание белка, связывающего ренин [31];
- повышена активность ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) [33];
- значительно увеличено содержание АТ II в жировой ткани человека и культуре адипоцитов человека *in vitro* [31, 34];
- в жировой ткани человека имеются рецепторы для ренина [35], которые опосредованно участвуют в локальном синтезе АТ I из ангиотензиногена;
- в адипоцитах повышена экспрессия рецепторов к АТ II типа I (АТ<sub>1</sub> рецепторов) [31].

Высокая активность РААС, в свою очередь, приводит к увеличению массы жировой ткани. В частности, трансгенные мыши, чрезмерно экспрессирующие ангиотензиноген только в жировых клетках, демонстрировали повышение уровня ангиотензиногена в крови, развитие гипертензии и увеличение массы жировой ткани [30]. Тканевой АТ II по сути выполняет функцию фактора роста для адипоцитов [36]. АТ II в результате воздействия на АТ<sub>1</sub> рецепторы вызывает увеличение белка циклина D<sub>1</sub>, который участвует в регуляции роста и деления жировых клеток [37, 38]. Показано, что АТ II индуцирует прохождение G<sub>1</sub> фазы клеточного цикла в преадипоцитах человека [37]. Этот эффект был связан с влиянием на АТ<sub>1</sub> рецепторы и последующей активацией циклин D<sub>1</sub>-зависимой киназы [39].

Установлено, что АТ II вызывает дифференцировку преадипоцитов [40], активирует ключевые ферменты образования липидов (липогенеза) и увеличивает накопление триглицеридов в адипоцитах [41].

Висцеральное ожирение сопровождается увеличением активности 11-бета-гидроксистероид дегидрогеназы типа 1, что приводит к образованию кортизола, ключевого гормона дифференцировки преадипоцитов в адипоциты [42, 43].

Активность тканевой РААС тесно связана с продукцией адипокинов жировой тканью. Показано, например, что АТ II вызывает экспрессию лептина в адипоцитах [44]. Было высказано предположение, что такая активность свойственна только локально синтезируемому АТ II в отличие от системного АТ II [45].



## Ожирение и активность симпатической нервной системы

При ожирении, особенно при абдоминальном его варианте, очень часто наблюдается активация симпатической нервной системы [9, 46, 47]. В исследовании NAS (Normotensive Aging Study) было обнаружено увеличение норадреналина в моче, пропорциональное индексу массы тела [48]. При снижении веса активность симпатической нервной системы уменьшается [9, 47].

Повышению активности симпатической нервной системы при ожирении способствует наличие гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. Инсулин может повышать активность симпатoadrenalовой системы сам по себе, но отчасти это может быть связано с действием лептина. Известно, что по мере увеличения степени ожирения тощаковый уровень лептина, который секретируется адипоцитами, растет. Лептин увеличивает активность симпатической нервной системы, особенно в почках. Это приводит, с одной стороны, к высокому выбросу и увеличению частоты сердечных сокращений, а с другой – к повышению реабсорбции натрия и увеличению внутрисосудистого объема крови.

Установлено наличие взаимосвязи между РААС и симпатической нервной системой. С активацией симпатической нервной системы связывают усиление секреции ренина в почках, и происходит это независимо от внутрипочечной сенсорной системы, регулирующей секрецию ренина почками. Более того, увеличение циклического аденозинмонофосфата под влиянием катехоламинов, стимулирует экспрессию ангиотензиногена в адипоцитах человека [49]. Увеличение уровня АТ II усиливает у людей активность симпатической нервной системы. Установлено, что АТ II активизирует локальную симпатическую нервную систему, участвующую в повышении температуры тела (термогенезе). Холодовая обработка приводит к увеличению содержания АТ II в адипоцитах без сопутствующего изменения уровня АТ II в плазме [50, 51].

Таким образом, нарушение регуляции РААС при ожирении также способно стимулировать активность симпатической нервной системы.

## Методы фармакологической коррекции повышенного АД при ожирении

Вклад разных патогенетических механизмов в поддержание высокого АД при ожирении может быть различным. Следовательно, в этой ситуации благоприятное действие могут оказывать антигипертензивные препараты с самыми разными механизмами действия.

В соответствии с современными рекомендациями по лечению артериальной гипертензии залогом успеха значимого снижения АД является использование комбинированной терапии. Для пациентов с ожирением в первую очередь основные компоненты такой терапии должны содержать комбинацию препаратов, снижающих активность РААС (ИАПФ и сартаны), с препаратами, снижающими активность симпатической нервной системы ( $\beta$ -адреноблокаторы и недигидропиридиновые антагонисты кальция), и диуретиками. Высокая эффективность использования препаратов, блокирующих РААС, при ожирении показана во многих исследованиях [52–54]. По поводу использования  $\beta$ -адреноблокаторов данные весьма противоречивы, прежде всего, вообще в связи с сомнениями в их полезности для лечения пациентов с неосложненной артериальной гипертензией, во-вторых, в связи с тем, что  $\beta$ -адреноблокаторы, во всяком случае классические, могут увеличивать вес пациентов и усиливать инсулинорезистентность [55–57]. Следовательно, если и выбирать  $\beta$ -адреноблокаторы для лечения пациентов с ожирением или метаболическим синдромом, то это должны быть препараты, обладающие особыми свойствами, в частности, карведилол и небиволол.

В то же время установлено, что недигидропиридиновый антагонист кальция верапамил может не только значительно снижать АД [58, 59], но и уменьшать активность симпатической нервной системы [60, 61].

Таким образом, при ожирении для лечения артериальной гипертензии можно воспользоваться комбинацией препаратов, блокирующих РААС, и верапамила.

Следует подчеркнуть, что такого типа сочетание лекарственных препаратов существует в виде готовой комбинированной лекарственной формы – препарата Тарка, содержащего в своем составе жирорастворимый ИАПФ – трандолаприл и верапамил медленного высвобождения (изоптин СР). Такой подход очень важен для проведения эффективной терапии, так как использование готовых лекарственных форм улучшает приверженность пациентов к лечению [62–65].

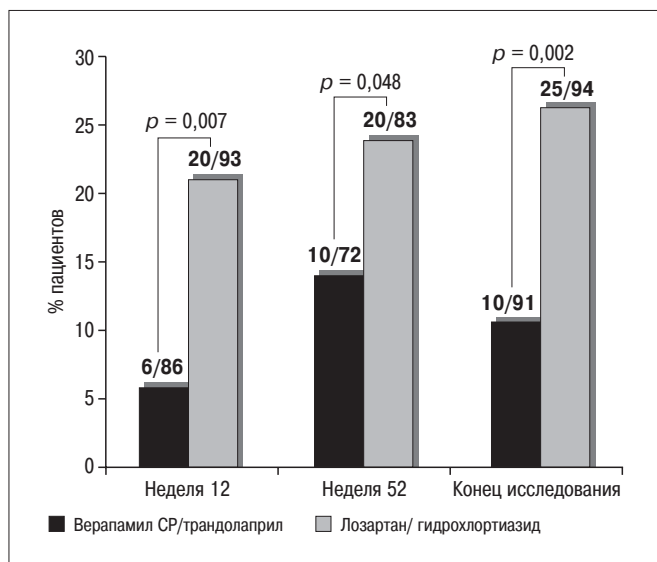
Имеются данные, свидетельствующие о том, что препарат Тарка в большей степени, чем каждый из входящих в него компонентов, снижает АД, обладает выраженной способностью снижать гипертрофию левого желудочка, способствует нормализации эндотелиальной функции, является метаболически нейтральным, даже у пациентов с сахарным диабетом [66–68].

Двойное действие — снижение активности РААС под влиянием трандолаприла и симпатической нервной системы за счет верапамила пролонгированного действия — обеспечивают важное влияние на патогенетические механизмы развития артериальной гипертензии при ожирении и механизмы, провоцирующие поражение органов-мишеней при данном виде АГ.

Особое внимание, обсуждая лечение АГ при ожирении, следует обратить на то, что терапия, основанная на комбинации трандалаприла с верапамилом длительного действия, позволяет уменьшить риск развития сахарного диабета по сравнению с использованием другой тактики лечения — комбинации сартана с малой дозой тиазидного диуретика. Результаты исследования STAR отчетливо свидетельствуют о том, что при применении препарата Тарка в течение одного года у меньшего числа людей с метаболическим синдромом, при котором абдоминальному ожирению придают главенствующее значение, развивается сахарный диабет (рис. 2) [69].

Кроме того по данным исследования STAR-LET, даже при возникновении сахарного диабета на фоне лекарственной терапии перевод этих пациентов на прием препарата Тарка позволил у половины пациентов нормализовать углеводный обмен [70].

Результаты этих исследований заставляют пересмотреть рекомендации по медикаментозной терапии артериальной гипертензии у лиц с метаболичес-



**Рисунок 2. Развитие новых случаев сахарного диабета (глюкоза натощак > 126 мг/дл или 2-часовой уровень при проведении глюкозотолерантного теста > 200 мг/дл) в зависимости от типа антигипертензивной терапии у лиц с метаболическим синдромом в исследовании STAR [69]**

ким синдромом и начинать терапию с комбинации, содержащей ИАПФ (или сартан) и антагонист кальция, или перевести пациентов на подобную терапию.

Как уже неоднократно упоминалось, для лечения артериальной гипертензии уменьшение веса пациентов и степени абдоминального ожирения играет важную роль. Конечно, снижение тем или иным способом массы тела может оказывать значимое влияние на снижение частоты сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время существуют разные подходы для медикаментозной терапии ожирения [71]. Первый — это симптоматическое лечение, а именно уменьшение количества потребляемых калорий за счет снижения всасывания жира, поступающего с пищей. Подобный подход можно назвать компенсаторным. Действительно, при такой терапии заболевание не устраняется (так как пациент продолжает переедать), а лишь временно компенсируется препаратом. Другой подход к лечению избыточной массы тела и ожирения — это устранение сути проблемы, а именно хронического переедания. Так действует сибутрамин (препарат Меридиа). Он приводит к наступлению быстрого насыщения, снижает количество потребляемой пищи за счет подавления обратного захвата норадреналина и серотонина в синапсах нейрональных цепей [72, 73]. Сегодня Меридиа — это единственный оригинальный препарат, устраняющий причину ожирения.

Принципиальным отличием сибутрамина является то, что, не вызывая снижения аппетита, он способствует более раннему наступлению чувства сытости. Человек избавляется от патологической привычки переедать, результатом чего является постепенное и устойчивое снижение массы тела. Под влиянием сибутрамина потребление пищи снижается примерно на 20%. Наряду с этим сибутрамин опосредованно влияет на уровень биогенных аминов в крови, которые активируют адренорецепторы жировой ткани и инициируют липолиз в адипоцитах, что сопровождается изменением содержания энергетических субстратов в крови. Сибутрамин за счет активации  $\beta_2$ - и  $\beta_3$ -адренорецепторов усиливает процессы термогенеза и увеличивает расход энергии в организме.

Клиническая эффективность и безопасность сибутрамина (Меридиа) были продемонстрированы в большом количестве многоцентровых исследований. В частности, в исследовании STORM (Sibutramine Trial on Obesity Reduction and Maintenance), в которое включили 605 пациентов с ожирением, было показано, что двухлетний прием сибутрамина снижал вес пациентов в 3 раза, а ок-

ружность талии – в 2 раза более выражено, чем плацебо [74]. Важно, что в течение двух лет достигнутое снижение веса поддерживали 80% пациентов по сравнению с 16% пациентов, получавшими плацебо ( $p < 0,001$ ). Показательно, что при этом улучшался липидный спектр: уровень липопротеидов высокой плотности повысился на 21% при снижении уровней липопротеидов низкой плотности и триглицеридов.

Положительное действие уменьшения веса в лечении пациентов с артериальной гипертензией и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями может заключаться также в том, что уменьшение внутрибрюшного жира может снизить механическое сдавление почек, что может привести к улучшению их кровоснабжения и снижению активности РААС. Уменьшение жировой ткани внутри и вокруг почек может привести к снижению интерстициального давления, компрессии тонкой части петли Генли, увеличению кровотока в *vasa recta*, снижению канальцевой реабсорбции  $\text{Na}^+$  и воды [12]. Тем самым снижение веса, обусловленное методами немедикаментозной или медикаментозной коррекции, может уменьшать высоту артериального давления.

Однако до последнего времени в реальной клинической практике сибутрамин применяли с осторожностью, опасаясь его возможного негативного влияния на показатели АД и ЧСС, что, в свою очередь, могло приводить, хоть и у небольшого числа пациентов, но к неприятным субъективным ощущениям. Для изучения влияния сибутрамина на сердечно-сосудистую систему и доказательства безопасности препарата у группы пациентов с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний было инициировано крупномасштабное многоцентровое двойное слепое плацебо контролируемое международное исследование SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcomes), где наблюдались 10 742 пациентов, из которых 97% имели заболевания сердечно-сосудистой системы, 88 – артериальную гипертензию и 84% – сахарный диабет 2 типа. По результатам первого завершившегося этапа исследования было установлено, что назначение сибутрамина привело к достоверному ( $p < 0,001$ ) уменьшению веса (медиана изменения составила 2,2 кг), окружности талии (на 2 см в равной степени выраженному у мужчин и женщин) и снижению АД систолического на 3,0 мм рт. ст. и диастолического – на 1,0 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений увеличивалась в среднем на 1,5 удара в минуту. Увеличение АД и увеличение частоты пульса наблюдалось соответственно у 4,7 и 3,5% пациентов. Таким образом, в данном исследовании было показано, что даже у пациентов, относящихся к группам

высокого риска, применение сибутрамина (препарата Меридиа) было высокоэффективным и безопасным [75]. Дальнейший анализ данных исследования SCOUT позволил установить, что у пациентов с артериальной гипертензией снижение АД при приеме сибутрамина было более выраженным и составило в среднем для систолического АД  $-6,5 (-27,0; 8,0)$  мм рт. ст., а для диастолического  $-2,0 (-15,0; 8,0)$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ). Среди пациентов, у которых снижение веса не было выраженным, снижение АД было достоверным, но менее выраженным, чем у лиц с успешным снижением веса, и составило в среднем для систолического  $-3,5 (-26,0; 10,0)$  мм рт. ст. и  $-1,5 (-16,0; 9,0)$  мм рт. ст. для диастолического АД ( $p < 0,001$ ). У лиц с нормальным АД было достоверное, но не выраженное увеличение АД  $1,5 (-15,0; 19,5)$  мм рт. ст. систолического и на  $1,0 (-10,5; 13,0)$  мм рт. ст. диастолического АД ( $p < 0,001$ ). Степень повышения АД при приеме сибутрамина уменьшалась в соответствии со степенью потери веса [76].

Возникает закономерный вопрос, как будет соотноситься тот или иной вид антигипертензивной терапии с лечением сибутрамином. Несколько исследований было проведено для того, чтобы получить ответ на этот вопрос. Так, например, было показано, что использование комбинированной лекарственной формы, содержащей верапамил 180 мг/трандолаприл 2 мг в сочетании с сибутрамином 10 мг, приводило в течение 6 месяцев к более выраженному снижению АД, чем проведение только антигипертензивной терапии – систолическое АД снизилось, соответственно, на  $21,9 \pm 8,1$  против  $15,9 \pm 12,3$  мм рт. ст. и диастолическое – на  $15,7 \pm 8,1$  против  $9,1 \pm 9,9$  мм рт. ст. ( $p = 0,03$ ). Комбинированная терапия приводила также к более выраженному улучшению антропометрических показателей; достоверное ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходным уровнем снижение малых липопротеидов низкой плотности, С-реактивного белка и висфатина наблюдалось только в группе пациентов, получавших комбинированную терапию сибутрамином с антигипертензивным препаратом Тарка [77].

В проспективном, многоцентровом, плацебо-контролируемом, двойном слепом исследовании HOS (Hypertension-Obesity-Sibutramine) в течение 16 недель было проведено сопоставление проведения различных режимов антигипертензивной терапии (фелодипин 5 мг/рампиприл 5 мг ( $n = 57$ ), верапамил 180 мг/трандолаприл 2 мг ( $n = 55$ ), метопролол сукцинат 95 мг/гидрохлортиазид 12,5 мг ( $n = 59$ ) при назначении сибутрамина и плацебо [78]. В этом исследовании было подтверждено, что сибутрамин может повышать АД. Поэтому, конеч-

но, необходимо адекватное проведение антигипертензивной терапии в период применения сибутрамина у пациентов с артериальной гипертензией. Показано также, что при лечении комбинацией  $\beta$ -адреноблокатора и гидрохлортиазида положительные эффекты сибутрамина по снижению веса, окружности талии и влиянию на метаболический профиль были выражены существенно меньше, чем при сочетании комбинированной терапии ИАПФ и антагонистами кальция с сибутрамином. Это еще раз подтверждает необходимость тщательного выбора антигипертензивной терапии у пациентов с ожирением, особенно при проведении программ, направленных на снижение веса.

И в заключение следует отметить, что с нашей

точки зрения одной из значимых проблем, снижающих эффективность борьбы с ожирением, является то, что ни врачи, ни население не рассматривают ожирение как значимый фактор риска. Более того, пациенты часто не оценивают себя как людей, имеющих ожирение. Например, в исследовании ПОЛОНЕЗ по оценке врачей, основанной на вычислении ИМТ, ожирение и у мужчин, и у женщин регистрировалось в три раза чаще, чем по самооценке пациентов [79]. Таким образом, должна быть усилена и проводиться разъяснительная работа среди населения о необходимости предупреждения увеличения массы тела, коррекция имеющегося ожирения и важности постоянной терапии артериальной гипертензии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Flegal K.M., Carroll M.D., Ogden C.K., Johnson C.L. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2000. *JAMA* 2002; 288: 1723–7.
2. Pi-Sunyer F.X. The epidemiology of central fat distribution in relation to disease. *Nutr Rev* 2004; 62(7): 120–6.
3. Arbeeny C.M. Addressing the unmet medical need for safe and effective weight loss therapies. *Obes Res* 2004; 12(8): 1191–6.
4. Stamler J., Rose G., Stamler R., et al. INTERSALT study findings. Public health and medical care implications. *Hypertension* 1989; 14(5): 570–7.
5. Jedrychowski W., Mroz E., Bojanczyk M., Jedrychowska I. Excessive weight and hypertension in the elderly – the results of the community study. *Arch Gerontol Geriatr* 1991; 13(1): 61–9.
6. Kanai H., Tokunaga K., Fujioka S., et al. Decrease in intra-abdominal visceral fat may reduce blood pressure in obese hypertensive women. *Hypertension* 1996; 27(1): 125–9.
7. Poirier P., Giles T.D., Bray G.A., et al. American Heart Association; Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006; 113: 898–918.
8. Alpert M.A. Obesity cardiomyopathy; pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *Am J Med Sci* 2001; 321: 225–36.
9. Aneja A., El-Atat F., McFarlane S.I., Sowers J.R. Hypertension and obesity. *Recent Progr Horm Res* 2004; 59: 169–205.
10. Engeli S., Sharma A.M. The renin-angiotensin system and natriuretic peptides in obesity-associated hypertension. *J Mol Med* 2001; 79: 21–9.
11. Lafontan M., Moro C., Sengenès C., et al. An unsuspected metabolic role for atrial natriuretic peptides: the control of lipolysis, lipid mobilization, and systemic nonesterified fatty acids levels in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2032–42.
12. Hall J.E. The kidney, hypertension and obesity. *Hypertension* 2003; 41(3): 625–33.
13. Cooper R., McFarlane Anderson N., Bennet F.I., et al. ACE, angiotensinogen and obesity: a potential pathway leading to hypertension. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 107–11.
14. Lu H., Boustany-Kari C.M., Daugherty A., Cassis L.A. Angiotensin II increases adipose angiotensinogen expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292: 1280–7.
15. Engeli S., Negrel R., Sharma A.M. Physiology and pathophysiology of the adipose tissue renin-angiotensin system. *Hypertension* 2000; 35(6): 1270–7.
16. Otto T.C., Lane M.D. Adipose development: from stem cell to adipocyte. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2005; 40: 229–42.
17. Hajer G.R., van Haefen T.W., Visseren F.L.J. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J* 2008; 29: 2959–71.



18. Wannamethee S.G., Lowe G.D., Rumley A., et al. Adipokines and risk of type 2 diabetes in older men. *Diabetes Care* 2007; 30: 1200–5.
19. Chu N.F., Spiegelman D., Hotamisligil G.S., et al. Plasma insulin, leptin, and soluble TNF receptors levels in relation to obesity-related atherogenic and thrombogenic cardiovascular disease risk factors among men. *Atherosclerosis* 2001; 157: 495–503.
20. Skurk T., Alberti-Huber C., Herder C., Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 6(92): 1023–33.
21. Ran J., Hirano T, Fukui T., et al. Angiotensin II infusion decreases plasma adiponectin level via its type 1 receptor in rats: an implication for hypertension related insulin resistance. *Metabolism* 2006; 55: 478–88.
22. Considine R.V., Sinha M.K., Heiman M.L., et al. Serum immunoreactive-leptin concentration in normal-weight and obese human. *N Engl J Med* 1996; 334: 292–5.
23. Schwartz M.W., Woods S.C., Porte D. Jr., et al. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404(6778): 661–71.
24. Cheung C.C., Clifton D.K., Steiner R.A. Proopiomelanocortin neurons are direct targets for leptin in the hypothalamus. *Endocrinology* 1997; 138: 4489–92.
25. Long Y.C., Zierath J.R. AMP-activated protein kinase signaling in metabolic regulation. *J Clin Invest* 2006; 116: 1776–83.
26. Saladin R., De Vos P., Guerre-Millo M., et al. Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature* 1995; 377: 527–9.
27. Zhang H.H., Kumar S., Barnet A.H., Eggo M.C. Tumor necrosis factor- $\alpha$  exerts dual effects on human adipose leptin synthesis and release. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 159: 79–88.
28. Lindsay R.S., Funahashi T., Hanson R.L., et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002; 360: 57–8.
29. Hajer G.R., van der Graaf Y., Olijhoek J.K., et al. Low plasma levels of adiponectin are associated with low risk for future cardiovascular events in patients with clinical evident vascular disease. *Am Heart J* 2007; 154(750): 1–7.
30. Massiera F., Bloch-Faure M., Ceiler D., et al. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. *FASEB J* 2001; 15: 2727–9.
31. Paul M., Mehr A.P., Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev* 2006; 86: 747–803.
32. Karlsson C., Lindell K., Ottosson M., et al. Human adipose tissue expresses angiotensinogen and enzymes required for its conversion to angiotensin II. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3925–9.
33. Gorzelniak K., Engeli S., Janke J., et al. Hormonal regulation of the human adipose-tissue renin-angiotensin system: relationship to obesity and hypertension. *J Hypertens* 2002; 20: 965–73.
34. Engeli S., Gorzelniak K., Kreutz R., et al. Co-expression of renin-angiotensin system genes in human adipose tissue. *J Hypertens* 1999; 17: 555–60.
35. Achard V., Boullu-Ciocca S., Desbriere R., et al. Renin receptor expression in human adipose tissue. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292: 274–82.
36. Sarzani R., Savi F., Dessi-Fulgheri P., Rappelli A. Renin-angiotensin system, natriuretic peptides, obesity, metabolic syndrome, and hypertension: an integrated view in human. *J Hypertens* 2008; 26: 831–43.
37. Crandall D.L., Armellino D.C., Busler D.E., et al. Angiotensin II receptors in human preadipocytes: role in cell cycle regulation. *Endocrinology* 1999; 140: 154–8.
38. Saint-Marc P., Kozak L.P., Ailhaud G., et al. Angiotensin II as a trophic factor of white adipose tissue: stimulation of adipose cell formation. *Endocrinology* 2001; 142: 487–92.
39. Watanabe G., Lee R.J., Albanese C., et al. Angiotensin II activation of cyclin D1-dependent kinase activity. *J Biol Chem* 1996; 271: 22570–7.
40. Darimont C., Vassaux G., Ailhaud G., Negrel R. Differentiation of preadipose cells: paracrine role of prostacyclin upon stimulation of adipose cells by angiotensin-II. *Endocrinology* 1994; 135: 2030–6.
41. Jones B.H., Standridge M.K., Moustaid N. Angiotensin II increases lipogenesis in 3T3-L1 and human adipose cells. *Endocrinology* 1997; 138: 1512–9.
42. Wake D.J., Walker B.R. Inhibition of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in obesity. *Endocrine* 2006; 29: 101–8.
43. Engeli S., Bohnke J., Feldpausch M., et al. Regulation of 11 $\beta$ -HSD genes in human adipose tissue: influence of central obesity and weight loss. *Obes Res* 2004; 12: 9–17.



44. Kim S., Whelan J., Claycombe K., et al. Angiotensin II increases leptin secretion by 3T3-L1 and human adipocytes via a prostaglandin-independent mechanism. *J Nutr* 2002; 132: 1135–40.
45. Cassis L.A., English V.L., Bharadwaj K., Boustany C.M. Differential effects of local versus systemic angiotensin II in the regulation of leptin release from adipocytes. *Endocrinology* 2004; 145: 169–74.
46. Mancina G., Bousquet P., Elghozi J.L., et al. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J Hypertens* 2007; 25: 909–20.
47. Tentolouris N., Liatis S., Katsilambros N. Sympathetic system activity in obesity and metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1083: 129–52.
48. Landsberg L., Troisi R., Parker D., et al. Obesity, blood pressure, and the sympathetic nervous system. *Ann Epidemiol* 1991; 1: 295–303.
49. Serazin V., Dos Santos E., Morot M., Giudicelli Y. Human adipose angiotensinogen gene expression and secretion are stimulated by cyclic AMP via increased DNA cyclic AMP responsive element binding activity. *Endocrine* 2004; 25: 97–104.
50. Cassis L.A. Role of angiotensin II in brown adipose thermogenesis during cold acclimation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1993; 265: 860–5.
51. Cassis L.A., Dvoskin L.P. Presynaptic modulation of neurotransmitter release by endogenous angiotensin II in brown adipose tissue. *J Neural Transm* 1991; 34: 129–37.
52. Reisin E., Weir M., Falkner B., et al. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multi-center placebo-controlled trial. Treatment in Obese Patients With Hypertension (TROPHY) Study Group. *Hypertension* 1997; 30(1): 2140–5.
53. Neutel J.M., Saunders E., Bakris G.L., et al. The efficacy and safety of low- and high-dose fixed combinations of irbesartan/hydrochlorothiazide in patients with uncontrolled systolic blood pressure on monotherapy: the INCLUSIVE trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005; 7(10): 578–86.
54. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е., Мычка В.Б. от имени исследовательской группы «ЭКО». Многоцентровое рандомизированное открытое исследование по изучению эффективности изменения образа жизни и терапии ингибиторами АПФ (квинаприлом) у больных ожирением и артериальной гипертензией (ЭКО). *Артериальная гипертензия* 2003; 9(6): 3–6.
55. Jacob S., Rett K., Henriksen E.J. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents? *Am J Hypertens* 1998; 11(10): 1258–65.
56. Kaaja R., Kujala S., Manhem K., et al. Effects of sympatholytic therapy on insulin sensitivity indices in hypertensive postmenopausal women. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007; 45(7): 394–401.
57. Kuperstein R., Sasson Z. Effects of antihypertensive therapy on glucose and insulin metabolism and on left ventricular mass: a randomized, double-blind, controlled study of 21 obese hypertensives. *Circulation* 2000; 102(15): 1802–6.
58. Halperin A.K., Cubeddu L.X. The role of calcium channel blockers in the treatment of hypertension. *Am Heart J* 1986; 111(2): 363–82.
59. McAllister R.G. Jr. Clinical pharmacology of slow channel blocking agents. *Prog Cardiovasc Dis* 1982; 25(2): 83–102.
60. Binggeli C., Corti R., Sudano I., et al. Effects of chronic calcium channel blockade on sympathetic nerve activity in hypertension. *Hypertension* 2002; 39(4): 892–6.
61. Lefrandt J.D., Heitmann J., Sevre K., et al. The effects of dihydropyridine and phenylalkylamine calcium antagonist classes on autonomic function in hypertension: the VAMPHYRE study. *Am J Hypertens* 2001; 14(11): 1083–9.
62. Wanovich R., Kerrish P., Gerbino P.P., Shoheiber O. Compliance patterns of patients treated with 2 separate antihypertensive agents versus fixed-dose combination therapy. *Am J Hypertens* 2004; 175: 223.
63. 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): 2–6.
64. Gerbino P.P., Shoheiber O. Adherence patterns among patients treated with fixed-dose combination versus separate antihypertensive agents. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64(12): 1279–83.
65. Jackson K. Persistence of fixed versus free combination with valsartan and HCTZ for patients with hypertension. *Value Health Suppl* 2006; 9: 363.
66. Aepfelbacher F.C., Messerli F.H., Nunez E., Michalewicz L. Cardiovascular effects of a trandolapril/verapamil combination in patients with mild to moderate essential hypertension. *Am J Cardiol* 1997; 79(6): 826–8.
67. Reynolds N.A., Wagstaff A.J., Keam S.J. Trandolapril/verapamil sustained release: a review of its use in the treatment of essential hypertension. *Drugs* 2005; 65(13): 1893–914.
68. Sharma S.K., Ruggenti P., Remuzzi G. Managing hypertension in diabetic patients – focus on trandolapril/verapamil combination. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3(4): 453–65.

69. Bakris G., Molitch M., Hewkin A., et al. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29(12): 2592–7.
70. Bakris G., Molitch M., Zhou Q., et al. Reversal of diuretic-associated impaired glucose tolerance and new-onset diabetes: results of the STAR-LET study. *J Cardiometab Syndr* 2008; 3(1): 18–25.
71. Bailey C.J., Day C. New pharmacological approaches to obesity. *Obesity Practice* 2005; 1: 2–5.
72. Yanovski S.Z., Yanovski J.A.Y. Obesity. *N Engl J Med* 2002; 346(8): 591–602.
73. Day C., Bailey C.J. Sibutramine update. *Br J Diabet Vasc Dis* 2002; 2: 392–7.
74. James W.P., Astrup A., Finer N., et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. *Lancet* 2000; 356: 2119–25.
75. Torp-Pedersen C., Caterson I., Coutinho W., et al. Cardiovascular responses to weight management and sibutramine in high-risk subjects: an analysis from the SCOUT trial. *Eur Heart J* 2007; 28(23): 2915–23.
76. Sharma A.M., Caterson I.D., Coutinho W., et al. Blood pressure changes associated with sibutramine and weight management – an analysis from the 6-week lead-in period of the sibutramine cardiovascular outcomes trial (SCOUT). *Diabetes Obes Metab* 2008. doi 10.1111/j.1463–1326.2008.00930.
77. Nakou E., Filippatos T.D., Liberopoulos E.N., et al. Effects of sibutramine plus verapamil sustained release/trandolapril combination on blood pressure and metabolic variables in obese hypertensive patients. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9(10): 1629–39.
78. Scholze J., Grimm E., Herrmann D., et al. Optimal treatment of obesity-related hypertension: the Hypertension-Obesity-Sibutramine (HOS) study. *Circulation* 2007; 115(15): 1991–8.
79. Глезер М.Г. Результаты российского исследования ПОЛОНЕЗ (Эффективность и безопасность энаранала у пациентов с артериальной гипертензией). *Терапевтический архив* 2006; 4: 44–50.

### **Влияние снижения веса у больных сахарным диабетом 2-го типа на факторы сердечно-сосудистого риска: промежуточные результаты исследования AHEAD**

Эффективность целенаправленного снижения веса у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа для снижения частоты сердечно-сосудистых событий до последнего времени оставалась неизученной. Ниже представлены промежуточные (1-летние) результаты исследования, спланированного для изучения влияния изменений образа жизни больных СД на риск развития основных сердечно-сосудистых событий. Исследование является многоцентровым, рандомизированным, контролируемым и включает 5 145 больных СД 2-го типа в возрасте 45–74 лет с индексом массы тела  $> 25 \text{ кг/м}^2$  ( $> 27 \text{ кг/м}^2$  для тех, кто получает инсулин), уровнем гликированного гемоглобина  $< 11\%$ , уровнем систолического/диастолического артериального давления (АД)  $< 160/100 \text{ мм рт. ст.}$  и триглицеридов  $< 600 \text{ мг/дл}$ . Результаты модификации образа жизни с достижением и поддержанием целевой массы тела ( $> 7\%$  от исходного уровня) путем ограничения калорийности пищи и увеличения физической активности сравнивались с эффективностью традиционного ведения больных СД, включавшего, в том числе, и их обучение. Через 1 год исследования в группе интенсивной модификации образа жизни снижение веса составило 8,6% от исходного значения, в группе обычного ведения – 0,7% ( $p < 0,001$ ). Средний уровень физической активности в группах вырос на 20,9 и 5,8% соответственно ( $p < 0,001$ ). Больше число больных, включенных в группу интенсивного контроля веса, прекратили прием антидиабетических, антигипертензивных и липидснижающих препаратов. При этом средний уровень гликированного гемоглобина у больных этой группы за год снизился на 0,64% (0,14% в группе контроля,  $p < 0,001$ ), глюкозы плазмы крови натощак – на 21,5 мг/дл (7,2 мг/дл соответственно,  $p < 0,001$ ), систолического и диастолического АД на 7 и 3 мм рт. ст. (3 и 2 мм рт. ст., в обоих случаях  $p < 0,001$ ), триглицеридов – на 30,3 мг/дл (14,6 мг/дл,  $p < 0,001$ ), уровень липопротеидов высокой плотности повысился на 3,4 мг/дл (1,4 мг/дл в группе контроля,  $p < 0,001$ ). В группе интенсивного контроля веса отмечено также статистически значимое снижение частоты больных с высоким отношением альбумин:креатинин ( $> 30 \text{ мкг/мг}$ ) – с 16,4 до 12,5% ( $p = 0,002$  по сравнению с изменением в группе контроля). Таким образом, интенсивное снижение веса у больных СД путем ограничения калорийности пищи и увеличения физической нагрузки сопровождается улучшением контроля над течением диабета и факторами сердечно-сосудистого риска, а также снижением потребности в лекарствах. Последующее наблюдение позволит понять, влияют ли обнаруженные позитивные изменения на прогноз больных СД 2-го типа, и снижают ли они риск наступления сердечно-сосудистых событий.

**Источник:** Pi-Sunyer X., Blackburn G., Brancati F.L., et al.

*Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. Diabetes Care. 2007 Jun;30(6):1374–83.*

# ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ЖЕНЩИН

## РЕЗЮМЕ

*В обзоре проанализированы морфофункциональные особенности сердца, кровеносных сосудов и их нейрогуморальной регуляции у женщин, в том числе особенности изменений биоритмов артериального давления и количества метаболитов оксида азота в альвеолярном конденсате.*

**Ключевые слова:** женщины, сердечно-сосудистая система, вариабельность сердечного ритма, артериальное давление, частота сердечных сокращений, поведенческие типы.

## ABSTRACT

*This review dedicated to morphological and functional peculiarities of heart, blood vessels and its neurohumoral regulation in women, including characteristics of changing in biorhythms of blood pressure and concentration of nitric oxide metabolites in alveolar condensate.*

**Key words:** women, cardiovascular system, variability of heart rate, blood pressure, heart rate, behavioural types.

**Н.А. Барбараш,  
Д.Ю. Кувшинов,  
О.Л. Барбараш**

Кемеровская  
государственная  
медицинская академия



Для  
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

**Барбараш**

**Ольга Леонидовна,**  
доктор медицинских  
наук, профессор,  
заведующая кафедрой  
факультетской  
терапии, клинической  
иммунологии,  
профпатологии  
и эндокринологии  
КемГМА

**Адрес:** 650099 Кемерово,  
а/я 1814

*...женщина была и всегда останется  
другим существом, загадочным...*

Е.Е.Вардиман

**В** большинстве индустриально развитых странах мира число женщин больше, чем мужчин: женщины, вероятно, больше выигрывают от успехов цивилизации [1]. Демографические аспекты «гендерной проблемы» проанализированы нами ранее [2]. В значительной степени они связаны с большей уязвимостью и, соответственно, меньшей устойчивостью к неблагоприятным воздействиям мужского организма, начиная с ранних этапов онтогенеза. В последние несколько десятилетий в ряде развитых стран отмечено снижение числа рождающихся мальчиков, что считают, отчасти, результатом хронического воздействия токсических факторов внешней среды [3]. Снижение соотношения рождаемости мальчики/девочки отмечают, в частности, после аварий, массовых отравлений диоксином [4] и ртутью [5], а также через 9 месяцев после землетрясения [6].

Анализ, проведенный среди 5 372 женщин в возрасте 20–49 лет и их партнеров, показал, что соотношение числа рождающихся мальчиков и девочек снижалось, если один или оба родителя в период зачатия выкуривали в день более 20 сигарет. Минимальным это соотношение было при ежедневном выкуривании более 20 сигарет обоими родителями [3].

Существуют и определенные биоритмологические аспекты этого вопроса [7]. Известно, что кроме календарного года биоритмологи выделяют также индивидуальный год, длящийся от одного дня рождения человека до следующего. В разные его триместры закономерно меняется здоровье и устойчивость организма [8, 9]. Выяснилось, что максимальное соотношение числа рождающихся мальчиков и девочек характерно для зачатия во II триместре индивидуального года матери и III триместре отца, минимальное – в III триместре матери и IV триместре отца. Это соответствует нашим данным об изменениях здоровья и работоспособности в течение индивидуального года: оптимальными являются у лиц юношеского возраста первые два триместра, а самый неблагоприятный – четвертый [9]. В определенной степени приведенные выше демографические особенности обусловлены и гендерными различиями в сердечно-сосудистой системе.

## Свойства и функции сердца

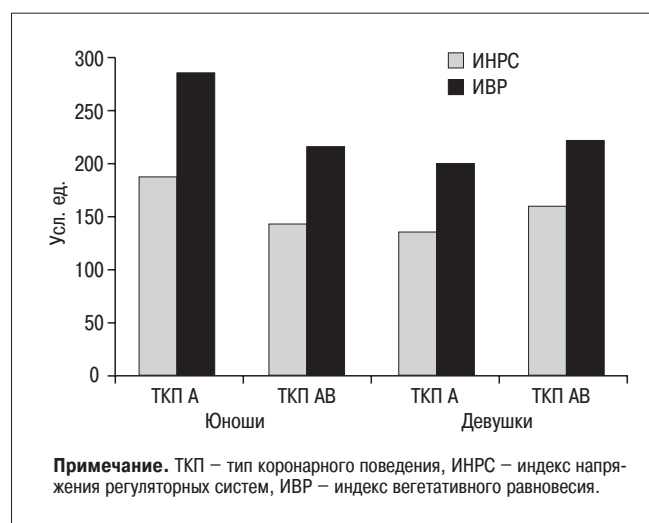
У женщин меньше, чем у мужчин, размеры сердца: левый желудочек меньше в среднем на 20% [10].

Половые различия в частоте сердечных сокращений (ЧСС) выявляются уже в детском возрасте [11]. ЧСС у женщин выше, чем у мужчин и в покое, и при физической нагрузке [12], среди молодых женщин примерно 3–5 ударов [13]. Это, очевидно, обусловлено особенностями физической активности и обмена веществ, а также большей сложностью работы водителя ритма сердца женщин, ее более обширной нервной модуляцией, особенностями автономной регуляции [14,15]. Но даже после блокады влияний на сердце автономной нервной системы половые различия в ритме сердца сохраняются [16]. Исследование особенностей функции синусового узла сердца женщин показало, что после высокочастотной стимуляции активность синусового узла женщин восстанавливалась быстрее, чем у мужчин [17].

Имеются электрокардиографические (ЭКГ) различия у мужчин и женщин. Так, у женщин ниже вольтаж зубцов на ЭКГ [18], короче интервал PR, менее продолжителен, чем у мужчин, комплекс QRS [19], но более продолжителен коррегированный интервал QT [20]. К периоду полового созревания у женщин этот интервал укорачивается, у мужчин же с возрастом он увеличивается, но не достигает параметров, характерных для «женского» сердца. По-видимому, это связано с действием на клетки сердца полспецифических гормонов. Так, в опытах на овариэктомированных кроликах эстрадиол увеличивал длительность потенциала действия, а дигидротестостерон снижал продолжительность ранней фазы реполяризации клеток сердца [21]. У собак введение 17-β-эстрадиола удлиняло рефрактерный период предсердий [22]. Потенциал действия кардиомиоцитов женщин, самок мышей и крыс более продолжителен, чем у представителей противоположного пола, что связывают с 8-миллисекундным «половым промежутком» в реполяризации [23]. Существующий физиологический вариант негомогенности реполяризации кардиомиоцитов у женщин выражен в меньшей степени [24]. Возможно, этим, а также большей вариабельностью ритма сердца [25], объясняется меньшая вероятность развития у женщин при ИБС желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков, предсердий и внезапной смерти [26].

Известно, что у женщин ИБС развивается в среднем на 10 лет позднее, чем у мужчин [27–30]. Отчасти это может быть связано и с различиями в функционировании сердца и его автономной регу-

ляции. На кафедре нормальной физиологии Кемеровской медицинской академии были проанализированы гендерные различия вариабельности ритма сердца у студентов с различными типами «коронарного поведения» [31]. Известно, что тип поведения А ассоциируется с хроническим стрессом и является фактором риска развития ИБС [32–34]. Оказалось, что среди девушек-студенток встречаемость типа А (30%) была выше, чем среди юношей (24%). Однако у девушек с типом поведения А вариабельность ритма сердца оказалась большей, чем у представительниц типа АВ. У юношей же наблюдалась противоположная закономерность. На *рисунке 1* представлены величины индекса напряжения регуляторных систем (ИНРС) и индекса вегетативного равновесия (ИВР), которые были обратно связанными с параметрами вариабельности ритма сердца (ВРС). У девушек с поведенческим типом А выявлена меньшая, чем при типе АВ, активность симпатической нервной системы, оцениваемая по параметрам ВРС. Показано также, что у девушек с поведенческим типом А во время стрессорной пробы (математический счет) концентрация метаболитов NO (оксида азота) в конденсате альвеолярного воздуха положительно коррелирует с диастолическим артериальным давлением ( $r = 0,56$ ) и ЧСС ( $r = 0,64$ ), а в покое – с ИНРС, главным образом, с симпатической активацией сердца ( $r = 0,60$ ). У юношей таких корреляций не найдено. Эти данные могут свидетельствовать об адаптивной роли NO, являющегося компонентом стресслимитирующих систем [35], в ограничении стрессорных реакций сердца у лиц женского пола. Эти данные согласуются с результатами продолжительного



**Рисунок 1.** Параметры вариабельности ритма сердца представителей типов коронарного поведения А и АВ



проспективного исследования 11 629 жителей Шотландии [36], в котором тип поведения А оказался фактором защиты от развития конечных коронарных событий у женщин.

С возрастом у женщин происходит активация холинергических влияний на ритм сердца, а у мужчин – адренергических [37].

В экспериментальных условиях выявлены половые особенности сократительной активности сердца. Так, у крыс-самок при механическом стрессе больше, чем у самцов, контрактильный резерв левого желудочка, что сочетается с более высокой экспрессией в саркоплазматическом ретикулуме кальциевой АТФазы [38]. Показано также, что при адаптации к физической нагрузке у самок мышцей развивается большая, чем у самцов, гипертрофия сердца, что сочетается с более высокой (в 2 раза) активацией  $Ca^{2+}$ -кальмодулин-зависимой протеинкиназы и свидетельствует о большей способности этих животных выполнять физическую нагрузку [39].

У женщин больше, чем у мужчин, фракция выброса левого желудочка [31]. При магниторезонансной томографии у женщин даже в пожилом возрасте оказалась больше, чем у мужчин, фракция сокращения миокарда (отношение ударного объема левого желудочка и его массы); этот параметр у женщин не снижался с возрастом, как у мужчин [40].

При экспериментальной ишемии с последующей реперфузией изолированного сердца размеры зоны

инфаркта у крыс-самок были значительно меньше, чем у самцов: соответственно  $23 \pm 4$  и  $40 \pm 5$  % [41]. Эти различия устранялись блокадой АТФ-калиевых каналов, которые эспрессируются эстрогенами [42].

При аортальном стенозе у женщин больше, чем у мужчин, фракциональное укорочение эндокарда и  $dP/dT$ . При аортальной регургитации и комбинированных митральных пороках у женщин больше, чем у мужчин, фракция выброса левого желудочка [43].

На кафедре нормальной физиологии Кемеровской медицинской академии проведены исследования по проблемам оперированного сердца у больных ревматическими пороками в сроки до 8 лет после протезирования клапанов [44]. У женщин параметры насосной функции сердца и определяемой ею физической работоспособности оказались большими, чем у мужчин, при одинаковом предоперационном статусе. Так, в сроки 3–8 лет после операции при выполнении пороговой физической нагрузки у мужчин ударный индекс сердца снижался, а у женщин – увеличивался по сравнению с исходными параметрами (табл. 1).

У мужчин с наиболее тяжелым предоперационным состоянием в поздние сроки отмечается тенденция к снижению физической работоспособности, а у женщин – к ее увеличению (табл. 2). Позднее эти данные были подтверждены американскими исследователями: регресс гипертрофии миокарда после хирургической коррекции пороков сердца у женщин развивается быстрее, чем у мужчин [45].

Таблица 1

Сравнительная функциональная характеристика больных в различные сроки после биопротезирования клапанов сердца

|   | Мужчины       | Женщины       | Мужчины       | Женщины       |
|---|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Число больных, абс.                       | 24            | 12            | 14            | 9             |
| Срок после операции, годы                 | 1,0–3,0       |               | 3,5–8,0       |               |
| Функциональный класс по NYHA:             |               |               |               |               |
| – до операции                             | $3,8 \pm 0,1$ |               | $2,4 \pm 0,1$ |               |
| – после операции                          | $3,7 \pm 0,1$ |               | $2,7 \pm 0,1$ |               |
| <b>Реакция на физическую нагрузку</b>     |               |               |               |               |
| Мощность работы, кгм/мин                  | $514 \pm 39$  | $385 \pm 56$  | $472 \pm 50$  | $450 \pm 71$  |
| ЧСС <sub>max</sub> , уд/мин               | $154 \pm 15$  | $148 \pm 17$  | $148 \pm 14$  | $144 \pm 18$  |
| ЧСС, % от уровня покоя                    | $77 \pm 8$    | $71 \pm 7$    | $82 \pm 10$   | $90 \pm 13$   |
| УИ <sub>max</sub> , мл/м <sup>2</sup>     | $49 \pm 3$    | $34 \pm 4$    | $42 \pm 3$    | $45 \pm 4^*$  |
| СИ <sub>max</sub> , л/м <sup>2</sup> /мин | $7,1 \pm 2,1$ | $5,1 \pm 1,1$ | $7,0 \pm 1,4$ | $5,7 \pm 0,8$ |
| СИ, % от уровня покоя                     | $81 \pm 11$   | $65 \pm 9$    | $86 \pm 17$   | $75 \pm 11$   |

**Примечания.**

Здесь и в табл. 2–4: количественные переменные представлены в виде среднего арифметического значения  $\pm$  стандартное отклонение; \* статистически достоверные ( $p < 0,05$ ) различия между параметрами мужчин и женщин; NYHA – нью-йоркская ассоциация кардиологов, ЧСС – частота сокращений сердца, УИ – ударный индекс, СИ – сердечный (минутный) индекс.



Таблица 2

**Показатели работоспособности (кгм/мин) у больных с пороком сердца (IV функциональный класс по NYHA) в ранние и поздние сроки после биопротезирования клапанов сердца**

| Сроки после операции, годы | Мужчины              | Женщины              |
|----------------------------|----------------------|----------------------|
| 1,0–1,3                    | 481 ± 33<br>(n = 16) | 369 ± 27<br>(n = 13) |
| 3,5–8,0                    | 435 ± 29<br>(n = 8)  | 412 ± 42<br>(n = 15) |

Вместе с тем существует и ряд проблем «женского сердца». Так, у женщин меньше, чем у мужчин, ортостатическая устойчивость, особенно в условиях высокой температуры внешней среды [46], что связывают с меньшими размерами, растяжимостью левого желудочка и особенностями наклона кривой Франка–Старлинга.

У женщин чаще, чем у мужчин, развивается диастолическая сердечная недостаточность, что, по мнению некоторых исследователей, связано с особенностью гормонального статуса. В частности, в экспериментальных условиях было установлено, что у овариэктомированных самок крыс после операции отношение объем/давление в желудочках становилось более оптимальным и не отличалось от параметров самцов, что привело к выводу о влиянии на расслабление миокарда полспецифичных гормонов [47].

### Кровеносные сосуды и артериальное давление

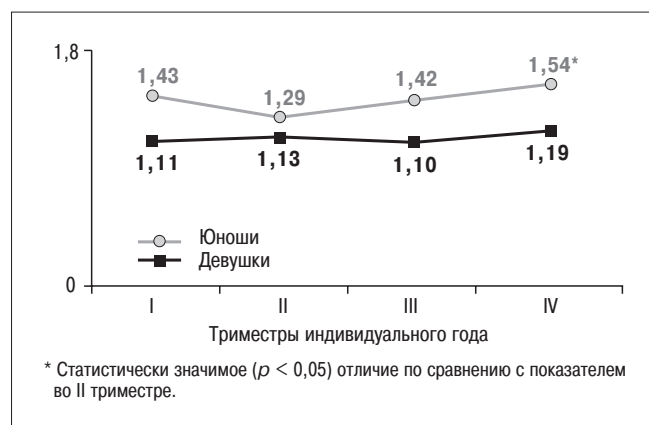
Диаметр кровеносных сосудов женщин, в частности, коронарных, меньше, чем у мужчин, независимо от массы тела [48]. Кроме того, тонус сосудов женщин более лабилен, что, отчасти, связано с разнообразными гормональными влияниями в различные периоды жизни (пубертатный, репродуктивный, в период беременности и менопаузы) [49]. Кстати, у женщин, принимающих андрогены, артерии шире, чем у не принимающих эти гормоны [50]. Вместе с тем андрогендепривационная терапия мужчин уменьшает размеры их артерий [51].

У женщин меньше, чем у мужчин, податливость вен ног [46]. В экспериментах английских исследователей показано также, что у самок крыс линии Вистар–Киото артерии мозга плотнее и их миогенные реакции выше, чем у самцов [52], что может свидетельствовать о более совершенной у самок саморегуляции мозгового кровотока, в частности, при повышении артериального давления (АД).

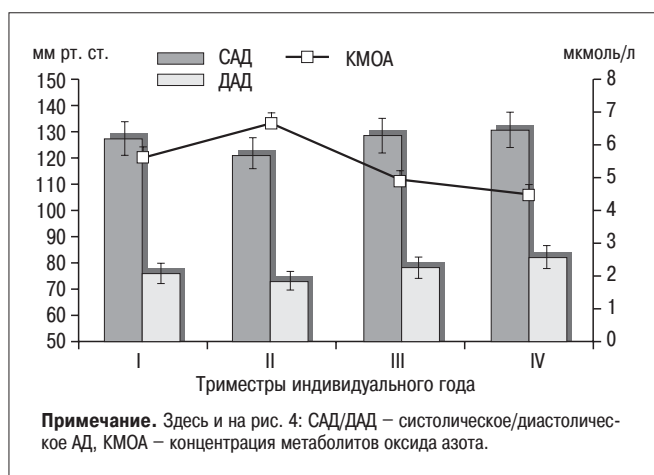
Половые различия АД выявляются уже с 6-летнего возраста: до пубертатного периода АД выше, а затем – до менопаузы – ниже у представителей женского пола [53]. Так, в возрасте 16–21 года систолическое АД девушек в среднем на 10–14, а диастолическое – на 5–6 мм рт. ст. ниже, а степень ночного снижения АД больше, чем у юношей [9, 54].

При обследовании 2 876 девушек и юношей в возрасте 16–21 года, проживающих в г. Архангельске, выяснилось, что среди девушек артериальная гипотензия встречается в 6 раз чаще, чем среди юношей [55]. В более старшем репродуктивном возрасте гендерная разница систолического АД составляет 6–10, а диастолического – 3–7 мм рт. ст. Это связывают с меньшей длиной артериального русла [56], меньшей длительностью диастолы и более низким ударным объемом крови у женщин, чем у мужчин [12].

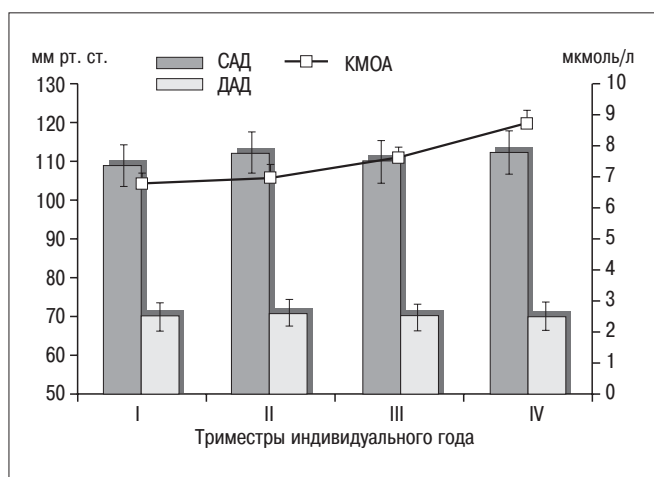
Исследования изменений в течение индивидуального года уровня здоровья и параметров сердечно-сосудистой системы, проведенные на кафедре нормальной физиологии Кемеровской медицинской академии у 107 практически здоровых студентов (33 юношей и 74 девушек) [9], показали, что у девушек биологический возраст меньше, чем у юношей, и он существенно не меняется в течение индивидуального года. У юношей же возраст достоверно выше в IV триместре индивидуального года, когда ухудшается здоровье (рис. 2). АД у юношей было наименьшим ( $121 \pm 6 / 73 \pm 5$  мм рт.ст.) в течение II триместра индивидуального года, которому соответствовал наибольший уровень здоровья (рис. 3–4). Самые высокие показатели АД ( $130 \pm 14 / 82 \pm 7$  мм рт. ст.) регистрировались в IV триместре индивидуального года, т.е. в течение трех месяцев, предшествовавших дню рождения. У девушек же АД было меньше, чем у юношей, и в течение индивидуального года практически не изменя-



**Рисунок 2. Изменения биологического возраста студентов в течение индивидуального года**



**Рисунок 3. Артериальное давление и концентрация метаболитов оксида азота в альвеолярном конденсате у юношей в течение индивидуального года**



**Рисунок 4. Артериальное давление и концентрация метаболитов оксида азот в альвеолярном конденсате у девушек в течение индивидуального года**

лось. Параллельно определению параметров АД у студентов проводили забор конденсата альвеолярного воздуха, в котором определяли суммарную концентрацию метаболитов оксида азота (NO) – нитратов и нитритов [31]. Концентрация этих метаболитов у юношей была наибольшей в течение II триместра (IV–VI месяцев) индивидуального года, когда АД было наименьшим. В дальнейшем развивалась тенденция к снижению уровня метаболитов NO, а АД увеличивалось (рис. 3). У девушек же выявлялась противоположная тенденция: концентрация метаболитов NO в IV триместре не снижалась, а проявляла тенденцию к увеличению (рис. 4).

Можно предположить, что изменения в течение индивидуального года АД и уровня метаболитов NO взаимосвязаны. Этот высоколабильный реактивный свободный радикал участвует в регуля-

ции АД, в частности, угнетает активность прессорного отдела гемодинамического нервного центра [57]. Оксид азота является мощным вазодилататором [58] и постоянно выделяется нормальным эпителием сосудов [35].

В определенной степени половые различия АД могут быть связаны с особенностями его нервной регуляции [59]. В экспериментах, проведенных с участием 51 здорового добровольца (мужчины в возрасте  $27 \pm 1$  лет, женщины –  $28 \pm 1$  лет) с нормальным АД, выяснилось, что вегетативная «поддержка» АД у женщин на 50–65% меньше, чем у мужчин. Это было доказано применением ганглиоблокатора. На 47% была ниже и величина барорефлексов женщин, по-видимому, в связи с более низкой у них активностью симпатической нервной системы [60].

Однако в климактерическом периоде систолическое АД женщин выше такового у мужчин, при этом артериальная гипертензия выявляется у 65% женщин [53, 61]. Через 2–3 года после начала естественной менопаузы при анализе суточной динамики АД выяснилось, что из 75 женщин у 16 АД не снижается ночью, а у 24 женщин суточный профиль АД соответствует типу night-piker [61]. В определенной степени это может быть связано с естественным снижением секреции эстрогенов. Кроме того, в период менопаузы у женщин повышается выделение эндотелина, который повышает почечную реабсорбцию натрия, сужает сосуды и способствует развитию оксидативного стресса [53].

В соответствии с увеличением систолического АД у женщин в период менопаузы повышается нагрузка на сердце. При эхокардиографии лишь у 24% таких женщин выявляется нормальная диастолическая функция левого желудочка [61]. В период менопаузы у женщин чаще, чем у мужчин, развиваются тучность, диабет и метаболический синдром, что создает больший, чем у мужчин, риск развития атеросклероза и ишемической болезни сердца [27]. Все это обусловлено, главным образом, снижением секреции эстрогенов: овариэктомия в возрасте до 35 лет в 7 раз повышает риск развития инфаркта миокарда [54]. Эта и ряд других особенностей сердечно-сосудистой системы женского организма, наряду с убедительными статистическими данными, привели к признанию сердечно-сосудистой патологии Всемирной федерацией сердца проблемой не только мужчин, но и женщин [62].

Таким образом, сердечно-сосудистая система женщин имеет ряд структурных, биохимических и функциональных особенностей. Это выражается, в частности, в большей, чем у представителей муж-

ского пола, длительности фазы реполяризации потенциала действия кардиомиоцитов, меньшей аритмогенности миокарда, большей фракции выброса желудочков сердца. При этом АД у лиц женского пола до 50-летнего возраста ниже, чем у муж-

чин. Эти гендерные различия обусловлены и особенностями нервной и гуморальной регуляции функций сердечно-сосудистой системы, в частности, ролью эстрогенов, существенно влияющих на развитие патологии сердца и кровеносных сосудов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Войтенко В.П. Здоровье здоровых. Киев, 1991; 246.
2. Барбараш Н.А., Чичиленко М.В., Тарасенко Н.П. Экстрагенитальные особенности биологии и физиологии женского организма. Бюлл СО РАМН 2003; 3: 53–8.
3. Fukuda M., Fukuda K., Shimizu T., et al. Parental periconceptional smoking and male: female ratio of newborn infants. *Lancet* 2002; 359: 1407–8.
4. Mocarely P., Gerthoux P.M, Ferrari E., et al. Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring. *Lancet* 2000; 355: 1858–63.
5. Sakamoto M., Nakano A., Akagi H. Declining Minamara male birth ratio associated with increased male fetal death due to heavy methylmercury pollution. *Environ Res* 2001; 87: 92–7.
6. Fukuda M., Fukuda K., Shimizu T., Moller H. Decline in sex ratio at birth after Kobe earthquake. *Hum Reprod* 1998; 13: 2321–2.
7. Калентьева С.В. Хронобиологические аспекты половой дифференцировки плода. Бюлл Сиб мед 2006; 3: 20–4.
8. Шапошникова В.И., Нарциссов Р.П., Белкина Н.В. Индивидуальный год – собственный календарь морфогенеза, заболеваний и устойчивости эффективной деятельности. Бюллетень Всероссийского научного центра по безопасности биологически активных веществ 1995; 1: 60–8.
9. Барбараш Н. А., Чичиленко М.В., Кувшинов Д.Ю и др. Итоги изучения феномена «индивидуальный годичный цикл человека» на кафедре нормальной физиологии. Медицина в Кузбассе 2005; 4: 20–3.
10. Richardson L. Women and heart failure. *Heart Lung* 2001; 30: 87–9.
11. Levinson S., Liu K., Stamler R., et al. Ethnic differences in blood pressure and heart rate of Chicago school children. *Am J Epidemiol* 1985; 122: 366–77.
12. Терещенко С.Н., Ускач Т.М., Косицына И.В., Джаини Н.А. Особенности сердечно-сосудистых заболеваний и их лечения у женщин. *Кардиология* 2005; 1: 98–104.
13. Liu K., Ballew C., Jacobs D.R., et al. Ethnic differences in blood pressure, pulse rate and related characteristics in young adults. The CARDIA study. *Hypertension* 1989; 14: 218–26.
14. Kuo T., Yang C. Sexual dimorphism in the complexity of cardiac pacemaker activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283(4): 1695–702.
15. Yarnoz M.J., Curtis A.B. More reasons why men and women are not the same (Gender differences in electrophysiology and arrhythmias). *Am J Cardiol* 2008; 101: 1291–6.
16. Burke J.H., Goldberger J.J., Ehlert F.A., et al. Gender differences in heart rate before and after autonomic blockade: evidence against an intrinsic gender effect. *Am J Med* 1996; 100: 537–43.
17. Kadish A.H. The effect of gender on cardiac electrophysiology and arrhythmias. Zipes D.P., Jaliffe J. eds. *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside*. 2nd ed. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders, 1995. 1268–75.
18. Okin P.M., Roman M.J., Devereux R.B., Kligfield P. Gender differences and the electrocardiogram in left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1995; 25: 242–9.
19. Simonson E., Bluckburn H., Puchner T.C., et al. Sex difference in the electrocardiogram. *Circulation* 1960; 23: 598–601.
20. Bazett H.C. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart* 1920; 7: 353–70.
21. Hara M., Danilo P., Rosen M.R. Effects of gonadal steroids on ventricular repolarization and on the response to E4031. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 285: 1068–72.
22. Chen Y.J., Lee S.H., Hsieh M.H., et al. Effects of 17-beta-estradiol on tachycardia-induced changes of atrial refractoriness and cisapride-induced ventricular arrhythmia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 587–98.
23. London B. Taking the gender gap to heart. *Circ Res* 2001; 89(5): 378–9.
24. Рыбак О.К., Довгалевский П.Я., Шамьюнова М.П., Фурман Н.В. Значение дисперсии интервалов QT в оценке электрической нестабильности миокарда у клинически здоровых лиц. Вестник аритмологии 1998; 10: 21–4.
25. Huikuri H., Pikkujamsa S., Airaksinen J., et al. Sex related differences in autonomic modulation of heart rate in middle-aged subjects. *Circulation* 1996; 94: 122–5.

26. Lampert R. Gender differences in ventricular arrhythmia. *JACC* 2004; 43: 2293–9.
27. Pepine C.J., Kerensky R.A., Lampert C.R., et al. Some thoughts on the vasculopathy of women with ischemic heart disease. *LACC* 2006; 47: 30–5.
28. Bella J.N., Palmier V., Roman M.J., et al. Gender differences in left ventricular systolic function in American Indians. *Am J Cardiol* 2006; 98: 834–7.
29. Kannel W.B., Wilson P.W.F., D'Agostino R.B., Cobb J. Sudden coronary death in women. *Am Heart J* 1998; 136: 205–12.
30. Friedman M. Pathogenesis of coronary artery disease. New York McGraw-Hill, 1969. 311.
31. Кувшинов Д.Ю., Перминов А.А. Особенности коронарного поведения лиц юношеского возраста. *Фундаментальные исследования* 2004; 2: 58–9.
32. Friedman M., Thorenson C., Gill T. Alteration of type A behaviour and its effects on cardiac recurrences in post myocardial infarction patients. *Am Heart J* 1996; 132(5): 933–7.
33. Положенцев С.Д., Руднев Д.А. Поведенческий фактор риска ишемической болезни сердца (тип А). *Л.*, 1990; 185.
34. Барбараш Л.С., Барбараш О.Л., Барбараш Н.А. Личность, стресс и ИБС. Кемерово, 1999; 189.
35. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю. Стресс-лимитирующая система оксида азота. *Российский физиологический журнал* 2000; 10: 1283–92.
36. Tunstall-Pedoe H., Woodward M., Tavendale R., et al. Comparison of the prediction by 27 different factors of coronary heart disease and death in men and women of the Scottish heart health study: cohort study. *Brit Med J* 1997; 315: 722–9.
37. Казначеев В.П., Баевский Р.М., Берсенева А.П. Донозологическая диагностика в практике массовых обследований населения. *Л.: Медицина, Ленинградское отд-е*, 1980; 270.
38. Weinberg E., Thienelt C., Katz S., et al. Gender differences in molecular remodeling in pressure overload hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 264–7.
39. Konhilas J.P., Maass A.H., Luckey S.W., et al. Sex modifies exercise and cardiac adaptation in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 289: 586–92.
40. Chuang M.L., Salton C.J., O'Donnell C., et al. Gender differences in myocardial contraction fraction, a volumetric measure of myocardial performance. 6 annual scientific sessions of the society for Cardiovascular Magnetic Resonance, Lake Buena Vista. Fla. Febr. 7–9, 2003. *J Cardiovasc Magn Res* 2003; 5(1): 50.
41. Johnson M.S., Moore R.L., Brown D.A. Sex differences in myocardial infarct size are abolished by sarcolemmal KATP channel blockade in rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290: 2644–7.
42. Ranki H.J., Budas G.R., Crawford R.M., et al. 17 $\beta$ -estradiol regulates expression of KAT channels in heart derived H9c2 cells. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 367–74.
43. Rohde L.E.P., Zhi G., Aranki S.F., et al. Gender-associated differences in left ventricular geometry in patients with aortic valve disease and effect of distinct overload subsets. *Am J Cardiol* 1997; 80: 475–80.
44. Барбараш Н.А., Кассирский Г.И., Семенова Н.Н. и др. Использование спирометрии для оценки стабильности результатов биопротезирования митрального клапана сердца. *Советская медицина* 1991; 11: 3–5.
45. Gonsera B., Botzenhardt F., Günzinger R., et al. The Mosaic bioprosthesis in the aortic position: seven years results. *J Heart Valve Dis* 2003; 3: 354–61.
46. Meendering J.R., Torgrimson B.N., Houghton B.L., et al. Menstrual cycle and sex affect hemodynamic responses to combined orthostatic and heat stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289: 631–42.
47. Crabbe D.L., Pham S.M., Voch A., et al. Sex determines differences in left ventricular diastole properties in the model of chronic estrogen deficiency. *JACC* 2006; 21: 65.
48. Sneifer S.E., Canos M.R., Weinfurt K.P., et al. Sex differences in coronary artery size assessed by intravascular ultrasound. *Am Heart J* 2000; 139: 649–53.
49. Orshal J.M., Khalil R.A. Gender, sex hormones and vascular tone. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 286: 233–49.
50. McCredie R.J., McCrohon J.A., Turner L., et al. Vascular reactivity is impaired in genetic females taking high-dose androgens. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1331–5.
51. Herman S.M., Robinson J.T.C., McCredie R.J., et al. Androgen deprivation is associated with enhanced endothelium-dependent dilatation in adult men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2004–9.
52. Ibrahim J., McGel A., Graham D., et al. Sex-specific differences in cerebral arterial myogenic tone in hypertensive and normotensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290: 1081–9.



53. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Морылёва О.Н. Клинические особенности и лечение артериальной гипертензии у женщин. Сердце 2004; 6: 284–9.
54. Подзолкова Н.М., Подзолков В.И., Можарова Л.Г., Хамицкая Ю.В. Гормональный континуум женского здоровья: эволюция сердечно-сосудистого риска от менархе до менопаузы. Сердце 2004; 6: 276–9.
55. Калгин В.В., Кочнев А.В., Савельев М.Ю. Изменение показателей физической работоспособности у студентов СГМУ с нормальным и пониженным артериальным давлением. Бюллетень Северного государственного медицинского ун-та 2003; 2: 40–1.
56. Wosterhof N. Heart period is related to the time constant of the arterial system and not to minimum of impedance modulus. Recent Progress in Cardiovascular Mechanisms. NY: Harwood Academic Publishers 1994; 115–28.
57. Мойбенко А.А., Павлюченко В.Б., Даценко В.В., Майский В.В. Роль оксида азота в механизмах формирования рефлекторных вазомоторных реакций. Успехи физиологических наук 2005; 4: 3–12.
58. Anggard E. Nitric oxide: mediator, murderer and medicine. Lancet 1994; 343: 1199–206.
59. Christou D.D., Jones P.P., Jordan J., et al. Women have lower tonic autonomic support of arterial blood pressure and less effective baroreflex buffering than men. Circulation 2005; 111: 494–8.
60. Evans J.M., Ziegler M.G., Patwardhan A.R., et al. Gender differences in autonomic cardiovascular regulation: spectral, hormonal, and hemodynamic indexes. J Appl Physiol 2001; 91: 2611–8.
61. Скибицкий В.В., Медведева Ю.Н., Шухардина Е.Л. Особенности суточного профиля артериального давления и структурно-функционального состояния левого желудочка у женщин с различным генезом климакса. Российский кардиологический журнал 2006; 6: 24–6.
62. Poole-Wilson P.A. Cardiovascular health in Europe: a global problem. JACC 2007; 49(1): 117–9.

### **Высокая кардиальная смертность в понедельник: значение пола, возраста и госпитализации**

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что пик случаев сердечно-сосудистых событий приходится на понедельник. В основе этого могут лежать нарушения естественного ритма физиологических процессов в организме человека, а также социально детерминированного ритма его поведения. Изменение данных ритмов может способствовать уменьшению пика неблагоприятных событий в этот день недели. Авторами настоящего исследования был проанализирован феномен повышения риска смерти от сердечно-сосудистых причин в понедельник с определением роли пола, возраста и факта госпитализации в стационар. Подробности о времени и причинах всех случаев смерти, имевших место в Роттердаме (Голландия) в период с ноября 1988 г. по ноябрь 1990 г., были получены путем опроса врачей, выдававших сертификат о смерти. Было изучено распределение по дням недели 1 828 подтвержденных случаев внезапной смерти от болезни сердца как в общей группе, так и в группах, разделенных с учетом пола, возраста (< 65/ ≥ 65 лет) и факта госпитализации в день смерти. В результате было отмечено, что риск (отношение шансов – ОШ) наступления внезапной коронарной смерти в понедельник был выше по сравнению с другим днем недели в 1,20 (95% доверительный интервал 1,06–1,36) раза. Этот риск соответствовал пяти дополнительным случаям смерти на каждую тысячу случаев летальных событий. Феномен «понедельника» был подтвержден в группе тех, кто не был госпитализирован – ОШ составило 1,25 (1,08–1,44), в группе мужчин – ОШ 1,25 (1,06–1,48), но не женщин. Кроме того, риск смерти в понедельник, вероятно, был несколько выше у лиц в возрасте младше 65 лет – ОШ 1,29 (0,95–1,74), чем у лиц пожилого возраста – ОШ 1,18 (1,03–1,35). Таким образом, показано, что внезапная коронарная смерть несколько чаще наступает в понедельник, что наиболее заметно при анализе событий, возникших вне стационара и среди мужчин. В качестве основных механизмов подобной цикличности авторы исследования склонны выделять особенности ритма физиологических процессов человека и социально детерминированного ритма его поведения.

*Источник: Witte D.R., Grobbee D.E., Bots M.L., Hoes A.W.  
Excess cardiac mortality on Monday: the importance of gender, age and hospitalisation.  
Eur J Epidemiol 2005; 20(5): 395–9.*



## ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК И ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

### РЕЗЮМЕ

В лекции рассматриваются современные представления о взаимосвязи между хроническими болезнями почек и заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Приведены основные критерии диагностики нарушений функции почек, позволяющие подразделять хронические болезни почек на стадии и, в соответствии с этим, проводить соответствующие диагностические, профилактические и лечебные мероприятия. Освещены результаты исследований, свидетельствующих о первостепенной роли блокаторов ренин-ангиотензиновой системы в терапии больных с нарушением функции почек. Подчеркивается, что применение, в частности, сартанов приводит к значительному замедлению снижения скорости клубочковой фильтрации, увеличению времени до удвоения уровня креатинина в крови, наступления терминальной стадии почечной недостаточности, а также снижает потребность в переводе пациентов на гемодиализ или в пересадке почки.

**Ключевые слова:** болезни почек, сердечно-сосудистая система, блокаторы ренин-ангиотензиновой системы.

### ABSTRACT

The lecture describes modern conception of correlation between chronic kidney disease and cardiovascular pathology. Basic criteria of diagnostics of kidney dysfunctions allowing classification of chronic kidney diseases to stages and, accordingly, realization of proper diagnostics, prophylactics and treatment are described. The review of results of trials, showing leading role of renin-angiotensin blockers in treatment of patients with kidney functions lesion was made. It's marked, that administration of sartans leads to considerable slowing-down change in glomerular filtration rate, prolongation of doubling of creatinine level, developing end-stage renal disease, and also deceases the patients need in hemodialysis or kidney transplantation.

**Key words:** kidney diseases, cardiovascular system, renin-angiotensin system blockers.

М.Г.Глезер

Московская  
медицинская академия  
им. И.М. Сеченова

✉ Для  
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Глезер

Мария Генриховна,  
доктор медицинских  
наук, профессор,  
зав. лабораторией  
функциональных  
методов исследования  
и рациональной  
фармакотерапии  
сердечно-сосудистых  
заболеваний ММА  
им. И.М. Сеченова,  
ГКБ № 59

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

**В** последние годы пристальное внимание врачей приковано к изучению взаимосвязи между заболеваниями почек и заболеваниями сердечно-сосудистой системы, так как установлено, что у пациентов с заболеваниями почек имеется высокая распространенность поражения сердца. Кроме того, пациенты с поражением почек имеют больше шансов умереть от заболеваний сердца, чем от хронической почечной недостаточности.

Почечный и сердечно-сосудистый континуум протекают параллельно и имеют много общих черт (рис. 1). Очень схожие группы людей подвержены заболеваниям почек и заболеваниям сердечно-сосудистой системы – так называемые группы риска. К ним относятся люди пожилого возраста, люди, страдающие артериальной гипертонией и сахарным диабетом. В течение

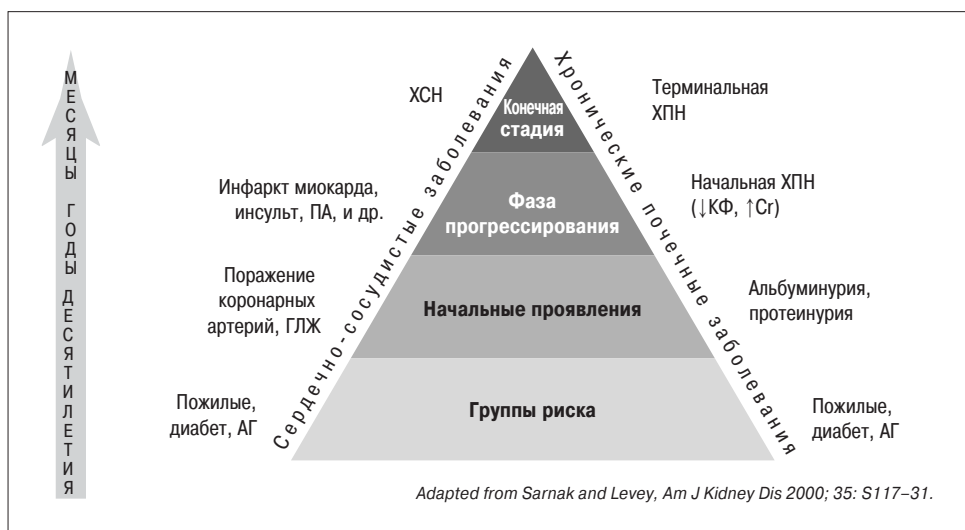


Рисунок 1. Сердечно-сосудистый и почечный континуум [1]

длительного времени у них «безмолвно» существуют факторы риска, вызывая функциональные и структурные изменения в сосудах и органах-мишенях. Затем появляются клинические признаки заболеваний, и далее развиваются хроническая сердечная и почечная недостаточность, которые быстро в течение нескольких месяцев или лет, приводят к смерти пациентов.

Как видно из данных, представленных на рисунке 2, в одном из крупнейших исследований, в котором проанализировали данные более 1 млн. людей, средний возраст которых составил 52 года и 55% из которых были женщины, частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, частота госпитализаций и общей смертности возрастают по мере снижения функции почек.

Полученные в этом исследовании данные, подтверждают и другие многочисленные исследования, касающиеся пациентов с артериальной гипертонией, с сахарным диабетом, с острым коронарным синдромом, с сердечной недостаточностью, особенно в старших возрастных группах.

Нарушение функции почек сопровождается рядом изменений, которые могут провоцировать развитие заболеваний сердечно-сосудистой системы либо обострение их течение.

В первую очередь речь идет об увеличении уровня:

- провоспалительных цитокинов,
- атерогенных фракций липопротеидов,
- гомоцистеина,
- факторов коагуляции крови.

Способствуют этому также развивающиеся при снижении функции почек:

- анемия;
- гипертрофия левого желудочка;
- увеличенная кальцификация сосудов;
- нарушенная эндотелиальная функция;
- повышенная жесткость сосудов.

Число пациентов с нарушенной функцией почек достаточно велико и может составлять от 8 до 30–50% в зависимости от категории обследованных лиц. Частота выявления нарушенной функции почек увеличивается в старших возрастных группах, а также при наличии сердечной недостаточности.

Для того, чтобы предотвратить или замедлить прогрессирование поражения почек, необходимо проводить своевременное лечение, а, следовательно, стремиться диагностировать нарушение функции почек на ранних стадиях.

Методы, которые позволяют оценить функцию почек:

● **уровень креатинина крови:** норма для мужчин 62–115 мкмоль/л; для женщин 53–97 мкмоль/л.

● **скорость клубочковой фильтрации (СКФ):** в соответствии с современными рекомендациями целесообразно использовать расчетные значения, получаемые с помощью формулы **Кокрофта-Гаулта (мл/мин):**

СКФ для мужчин =  $88 * (140 - \text{возраст, годы}) * \text{масса тела, кг} / (72 * \text{креатинин сыворотки крови, мкмоль/л})$ , для женщин полученный результат умножают на 0,85

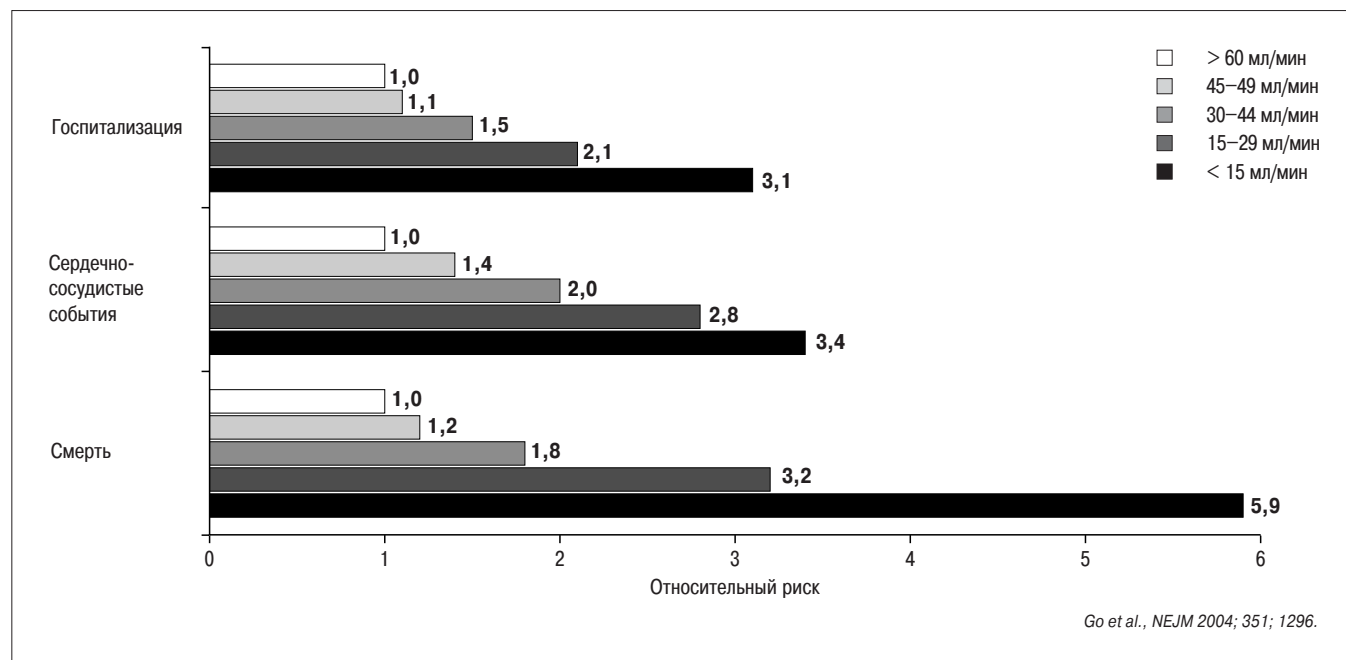


Рисунок 2. Риск неблагоприятных событий в зависимости от скорости клубочковой фильтрации [2]

Оценка степени альбуминурии и протеинурии

| Показатель   | Условия определения          | Норма                                      | Микроальбуминурия                              | Альбуминурия или клиническая протеинурия     |
|--------------|------------------------------|--|--|--|
| Протеинурия  | Суточная экскреция           | < 300 мг/сут                               |  | > 300 мг/сут                                 |
|              | Тест-полоски                 | < 30 мг/дл                                 |  | > 30 мг/дл                                   |
|              | Отношение белок/креатинин    | < 200 мг/г                                 |  | > 200 мг/г                                   |
| Альбуминурия | Суточная экскреция           | < 30 мг/сут                                | 30–300 мг/сут                                  | > 300 мг/сут                                 |
|              | Тестовые полоски             | < 3 мг/дл                                  | > 3 мг/дл                                      |  |
|              | Отношение альбумин/креатинин | < 17 мг/г (мужчины)<br>< 25 мг/г (женщины) | 17–250 мг/г (мужчины)<br>25–355 мг/г (женщины) | > 250 мг/г (мужчины)<br>> 355 мг/г (женщины) |

или по формуле **MDRD (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>):**

СКФ = 186 \* (креатинин сыворотки крови, мг/дл)<sup>-1,154</sup> \* (возраст, годы)<sup>-0,203</sup>, для женщин результат умножают на 0,742;

● оценка степени альбуминурии и протеинурии (табл. 1).

Хотелось бы обратить особое внимание на то, что не требуется никаких дополнительных исследований для того, чтобы своевременно диагностировать нарушения функции почек, кроме обычно проводимых, во всяком случае для расчета скорости клубочковой фильтрации: возраст, вес пациента и уровень креатинина. Таким образом, эти методы должны в кратчайшие сроки быть широко внедрены в повседневную практическую деятельность врачей.

Как уже упоминалось, уровень креатинина и снижение скорости клубочковой фильтрации тесно связаны с увеличением сердечно-сосудистого риска. Микро-, а тем более макроальбуминурия также значительно снижают выживаемость пациентов.

В настоящее время микроальбуминурию рассматривают как маркер состояния эндотелиальной функции различных сосудистых бассейнов. Известно, что у людей, имеющих микроальбуминурию, больше частота гипертрофии левого желудочка, ретинопатии, они чаще имеют ИБС, заболевания периферических артерий, перенесенные инфаркты миокарда, инсульты.

Согласно рекомендациям, разработанным Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и Научным обществом нефрологов России по оценке функционального состояния почек и прогнозированию сердечно-сосудистого риска в 2008 году алгоритм для выявления нарушения функции почек должен быть следующим:

● определить уровень креатинина сыворотки и рассчитать скорость клубочковой фильтрации по формуле MDRD. Если расчетная СКФ < 60 мл/мин/

1,73 м<sup>2</sup>, повторить исследование через 3 месяца или ранее;

● в случайной порции мочи определить отношение альбумин/креатинин. Если отношение альбумин/креатинин ≥ 17 мг/г у мужчин или ≥ 25 мг/г у женщин, повторить исследование через 3 месяца или ранее;

● выполнить визуализирующие исследования для уточнения наличия почечного повреждения;

● если значения скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и/или отношение альбумин/креатинин ≥ 17 мг/г у мужчин или ≥ 25 мг/г у женщин сохраняются, по крайней мере, 3 месяца:

– диагностируется хроническое заболевание почек;

– показано лечение в соответствии с рекомендациями;

● если оба исследования отрицательные, то их следует повторять ежегодно;

● если скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или быстро снижается или отношение альбумин/креатинин > 250 мг/г у мужчин или > 355 мг/г у женщин, пациента следует направить к нефрологу.

В зависимости от скорости клубочковой фильтрации в настоящее время принято подразделять хронические болезни почек на следующие стадии и в соответствии с этим проводить соответствующие диагностические, профилактические и лечебные мероприятия (табл. 2).

### Предупреждение развития и прогрессирования снижения функции почек

Своевременно начатое лечение позволяет задержать наступление нарушения функции почек, а также существенно замедлить их прогрессирование. Поскольку артериальная гипертония и сахарный диабет являются основными факторами риска

Таблица 2

## Классификация хронических болезней почек по стадиям и план мероприятий

| Стадия ХБП | Описание  | СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) | Действия  |
|------------|---|-----------------------------------|---|
| –          | Группа риска: наличие факторов риска хронических болезней почек | > 90                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Скрининг</li> <li>● Коррекция факторов риска хронических болезней почек и сердечно-сосудистых заболеваний</li> </ul> |
| 1          | Повреждение почки с нормальной или повышенной СКФ               | > 90                              | + Диагностика и лечение причин повреждения почки  |
| 2          | Повреждение почки с незначительно сниженной СКФ                 | 60–89                             | + Контроль прогрессирования   |
| 3          | Умеренное снижение СКФ  | 30–59                             | + Выявление и лечение осложнений  |
| 4          | Выраженное снижение СКФ   | 15–29                             | + Подготовка к заместительной почечной терапии  |
| 5          | Терминальная стадия хронической почечной недостаточности        | < 15 (или диализ)                 | + Заместительная почечная терапия   |

**Примечание.**

ХБП – хроническая болезнь почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

снижения функции почек, то должна проводиться соответствующая коррекция высоты АД и уровня глюкозы крови. Важно отметить, что цифры АД должны быть значительно снижены у пациентов с артериальной гипертонией. Целевые значения для

пациентов с нарушенной функцией почек и с сахарным диабетом существенно ниже, чем в общей популяции, и составляют менее 130 и 80 мм рт. ст. (при некоторых состояниях ниже 125 и 75 мм рт. ст.) Поэтому в большинстве случаев таким пациентам

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

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

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

sanofi aventis  
Далее – здоровье

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

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

Таблица 3

Влияние антигипертензивных препаратов на риск развития протеинурии\* [3]

| Терапия                             | Через 1–4 месяца | Через 5–12 месяцев |
|-------------------------------------|------------------|--------------------|
| Сартаны против плацебо              | 0,57 (0,47–0,68) | 0,66 (0,63–0,69)   |
| Сартаны против ИАПФ                 | 0,99 (0,92–1,05) | 1,08 (0,96–1,22)   |
| Сартаны против антагонистов кальция | 0,69 (0,62–0,77) | 0,62 (0,55–0,70)   |
| Сартаны + ИАПФ против сартанов      | 0,76 (0,68–0,85) | 0,75 (0,61–0,92)   |
| Сартаны + ИАПФ против ИАПФ          | 0,78 (0,72–0,84) | 0,82 (0,67–1,01)   |

Примечание.

\* Результаты представлены в виде отношения шансов (95% доверительный интервал).

требуется комбинированная антигипертензивная терапия 3–4 и более препаратами.

Исходя из патогенеза развития поражения почек, в качестве основных средств используют препараты, уменьшающие активность ренин-ангиотензин альдостероновой системы (РААС). Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что назначение ингибиторов ангиотензин превращающего фермента (ИАПФ) и сартанов приводит к значительному замедлению снижения скорости клубочковой фильтрации, увеличению времени до удвоения уровня креатинина в крови, наступления терминальной стадии почечной недостаточности, а также снижает потребность в переводе пациентов на гемодиализ или в пересадке почки. Назначение ИАПФ и сартанов эффективно на любой стадии заболевания. Данные одного из последних мета-анализов (табл. 3) свидетельствуют о том, что по своим нефропротективным свойствам ИАПФ и сартаны полностью сопоставимы.

Таблица 4

Частота (%) кашля в исследованиях с ИАПФ и сартанами [4]

| Тип исследования                              | ИАПФ | Сартаны |
|---|------|---------|
| Рандомизированные контролируемые исследования | 9,9  | 3,2     |
| Когортные исследования                        | 1,7  | 0,6     |

Единственное, о чем следует упомянуть, это то, что переносимость сартанов существенно выше, чем у ИАПФ, частота нежелательных явлений меньше (табл. 4), и они обеспечивают более высокую приверженность больных к лечению.

При этом, как показано в исследовании ICE (Irbesartan Compliance Evaluation), при лечении препаратом Апровель наибольшее число пациентов продолжает терапию в течение 12 месяцев и меньшее число пациентов требует изменения лечения или добавления других препаратов (рис. 3). Нефропротективное действие ИАПФ и сартанов

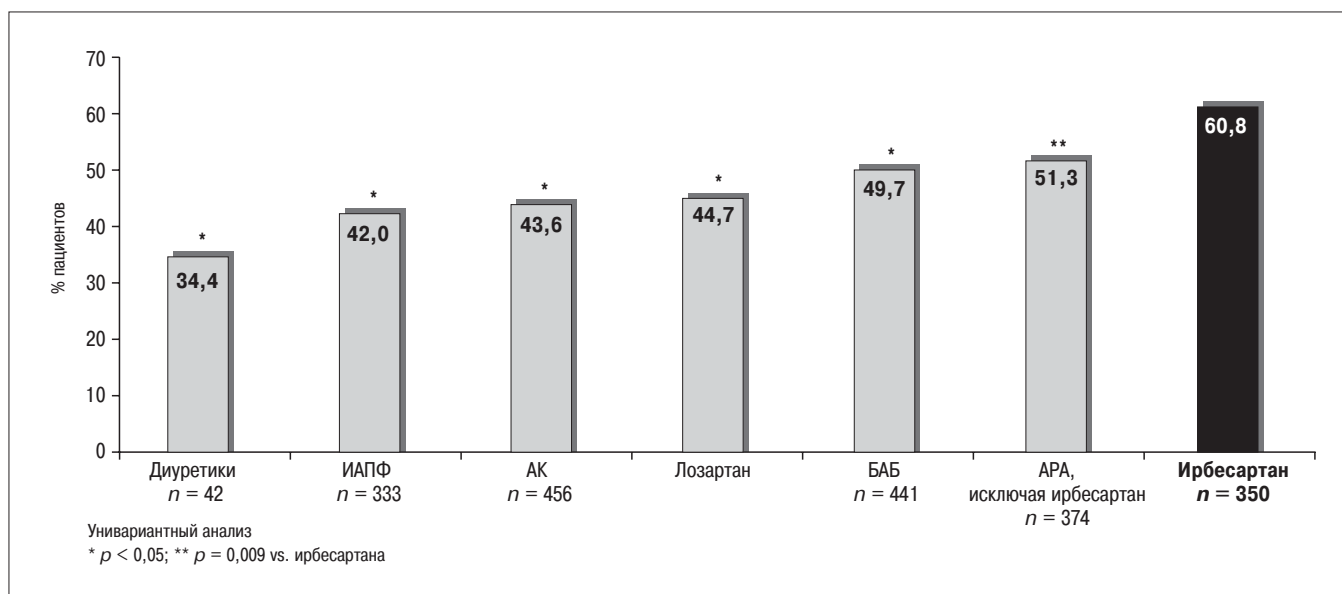
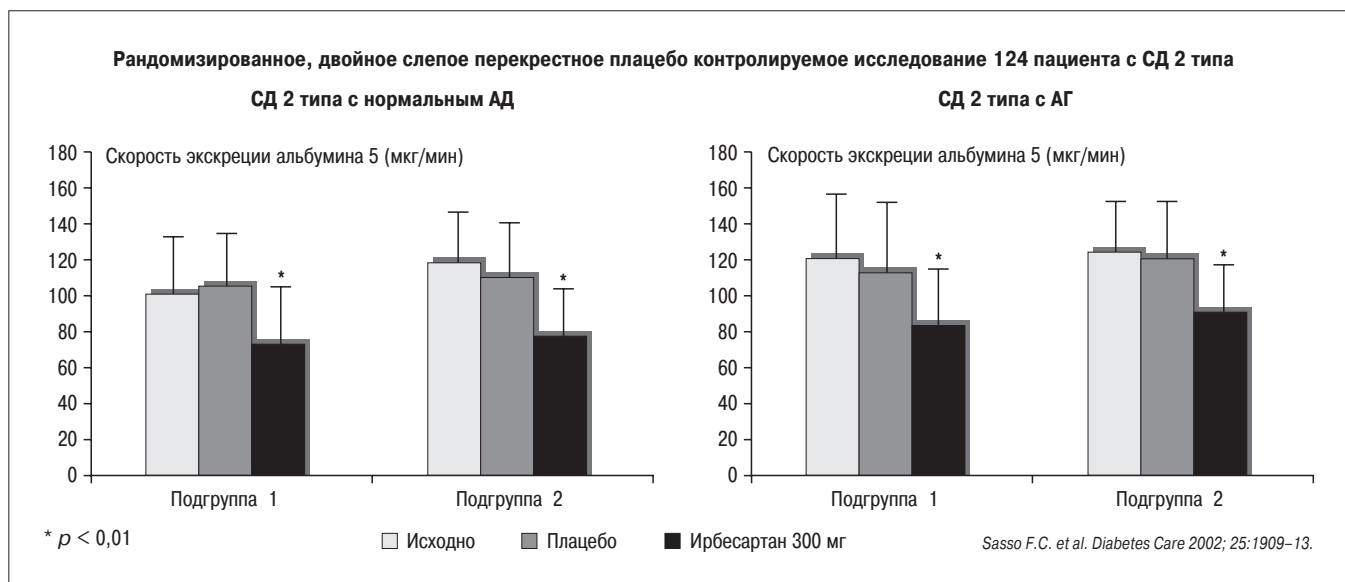


Рисунок 3. Исследование ICE: пропорция оставшихся на исходной монотерапии через 12 месяцев [5]

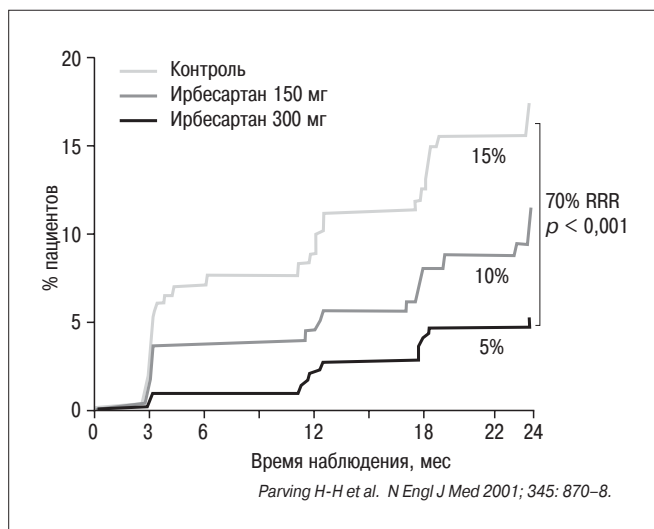




**Рисунок 4. Влияние ирбесартана на микроальбуминурию при СД 2-го типа [6]**

существенно выше, чем у антагонистов кальция (см. табл. 3). В ряде случаев можно получить дополнительный нефропротективный эффект, назначая комбинацию ИАПФ и сартанов.

Пациенты с сахарным диабетом даже при нормальных цифрах АД должны получать препараты, блокирующие РААС, так как их нефропротективные свойства являются независимыми от АД. В двойном слепом перекрестном, рандомизированном исследовании у 124 пациентов с СД 2 типа с микроальбуминурией было показано, что назначение ирбесартана (Апровель) в суточной дозе 300 мг как у пациентов с АГ, так и с нормальным АД достоверно уменьшает скорость экскреции альбумина с мочой по сравнению с плацебо (рис. 4).



**Рисунок 5. Исследование IRMA 2. Первичная конечная точка: время до появления альбуминурии (> 200 мкг/мин или более 300 мг/сут) [7]**

Это отчетливо продемонстрировала также и программа PRIME, специально спланированная для того, чтобы оценить нефропротективные возможности сартанов. В эту программу вошли два исследования – IRMA 2 и IDNT.

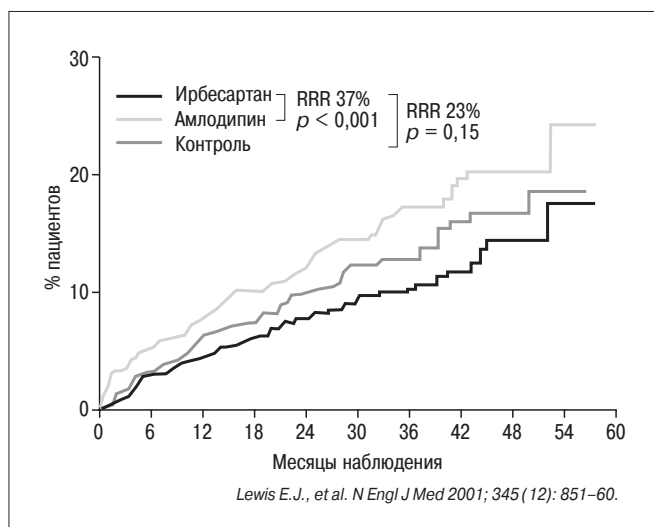
В исследовании IRMA 2 было показано, что назначение ирбесартана дозозависимым способом достоверно уменьшает степень микроальбуминурии. Риск наступления макроальбуминурической стадии нефропатии (экскреция белка > 200 мкг/мин) при дозе ирбесартана 150 мг составил 0,56, то есть снизился на 44%, а при дозе 300 мг – 0,32, то есть снизился на 68% ( $p < 0,001$ ) по сравнению с плацебо (рис. 5). Важно, что при лечении ирбесартаном у этой категории пациентов отмечена тенденция к меньшей частоте развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, чем у получавших плацебо.

В исследовании IDNT (the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) у 1 715 пациентов с артериальной гипертензией и тяжелой нефропатией, возникшей на фоне сахарного диабета 2 типа, риск развития удвоения уровня креатинина в сыворотке крови при приеме ирбесартана был достоверно ( $p < 0,01$ ) на 33% ниже, чем в группе получавших плацебо и, что особенно важно, на 37% ниже, чем в группе получавших амлодипин ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, было продемонстрировано, что сартаны, в частности ирбесартан, имеют преимущества перед другим классом антигипертензивных средств в отношении органопroteкции, несмотря на одинаковую степень выраженности снижения АД.

Важно подчеркнуть, что назначение ирбесартана у этих пациентов достоверно увеличивало время до развития сердечной недостаточности, требующей госпитализации по сравнению с амлодипином, который ухудшал течение сердечной недостаточности по сравнению с плацебо (рис. 6).

Следует отметить, что такая терапия является выгодной и с экономической точки зрения. Пра-



**Рисунок 6. Исследование IDNT. Влияние ирбесартана и амлодипина на частоту госпитализации по поводу сердечной недостаточности у пациентов с СД 2-го типа и выраженной протеинурией [8]**

вильное лечение на ранних стадиях заболевания позволит не только улучшить течение заболевания, но и экономить средства здравоохранения. Об этом свидетельствуют результаты фармакоэкономических анализов, проведенных в разных странах, в том числе и в России. Причем, если ирбесартан использовать в качестве базового препарата, затраты могут быть снижены по сравнению, например, с амлодипином на 30%.

Для коррекции артериального давления в комбинированной терапии с ИАПФ или сартанами целесообразно использование диуретиков, антагонистов кальция недигидропиридинового ряда,  $\beta$ -адреноблокаторов с вазодилатирующими свойствами (небиволол и карведилол) или  $\alpha$ -адреноблокаторов, а также препаратов центрального действия.

Положительный нефропротективный эффект оказывает также назначение липидснижающих препаратов: статинов и фибратов, действие которых при заболеваниях сердечно-сосудистой системы абсолютно доказано.

Таким образом, в заключение еще раз следует подчеркнуть важность своевременной диагностики нарушений функции почек, которые являются маркером высокого сердечно-сосудистого риска, и правильного принятия решения о соответствующей тактике ведения пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Sarnak M.J., Levey A.S. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(4): 117–31.
2. Go A.S., Chertow G.M., Fan D., et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351(13): 1296–305.
3. Kunz R., Friedrich C., Wolbers M., Mann J.F. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008; 148(1): 30–48.
4. Matchar D.B., McCrory D.C., Orlando L.A., et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med* 2008; 148(1): 16–29.
5. Hasford J., Mimran A., Simons W.R. A population-based European cohort study of persistence in newly diagnosed hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2002; 16(8): 569–75.
6. Sasso F.C., Carbonara O., Persico M., et al. Irbesartan reduces the albumin excretion rate in microalbuminuric type 2 diabetic patients independently of hypertension: a randomized double-blind placebo-controlled crossover study. *Diabetes Care* 2002; 25(11): 1909–13.
7. Parving H.H., Lehnert H., Bröchner-Mortensen J., et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345(12): 870–8.
8. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R., et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345(12): 851–60.

# ПРОФИЛАКТИКА МИГРЕНИ

## РЕЗЮМЕ

В статье рассматриваются основные вопросы патогенеза, клинического течения и терапии мигрени. Отмечается, что профилактика приступов мигрени является одним из самых эффективным способом борьбы с этим заболеванием. Подчеркивается, что проведение превентивной терапии определяется не только частотой, длительностью и интенсивностью мигренозных приступов. Показаниями к профилактическому лечению являются высокий уровень дезадаптации больных, наличие коморбидных расстройств, осложнения мигрени и высокий риск хронификации заболевания. Приведено описание основных лекарственных средств, рекомендованных, в настоящее время, для терапии мигрени. Даны краткие пояснения относительно режима их дозирования.

**Ключевые слова:** мигрень, профилактика приступов.

## ABSTRACT

Main questions of pathogenesis, clinical course and treatment of migraine are presented in this article. Prophylaxis of migraine episodes is one of the most effective methods of treatment of this disease. Preventive treatment depends on not only frequency, duration and activity of migraine attacks. Indications to the prophylactic treatment of migraine are high level of disadaptation of patients, presence of co-morbid disorders, complications of migraine and high risk of transition of disease to the chronic form. Description of main medications, recommended to the therapy of migraine, is given. Brief explanation about a regimen of its dosing is presented.

**Key words:** migraine, attacks prophylaxis.

**Г.Р.Табеева**

Московская  
медицинская академия  
им. И.М.Сеченова



Для  
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

**Табеева**

**Гюзель Рафкатовна,**  
доктор медицинских  
наук, заведующая  
отделом неврологии  
и клинической  
нейрофизиологии ММА  
им. И.М.Сеченова

**Адрес:** 119991, Москва,  
ул. Трубецкая, д. 8,  
стр. 2

**Т**радиционно сложилось представление, что мигрень – прогностически благоприятное заболевание и не влечет серьезных последствий для здоровья пациентов в целом. Между тем степень дезадаптации больных вследствие повторяющихся приступов головной боли, пре- и постприступных проявлений, а также коморбидных расстройств крайне высока. Многие пациенты, которым могут быть применены эффективные методы терапии, не получают соответствующего лечения или лечение назначается лишь при наличии тяжелых проявлений мигрени. Однако известно, что успех лечения мигрени предопределяется более ранним и более активным назначением превентивной терапии. В повседневной практике недооценивается тот факт, что основная проблема больных с эпизодической мигренью состоит в высокой вероятности трансформации ее в хроническую форму, которая трудно поддается терапии и имеет плохой прогноз. Поэтому роль профилактики состоит не столько в борьбе с острой болью и другими симптомами мигрени, сколько в предотвращении прогрессирования заболевания – это становится основным фокусом профилактики мигрени. Своевременное использование современных методов превентивной терапии может существенно модифицировать или предотвратить трансформацию мигрени в хроническую форму заболевания, которая характеризуется крайне высокой степенью дезадаптации.

Результаты крупного эпидемиологического исследования American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP), включавшего 120 тыс человек взрослого населения, показали: 63,7% пациентов с мигренью никогда не использовали средства профилактической терапии; 6,3% – применяли средства профилактики, но по поводу другого заболевания; 19,5% использовали средства профилактики в прошлом, но безуспешно; и только 6,3% больных мигренью на момент обследования находились на профилактическом лечении [1]. При этом у 31% пациентов имелись все показания для проведения профилактической терапии, из них только 19% реально получали ее. Крайне интересными явились и результаты анализа используемых средств лечения мигрени: 59,3% пациентов применяли только безрецептурные средства для острого купирования головной боли,

только 16,5% использовали рецептурные препараты.

Недостаточное использование средств для профилактики мигрени имеет много причин. Основным препятствием адекватному использованию превентивной терапии является тот факт, что многим пациентам, страдающим мигренью, не ставится соответствующий диагноз. Превентивное лечение может быть адекватно использовано, только если пациент попадает в поле зрения специалиста. Без специфического диагноза мигрени адекватное лечение, скорее всего, не будет назначено или оно будет включать неспецифические средства с ограниченной эффективностью. Ярким примером этого может служить сложившаяся традиция применения вазоактивных, ноотропных и метаболических препаратов с целью лечения головной боли, тогда как известно, что эти классы препаратов не обладают эффективностью в лечении мигрени. Кроме того, практикующие врачи, как правило, недостаточно оценивают дезадаптацию, которую вызывает мигрень, и не рассматривают ее в кругу других серьезных заболеваний (артериальная гипертензия, бронхиальная астма, сахарный диабет), где рутинно используется профилактическая терапия. И, в конце концов, сами пациенты не склонны принимать превентивное средство по поводу лишь периодически возникающих приступов головной боли.

Повторяющиеся эпизоды головной боли при мигрени могут иметь определенные последствия, связанные либо с перманентными изменениями в структурах ЦНС или с нарушением функционирования некоторых из них. Примером этих последствий могут служить находки отложения не связанного с гемом железа в структурах мозгового ствола, относящихся к околососудистому серому веществу у пациентов с мигренью [2]. Поэтому в настоящее время мигрень рассматривается как фактор риска для развития субклинических повреждений мозга. В датском популяционном исследовании сравнивались результаты магнитно-резонансной томографии в трех рандомизированных группах: у пациентов с анамнезом мигрени с аурой, с мигренью без ауры и у людей, не имеющих мигрени. У пациентов с мигренью была обнаружена более высокая распространенность инфарктов в заднем сосудистом бассейне и более обширное повреждение глубоких отделов белого вещества, чем в контрольной группе соответствующего возраста. Наиболее высокий риск церебральных инфарктов отмечался при мигрени с аурой, а мигрень в целом была фактором риска выявления глубокого поражения белого вещества. Более высокий риск обна-

ружения обоих признаков отмечался у пациентов с большей частотой атак [3].

Рецидивирующая зрительная аура, возможно, является причиной тонкого нейронального повреждения зрительной системы, скорее, вследствие повторяющихся эпизодов олигемии во время ауры. Хотя нет прямых доказательств, что эти изменения являются результатом олигемии, достаточно логичным выглядит предположение о токсическом влиянии эндогенных агентов, таких как глутамат или оксид азота, которые высвобождаются во время мигренозной атаки. Кроме того, эти изменения в ЦНС могут быть связаны с механизмами мигрени как таковой. При этом частое использование анальгетических препаратов может способствовать развитию нейропластичности центральных серотонинергических путей, которые осуществляют модулирующие антиноцицептивные функции. Возможен и другой путь трансформации в хроническую головную боль или анальгетическую толерантность, т.е. медикаментозно-индуцированную головную боль. Опиоидные анальгетики, барбитурат-содержащие препараты, избыток кофеина связывают с прогрессированием мигрени и плохим исходом терапии [4]. Редукция частоты атак и тяжести мигрени с помощью профилактики снижает вероятность лекарственного злоупотребления и может снизить риск усиления болевой трансмиссии, нейропластичности и последующей трансформации в хроническую, рефрактерную и дезадаптирующую форму мигрени.

Профилактическое лечение мигрени преследует несколько целей:

- 1) снижение частоты, интенсивности и длительности мигренозных атак;
- 2) улучшение ответа на купирование приступа;
- 3) улучшение функционирования и снижение дезадаптации.

### **Показания для проведения профилактической терапии мигрени**

Что ожидают пациенты от профилактической терапии? Чтобы оценить значение превентивной терапии, был предпринят опрос 150 больных мигренью из специализированной клиники головной боли [5]. Во-первых, оказалось, что наибольшее значение для пациентов имеет вовлечение пациента в обсуждение возможностей превентивной терапии. Во-вторых, врач должен уделить время, чтобы объяснить возможные побочные эффекты назначаемых средств, а это увеличивает комплаентность к терапии. Предлагаемые средства должны иметь доказательную базу эффективности, опубликован-

ную в специальной литературе. Больные мигренью не остерегаются использовать более одного превентивного агента одновременно, если это предполагает повышение эффективности. Среди требований, предъявляемых к препаратам для профилактического лечения, крайне важно учитывать спектр побочных эффектов. К примеру, если препарат вызывает прибавку веса или седацию, это основная причина, почему больные (особенно женщины) отказываются от превентивной терапии. Больным мигренью очень часто назначаются субоптимальные дозы профилактических средств в отсутствие побочных эффектов или дозы, которые увеличиваются в неадекватно длительные периоды времени. В каждом таком случае встает вопрос: нужно ли начинать с низких доз, ожидая эффекта (положительного или побочного) и потом увеличивать дозу, как предписано, или сразу увеличивать дозу в стандартном предписании и не увеличивать ее только в случае появления побочных эффектов? Что определяет стартовые и поддерживающие дозы? С чего начинать лечение?

Когда поставлен диагноз мигрени, установлен уровень дезадаптации и выявлены коморбидные расстройства, следующим этапом должна быть выработка индивидуального плана терапии. Построение индивидуального плана имеет несколько целей, которые различаются по приоритетным характеристикам головной боли и терапевтическим предпочтениям. Необходимо предоставление пациентам информации об их заболевании (в т.ч. механизмы, триггеры, изменение образа жизни) и возможностях лечения, включающих способы купирования головной боли и методы превентивного лечения. Профилактическое лечение назначается всем больным при наличии соответствующих показаний (U.S. Headache Consortium Guidelines) [6]:

1. Повторяющиеся приступы мигрени, которые снижают повседневную активность, несмотря на прием купирующих средств (т.е. 2 или более приступа в месяц, которые вызывают дезадаптацию длительностью  $\geq 3$  дней, или более редкие приступы, но вызывающие более глубокую дезадаптацию).
2. Неэффективность, побочные эффекты или противопоказания для средств купирования.
3. Чрезмерное использование abortивных средств.
4. Специальные обстоятельства, такие как гемиплегическая мигрень или атаки с высоким риском стойкого неврологического дефекта.
5. Очень высокая частота головных болей (более 2 раз в неделю) или увеличение частоты со вре-

менем и риском развития медикаментозно-индуцированной головной боли в результате повторяющегося использования abortивных средств.

6. Предпочтения пациентов снизить частоту приступов мигрени.

### Основные средства профилактики мигрени

***β-адреноблокаторы*** ранее наиболее часто использовались в профилактике мигрени. Их практическое применение особенно оправдано у пациентов с сосуществующей гипертензией и тревогой. Такие представители, как пропранолол, метопролол, надолол и атенолол эффективны в снижении частоты атак. Между тем только пропранолол и тимолол классифицируются как высокоэффективные с позиций доказательной медицины и рекомендованы, в частности, FDA для профилактики мигрени [7]. β-блокаторы с потенциальной симпатомиметической активностью, такие как пиндолол и ацебутолол, не эффективны в профилактике мигрени.

***Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)***. Традиционно используемые низкие дозы аспирина ежедневно или через день могут снизить частоту атак у некоторых категорий больных мигренью. Это относится, прежде всего, к пациентам с прогнозируемыми приступами, например, при менструальной мигрени или мигрени, связанной с физической активностью. В таких случаях предварительный заблаговременный прием НПВП может быть эффективен. Между тем эти средства имеют существенные ограничения для длительного использования, т.к. обладают серьезной гастроинтестинальной токсичностью. Селективные антагонисты COX-2 рофекоксиб и целекоксиб, возможно, имеют меньшую токсичность, но их эффективность в профилактике мигрени требует изучения. Хорошо построенное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование рофекоксиба в дозе 5 мг один раз в сутки при мигрени показало невысокую эффективность в сравнении с плацебо [8]. Однако существуют два типа первичной головной боли – хроническая пароксизмальная гемикрания и гемикрания континуа, для профилактики которых почти эксклюзивно используется индометацин. Поэтому такие формы часто называют индометацин-зависимыми синдромами. Мигренеподобные симптомы могут сопровождать головную боль, называемую «гемикрания континуа», которая устойчива к традиционным антимигренозным средствам. Прием индометацина можно рекомендовать и с диагностической целью для верификации этих редких



форм головной боли. Индометацин иногда оказывается эффективным и при унилатеральной головной боли, устойчивой к традиционной мигренозной терапии.

**Антагонисты серотонина** используются достаточно давно для лечения мигрени. Метисергид был одним из первых средств, созданных специально для профилактической терапии мигренозной цефалгии. Сходной эффективностью обладает и пизотифен. Несмотря на их эффективность, длительное использование антагонистов серотонина ограничивается риском серьезных побочных эффектов, которые случаются с частотой 1 на 2 500 пациентов, длительно использующих, в частности, метисергид. Эффективность ципрогептадина существенно ниже, а наличие таких побочных эффектов, как сонливость, слабость, прибавка веса, делает его применение мало привлекательным [9].

**Блокаторы кальциевых каналов** как класс применяются у пациентов с гипертензией, стенокардией, бронхиальной астмой, когда противопоказан прием  $\beta$ -адреноблокаторов. В подобных случаях используются различные представители, включая нимодипин, нифедипин, никардипин, верапамил. Однако ограниченное количество исследований по этим препаратам не позволяет рекомендовать их как эффективные в профилактике мигрени. Верапамил — средство выбора для профилактики кластерной головной боли, но его эффективность в профилактике мигрени неоднозначна [7].

**Антидепрессанты** различных классов часто используются в лечении головных болей напряжения и мигренозной головной боли, особенно у пациентов с коморбидной депрессией, тревогой и нарушениями сна. В то время как трициклические антидепрессанты (ТЦА) и ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) демонстрируют хорошую эффективность в профилактике мигрени. Напротив, эффективность селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) не убедительна. Флуоксетин, например, оказывается эффективным только у пациентов с хронической головной болью, имеющих также и депрессию [10]. Амитриптилин, наиболее часто назначаемый ТЦА, демонстрирует высокую профилактическую эффективность. Нортриптилин, протриптилин и доксепин также обладают некоторой эффективностью, что показано клинической практикой. Ингибиторы МАО также эффективны, но обычно используются для лечения пациентов с головными болями, устойчивыми к другим профилактическим средствам. Так, 50% снижение частоты атак отмечается более чем у 80% больных. Фенелзин и транилципромин — два

представителя ингибиторов МАО, чья эффективность в профилактике мигрени активно изучается. Множественные пищевые и лекарственные взаимодействия лимитируют клиническое использование этого класса препаратов. В единичных клинических исследованиях показана эффективность и других представителей антидепрессантов.

**Нейромодуляторы** в настоящее время вызывают особый интерес среди исследователей. Антиэпилептические средства многими экспертами используются благодаря не столько антиконвульсивным, сколько их нейромодулирующим свойствам. Применение нейромодуляторов в лечении мигрени началось относительно недавно. Наибольшее число исследований, оценивающих эффективность этих лекарств в профилактике мигрени, было проведено в последнее десятилетие. Два представителя современных антиконвульсантов — вальпроат натрия и топирамат — входят в рекомендации FDA в качестве препаратов первой линии для профилактики мигрени. Вальпроат активно изучался в клинических исследованиях. Он снижает частоту атак на 27%. Топирамат исследовался в самом большом и методологически строгом из всех существующих на сегодняшний день испытаний профилактических антимигренозных средств [11]. Данный препарат продемонстрировал значительную профилактическую эффективность с началом действия в первый месяц терапии для многих больных. Терапевтические дозы 50, 100 и 200 мг два раза в сутки были исследованы в течение 26 недель в рандомизированном, двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании. Результаты исследования показывают, что эффективность суточной дозы топирамата 100 мг в профилактике мигрени сходна с 200 мг, но переносимость лучше. Обобщенные данные показали, что частота мигрени к концу месяца двойной слепой фазы для пациентов, принимавших 100 мг топирамата, снизилась на 48% в сравнении с 24,3% в группе плацебо [11]. Парестезии и утомляемость были наиболее частыми побочными эффектами, хотя к прекращению лечения они приводили значительно реже. В целом парестезии наблюдались у 8% пациентов, получающих 100 мг топирамата. Снижение аппетита и потеря веса также могут быть побочным эффектом препарата. Так, изменение (снижение) веса было отмечено у 3,2% пациентов, получавших топирамат, и у 0,4% — на плацебо (прибавка веса). Метаболический ацидоз, глаукома и увеличение риска образования почечных камней — нечастые, но потенциально серьезные побочные эффекты, связанные с приемом лекарства.

Другой антиконвульсант – габапентин, продемонстрировал высокую эффективность в одном исследовании и был неэффективен другом [11].

Побочные эффекты нейромодуляторов включают тошноту, астению, слабость, нарушения памяти, прибавку веса (за исключением топирамата), тремор, головокружение и вертиго. Некоторый клинический опыт использования других нейромодуляторов (ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепин, зонизамид) предполагает их возможное применение у некоторых пациентов с определенными подтипами мигрени, однако доказательств этому явно недостаточно.

В ряду средств профилактической терапии в последнее время все чаще используют вспомогательные препараты, такие как рибофлавин, ботулотоксин, препараты магния. Рибофлавин в рандомизированном контролируемом исследовании способствовал существенному снижению частоты приступов мигрени у 56% пациентов по сравнению с 19% в контрольной группе [12]. Нефармакологические методы профилактики, такие как биологическая обратная связь, релаксационный тренинг, когнитивная поведенческая терапия, также могут усилить или заменить фармакологическое превентивное лечение, но на практике предлагается толь-

ко ограниченному количеству больных. Модификации стиля жизни (соблюдение режима труда и отдыха, избегание влияния провоцирующих факторов и др.) – тоже очень важные составляющие превентивного лечения мигрени и также недостаточно рекомендуются больным. В *таблице 1* представлены терапевтические дозы лекарственных средств и режим их титрования при профилактике мигрени.

### Принципы профилактики мигрени

Проведение профилактической терапии в целом представляет собой сложный процесс, успех которого зависит от многих факторов. Для минимизации влияния факторов, определяющих снижение эффективности лечения, следует учитывать некоторые рекомендации, основанные на мнении экспертов и клиническом опыте. В частности:

1. Нефармакологические методы профилактики должны быть рекомендованы всем пациентам, страдающим мигренью.

2. Фармакологическая профилактика назначается всем пациентам при частоте приступов 1 и более раз в неделю:

– выбрать препарат с лучшей доказанной эффективностью и изученным влиянием на механизмы развития заболевания;

Таблица 1

Терапевтические дозы и режим титрования средств профилактики мигрени

| Препарат                            | Суточная терапевтическая доза, мг | Режим титрования   |
|-------------------------------------|-----------------------------------|--|
| <b>Антиэпилептические средства</b>  |                                   |  |
| Вальпроат натрия                    | 1 000                             | Начало с 250 мг, увеличивая дозу по 250 мг в неделю                |
| Топирамат                           | 100                               | Начало с 25 мг, увеличивая по 25 мг в неделю                       |
| <b>β-адреноблокаторы</b>            |                                   |  |
| Пропранолол                         | 120 и 160                         | Начало с 40 мг, увеличивая по 40 мг в неделю                       |
| Метопролол                          | 50, 100, 200                      | Начало с 50 мг, увеличивая по 50 мг в неделю                       |
| Надолол                             | 80 и 120                          | Начало с 40 мг, увеличивая по 40 мг до появления побочных эффектов |
| <b>Блокаторы кальциевых каналов</b> |                                   |  |
| Веапамил                            | 240 и 480                         | Начало с 40 мг, увеличивая по 40 мг в неделю                       |
| Флунаризин                          | 10                                | Начало с 10 мг на ночь   |
| <b>Антидепрессанты</b>              |                                   |  |
| Амитриптилин                        | 50                                | Начало с 10 мг на ночь, увеличивая по 10 мг в неделю               |
| Нортриптилин                        | 50                                | Начало с 10 мг на ночь, увеличивая по 10 мг в неделю               |
| Венлафаксин                         | 75 и 150                          | Начало с 37,5 мг, удваивая дозу каждую неделю                      |
| Магния глюконат                     | 800                               | Начало с 400 мг, удвоив дозу через неделю                          |
| Рибофлавин                          | 400                               | Начало с 200 мг, удвоив дозу через неделю                          |
| Коэнзим Q 10                        | 300                               | Начало с терапевтической дозы                                      |

- стремиться поддерживать адекватную дозу 2–3 месяца;

- оценивать терапевтический ответ с помощью объективного дневника головной боли;

- использовать синергизм фармакологических и нефармакологических методов лечения.

3. Рассматривать возможности комбинированной терапии для пациентов с упорными головными болями.

4. Применять для оценки психологической дезадаптации, частоты и выраженности головной боли объективные шкалы (например, MIDAS).

5. Избегать или минимизировать использование средств, связанных с прогрессированием заболевания:

- опиоиды;

- барбитураты;

- комбинированные анальгетики;

- кофеин-содержащие средства или избыточное употребление в пищу кофеина.

Случаи мигрени часто требуют назначения дополнительной комбинации лекарств, хотя использование единого превентивного средства предпочтительно. Рациональная многокомпонентная терапия требует постоянного наблюдения за пациентом и специального анализа возможных лекарственных взаимодействий. Серотониновый синдром теоретически должен рассматриваться как возможное осложнение в случаях одновременного назначения различных препаратов, повышающих активность серотонина в ЦНС, особенно если эти лекарства даются в высоких дозах. Хотя при мигрени опубликованы лишь единичные случаи развития серотонинового синдрома. Превентивные средства могут в целом повышать эффективность симптоматических средств, однако конкурентное использование превентивных и острых средств нежелательно в некоторых случаях. Например, эрготамин, дигидроэрготамин и суматриптан могут потенциально усиливать свои вазоспастические свойства при одновременном использовании с метисергидом, хотя эффективность, в частности препаратов эрготамина, при этом повышается.

Приняв однажды решение о начале фармакологической профилактики, следует соблюдать несколько общих принципов ее проведения [13]:

- Выбрать среди высокоэффективных профилактических средств препарат, основываясь на эффективности, переносимости, с учетом коморбидности. Выбрать терапевтическую дозу и схему титрования.

- Модифицировать схему титрования на основании переносимости и терапевтического ответа.

- При наличии коморбидного заболевания терапевтическая доза должна быть адекватной для обоих заболеваний.

Указанные рекомендации основаны на многочисленных клинических наблюдениях и данных клинических исследований. В некоторых случаях можно получить терапевтический эффект или побочные проявления на более низкой, чем рекомендуемая терапевтическая доза. Важной составной частью профилактического лечения является соблюдение режима титрования дозы, т.к. быстрое наращивание дозы чаще сопровождается худшей переносимостью практически любого профилактического средства, а более медленное титрование определяет в большинстве случаев отсроченный терапевтический ответ. Рекомендуемая схема титрования для каждого профилактического средства должна рассматриваться как исходный план и может быть модифицирована в соответствии с индивидуальными особенностями пациента. Например, если у пациента возникают побочные эффекты при начальной дозе 25 мг топирамата, доза может быть снижена до 15 мг. Если побочные эффекты появляются при увеличении дозы, возможно продолжение лечения на дозе 25 мг большее количество дней. У пациентов, принимающих 25 мг амитриптилина, при появлении жалоб на сухость во рту титрование в дальнейшем может быть более медленным. Некоторые больные переносят превентивное лечение достаточно хорошо, им может быть применено более быстрое титрование.

Выбор фармакологического средства среди препаратов первой линии основывается на спектре побочных эффектов и коморбидности мигрени. Например, ожирение как крайне частое состояние во взрослой популяции, кроме того, тесно связано с экзацербацией мигрени и прогрессированием ее в хроническую головную боль. Для таких пациентов, несомненно, преимущественным является назначение топирамата, использование которого потенциально может способствовать потере веса. Учитывая коморбидность мигрени и депрессии, для таких больных оптимальными могут быть трициклические антидепрессанты и венлафаксин, эффективность которых в этих случаях сопоставима (75 мг амитриптилина, 150 мг венлафаксина), хотя побочных явлений меньше у венлафаксина. Однако в случаях коморбидности необходима корректировка дозы. Например, используемая для профилактики доза амитриптилина в 25 мг является субтерапевтической для депрессии, поэтому она должна быть повышена до 75 мг. Другой пример – коморбидность мигрени и эпилепсии. Терапевтическая доза

топирамата для мигрени в 100 мг в этих случаях при необходимости может быть повышена до 400 мг, как это требуется для монотерапии эпилепсии у взрослых (а инициальная доза для большинства типов эпилепсии составляет 100 мг). Во всех случаях коморбидности доза должна быть оптимальной для обоих заболеваний. В некоторых ситуациях лучше использовать два препарата для лечения каждого заболевания, чем применять один в субоптимальной дозе. Поэтому при выборе препарата для профилактического лечения мигрени необходимо руководствоваться следующими принципами: эффективность, потенциальные побочные эффекты, родственные показания и противопоказания, обусловленные коморбидным состоянием.

Таким образом, профилактика мигрени является одним из самых эффективным способом борьбы с этим заболеванием. Необходимость проведения превентивной терапии определяется не только час-

тотой, длительностью и интенсивностью мигренозных приступов. Показаниями к профилактическому лечению являются высокий уровень дезадаптации больных, наличие коморбидных расстройств, осложнения мигрени и высокий риск хронификации заболевания. Исторически сложившиеся представления о мигрени как о прогностически благоприятном заболевании к настоящему времени нуждаются в переоценке. Существует множество предпосылок, позволяющих рассматривать определенные случаи мигрени как потенциально имеющие серьезные, неблагоприятные последствия. В этом ряду одной из наиболее сложных для терапии является категория больных с хронической мигренью. Другую часть составляют больные с частой мигренью и высоким риском ишемических повреждений мозга. Все это заставляет переоценить существующий взгляд на мигрень в целом и пересмотреть роль профилактики этого заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Winner P., Diamond M., Freitag F., Reed M.L., Bigal M., Lipton RB. Migraine prevalence, disability and prevention need in a community sample of adolescents: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache* 2006; 46: 834–5.
2. Welch K.M.A., Nagesh V., Aurora S.K., Gelman N. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or burden of illness? *Headache* 2001; 41(7): 629–37.
3. Kruit M.C., van Buchen M.A., Hofman P.A.M. et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004; 291(4): 427–34.
4. Loder E., Biondi D. Disease modification in migraine: a concept that has come of age? *Headache* 2003; 43(2): 135–43.
5. Rozen T.D. Migraine prevention: what patients want from medication and their physicians (A headache specialty clinic perspective). *Headache* 2006; 46(5): 750–3.
6. Silberstein S.D., Rosenberg J. Multispecialty consensus on diagnosis and treatment of headache. *Neurology* 2000; 54(8): 1553.
7. Ramadan N.M., Schultz L.L., Gilkey S.J. Migraine prophylactic drugs: proof of efficacy, utilization and cost. *Cephalalgia* 1997; 17(2): 73–80.
8. Preventive treatment of migraine headache with rofecoxib. In: Olsen J., Silberstein S.D., Tfelt-Hansen P. 2004. 296.
9. Igarashi M., May W.N., Golden G.S. Pharmacologic treatment of childhood migraine. *J Pediatr* 1992; 120(4): 653–7.
10. Saper J.R., Silberstein S.D., Lake A.E.II., Winters M.E. Double-blind trial of fluoxetine: chronic daily headache in migraine. *Headache* 1994; 34(9): 497–502.
11. Mathew N.T., Hulihan J.F., Rothrock J.F. Anticonvulsants in migraine prophylaxis. *Neurology* 2003; 60: 10.
12. Sjaastad O., Dale I. A new clinical headache entity: chronic paroxysmal hemicrania. *Acta Neurol Scand* 1976; 54(2): 140–59.
13. Bigal M.E., Grosberg B., Lipton R.B. Target doses and titration schedules for migraine preventive medications. *Headache* 2006; 46(1): 160–4.



## ОПРАВДАНО ЛИ ПРИМЕНЕНИЕ $\beta$ -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ?

### РЕЗЮМЕ

В статье анализируются практические аспекты применения  $\beta$ -адреноблокаторов и, в частности, небиволола у больных артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Показано, что небиволол является не только высокоэффективным средством с антигипертензивной, антиангинальной и антиишемической активностью, но и характеризуется вазо- и кардиопротективным действием, отсутствием негативного влияния на бронхиальную проходимость, положительным влиянием на метаболический профиль. Последнее свойство небиволола у больных СД выражено даже в большей степени, чем у больных без этого заболевания. Отличная переносимость и высокая безопасность дают основание применять небиволол у больных АГ не только при сочетании с СД или метаболическим синдромом, но и при наличии ИБС, атеросклероза магистральных сосудов головы и сосудов нижних конечностей, хронической сердечной недостаточностью, хронической обструктивной болезнью легких, эректильной дисфункции. Небиволол одинаково эффективен у больных обоего пола и различного возраста.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, сахарный диабет, небиволол.

### ABSTRACT

Practice aspects of using of  $\beta$ -blockers and, particularly, nebivolol, in patients with arterial hypertension (AH) combined with diabetes mellitus (DM), type 2 are analyzed in this article. Nebivolol is high effective medication with anti-hypertensive, anti-anginal and anti-ischemic activity, and it's characterized with vaso- and cardioprotective activity, absence of negative influence on bronchial patency and positive influence on metabolic profile. Last one is more expressed in patients with DM, then in patients without this disease. Excellent tolerance and high safety of medication gives us ground to use nebivolol in patients with AH combined not only with DM or metabolic syndrome, but in patients with ischemic heart disease, atherosclerosis of main vessels of head and lower extremities, chronic heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, erectile dysfunction. Nebivolol is equally effective in patients independently of sex and age.

**Key words:** arterial hypertension, diabetes mellitus, nebivolol.

### В.И.Маколкин

Московская  
медицинская академия  
им. И.М.Сеченова



Для  
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

### Маколкин

**Владимир Иванович,**  
чл.-корр. РАМН,  
доктор медицинских  
наук, профессор,  
заслуженный деятель  
науки, заведующий  
кафедрой  
факультетской  
терапии №1 ММА им.  
И.М.Сеченова

**Адрес:** 119992,  
Москва, ул. Большая  
Пироговская, д. 6

**А**ртериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) 2-го типа (инсулиннезависимый диабет) – часто встречающиеся заболевания, причем их распространенность постоянно увеличивается. В настоящее время во всем мире от СД страдают около 150 млн. человек, что составляет 2,1% населения планеты. По прогнозам, к 2010 г. количество лиц с этим заболеванием может превысить 3% и составить более 200 млн. человек. В России СД диагностирован у 8 млн. человек, из них в 90% случаев – СД 2-го типа. Общая смертность этих больных в 2–3 раза выше смертности остального населения. В 60% случаев больные СД 2-го типа погибают от сердечно-сосудистых и в 10% – от цереброваскулярных осложнений заболевания.

Сочетание СД 2-го типа и АГ в клинической практике наблюдается достаточно часто. Известно, что АГ страдают до 80% больных СД 2-го типа. У таких больных увеличен риск смертности и снижена продолжительность жизни на 1/3 по сравнению со здоровыми лицами. С другой стороны, распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) среди больных СД 2-го типа в 2–4 раза выше, риск развития острого инфаркта миокарда – в 6–10 раз, а риск развития острого нарушения мозгового кровообращения в 4–7 раз превышает таковой у больных без СД.

Сочетание АГ и СД чаще наблюдается среди лиц с избыточной массой тела, которые, по данным ВОЗ, могут составлять около 30% населения планеты. При этом, у лиц с ожирением вероятность развития АГ на 50% выше, чем у лиц с нормальной массой тела. Известное Фремингемское исследование показало, что на каждые 4,5 кг массы тела систолическое АД повышается на 4,4 мм рт. ст. у мужчин и на 4,2 мм рт. ст. – у женщин. В целом ряде работ было показано, что имеется прямая зависимость между массой



тела и общей смертностью, которая была обусловлена патологией сердечно-сосудистой системы. В свою очередь ожирение 1-й степени увеличивает риск развития СД 2-го типа в 3 раза, 2-й степени – в 5, а 3-й степени – в 10 раз. Частое сочетание висцерального ожирения, нарушения липидного и углеводного обмена, АГ, а также патогенетической связи между ними послужило основанием для выделения их в метаболический синдром. У таких больных с высокой частотой развивается ИБС во всех ее проявлениях, что требует либо назначения дополнительных антиангинальных препаратов, либо препаратов, обладающих двойным действием (антигипертензивным и антиангинальным).

Несомненно, подобные свойства характерны  $\beta$ -адреноблокаторам. Однако эти препараты (в особенности первая их генерация – неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы) неблагоприятно влияли на метаболический профиль и течение самого СД. Это выражалось в маскировании и удлинении периода гипогликемии, усугублении инсулинорезистентности, повышении массы тела, снижении липопротеидов высокой плотности, повышении уровня триглицеридов. Неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы (в частности, пропранолол) способны также усугублять гипергликемию, что объясняется ингибированием высвобождения инсулина, регулируемого через 2-рецепторы, и уменьшением влияния инсулина на периферические ткани. Появление кардиоселективных  $\beta$ -адреноблокаторов (атенолол, метопролол, бисопролол и др.) существенно изменило ситуацию. Так, в исследовании UKPDS 39, где сравнивалось влияние каптоприла (25–50 мг) и атенолола (50–100 мг) на частоту макро- и микрососудистых изменений у больных АГ в сочетании с СД 2-го типа, влияние препаратов на конечные точки (общую смертность, частоту инфаркта миокарда и мозгового инсульта) не различалось [1]. При этом было отмечено, что «жесткий» контроль АД (<150/85 мм рт. ст.) значительно снижал частоту макрососудистых изменений, нежели чем менее строгий контроль (АД < 180/105 мм рт. ст.).

В исследовании LIFE сравнивалась эффективность лозартана и атенолола у 1 195 больных СД 2-го типа [2]. Результаты антигипертензивного лечения были сходными, однако при лечении лозартаном суммарный риск сердечно-сосудистой смерти, инсульта и инфаркта миокарда был на 24% ниже, чем при лечении атенололом. В исследовании STOP-HYPERT у 719 больных СД не выявлено различий показателя сердечно-сосудистой смертности при лечении стандартными средствами (диуретиками или  $\beta$ -адреноблокаторами), антагонистами

кальция или ингибиторами АПФ [3]. Таким образом, вопрос о возможности использования  $\beta$ -адреноблокаторов у больных СД не был решен достаточно определенно.

Попытка лечения артериальной гипертонии и ИБС на фоне метаболического синдрома и СД  $\beta$ -адреноблокаторами с внутренней симпатомиметической активностью (пиндолол, целипролол, бусиндолол и пр.) привела к небольшому улучшению показателей метаболического профиля у больных с гиперлипидемией и нарушением углеводного обмена. Однако ни в одном из проведенных исследований не выявлено их положительного влияния на конечные точки: смертность, частоту инсульта, инфаркта миокарда, частоту госпитализаций. Препараты с внутренней симпатомиметической активностью не рекомендованы к широкому применению также в связи с низким пульс-урежающим эффектом, риском проаритмического и проишемического действия. Применение же широко распространенного в мире гидрофильного  $\beta$ -адреноблокатора 2-го поколения атенолола (особенно в комбинации с тиазидными диуретиками – хлорталидоном или гидрохлортиазидом в дозах 12,5–25 мг) продемонстрировало, несмотря на хороший антигипертензивный эффект, неблагоприятное действие на липидный обмен и/или обмен углеводов [4, 5]. В частности, в ряде крупных исследований в результате применения этой комбинации была отмечена относительно высокая частота лиц с вновь выявленным диабетом [6]. Кроме того, атенолол не оказал положительного влияния на смертность от сердечно-сосудистых осложнений, фатальные и нефатальные инфаркт миокарда и инсульт.

Между тем современные требования к антигипертензивному препарату предусматривают:

- отсутствие неблагоприятного воздействия на липидный и углеводный обмен;
- благоприятное действие на эндотелий;
- положительное воздействие на суточный профиль АД;
- благоприятное влияние на процессы ремоделирования сосудов и миокарда
- благоприятное воздействие на барорецепторы.

Ситуация значительно изменилась с появлением  $\beta$ -адреноблокаторов третьего поколения, обладающих вазодилатирующими свойствами, что и позволило снять всякие возражения в отношении применения  $\beta$ -адреноблокаторов при АГ в сочетании с СД 2-го типа.

Небиволол (Небилет) разработан в начале 90-х годов прошлого столетия. Он является единственным высокоселективным липофильным  $\beta$ -адре-

ноблокатором (индекс блокирования  $\beta_1/\beta_2$ -рецепторов на принятых стандартных тест-системах составляет 293, что в 10–20 раз превышает аналогичные показатели для других кардиоселективных  $\beta$ -адреноблокаторов). Небиволол не имеет внутренней симпатомиметической активности и мембраностабилизирующего эффекта. Он является рацемической смесью равных порций D и L-изомеров (D,L-небиволол). L-изомер небиволола в большей степени вызывает расслабление артерий, этот эффект является эндотелийзависимым, который осуществляется через L-аргинин/оксид азота. Вазодилатирующий эффект небиволола ни в коей мере не связан с блокадой  $\alpha$ -рецепторов. Вазодилатирующий эффект небиволола может быть представлен в виде следующей схемы: «небиволол → ионозависимое высвобождение АТФ → рецепторы P2Y → внутриклеточный кальций → эндотелиальная синтетаза NO → NO → гуанилатциклаза → циклический гуанозинмонофосфат → вазодилатация». Небиволол в отличие от других  $\beta$ -адреноблокаторов ингибирует пролиферацию гладкомышечных эндотелиальных клеток коронарных сосудов и способствует умеренной активации апоптоза клеток. Более того, небиволол, усиливая продукцию NO, снижает секрецию эндотелиальными клетками сосудов сердца мощного вазоконстриктора – эндотелина-1, что может открыть новые горизонты использования данного препарата в лечении сердечно-сосудистых заболеваний [7–9].

Небиволол имеет ряд особенностей антигипертензивного действия:

- высокая частота ответа при монотерапии (70–80%);
- физиологическое плавное снижение АД и ЧСС;
- индекс «пиковый/остаточный эффект» составляет 90%;
- отсутствие «синдрома отмены»;
- улучшение мозгового кровотока;
- при длительном применении не развивается толерантность;
- не требуется титрование дозы;
- отсутствие зависимости эффективности от пола и возраста.

Изучение антигипертензивного действия небиволола выявило совершенно необычное его свойство. Это касается возможности развития постуральной гипотонии у лиц пожилого и старческого возраста. По данным исследования SHEP [10], в популяции здоровых лиц (мужчин и женщин) постуральная гипотензия отмечалась в 10,4% случаев через 1 мин после подъема из положения сидя, в 12% – через 3 мин и в 17,3% в одном или обоих ин-

тервалах. Опасность этого состояния заключается не только в плохом самочувствии пожилого человека, но и в возможности ухудшения церебральной циркуляции, что может доходить до развития транзиторной ишемической атаки. Одна из причин постуральной гипотензии – дисфункция барорецепторов (снижение их чувствительности), которая развиваясь с возрастом, приводит к увеличению пульсового давления в положении стоя. Наслоение антигипертензивного действия препаратов на дисфункцию барорецепторов приводит к усугублению ортостатической гипотонии. В крупном исследовании (3 741 пациент с умеренной АГ старше и моложе 60 лет) было показано, что после 6 мес лечения небивололом при переходе в вертикальное положение у пожилых лиц отмечалось достоверное увеличение пульсового давления всего на 4 мм рт. ст. Это свидетельствует о том, что  $\beta$ -адреноблокаторы (в частности, небиволол) могут предотвращать постуральную гипотензию [11].

Небиволол обладает антиангинальным действием благодаря тому, что препятствует ишемическому повреждению кардиомиоцитов, индуцируя NO-зависимую дилатацию коронарных сосудов. В условиях ишемического повреждения препарат оказывает также антифибрилляторное действие. Проведенные исследования продемонстрировали хороший антиангинальный и антиишемический эффект у больных со стабильной стенокардией [12–14].

Небиволол (в отличие от атенолола) обладает благоприятными гемодинамическими свойствами:

- повышает сердечный выброс;
- снижает периферическое сопротивление сосудов;
- снижает конечно-диастолическое давление и напряжение стенки левого желудочка;
- улучшает показатели диастолического наполнения (скорость и объем наполнения).

Вероятно, эти свойства небиволола обусловили, наряду с его  $\beta$ -адреноблокирующими эффектами, хорошие результаты лечения больных пожилого возраста, страдающих хронической сердечной недостаточностью (исследование SENIORS).

В целом ряде исследований убедительно показаны и другие положительные свойства небиволола. Как известно, в существующих международных рекомендациях по лечению АГ указано, что назначение  $\beta$ -адреноблокаторов абсолютно противопоказано больным с нарушениями бронхиальной проходимости (при этом, однако, не указывается, о каких  $\beta$ -адреноблокаторах идет речь). Между тем в целом ряде исследований было отмечено, что небиволол не влияет на показатели бронхиальной про-

ходимости у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмой (БА) легкого и среднетяжелого течения [15].

В некоторых исследованиях показано, что применение небиволола в сравнении с метопрололом тартратом приводило к улучшению эндотелиальной функции [16, 17]. При этом отмечалось увеличение эндотелийзависимой вазодилатации, повышение уровня стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови и повышение активности эндотелиальной синтетазы в культуре клеток.

Важным клиническим обстоятельством применения небиволола является его нейтральный метаболический эффект. Небиволол не влияет на уровень глюкозы как у больных АГ без СД, так и у больных с нарушенной толерантностью к глюкозе [18, 19]. У больных СД 2-го типа небиволол не влияет на утилизацию глюкозы и чувствительность к инсулину [20]. Более того, в целом ряде исследований установлено, что применение небиволола соп-

ровождается снижением уровня глюкозы, общего холестерина и триглицеридов, причем у больных СД положительные изменения метаболического профиля были наиболее заметны [13, 21, 22].

Таким образом, небиволол вызывает целый ряд уникальных эффектов, среди которых наряду с антигипертензивным, антиангинальным и антиишемическим, следует отметить вазо- и кардиопротективный, отсутствие негативного влияния на бронхиальную проходимость, положительное влияние на метаболический профиль. Отличная переносимость и высокая безопасность дают основание применять небиволол при следующих ситуациях: АГ в сочетании с ИБС, атеросклерозом магистральных сосудов головы и сосудов нижних конечностей, метаболическим синдромом и СД 2 типа, хронической сердечной недостаточностью, ХОБЛ, эректильной дисфункции. Небиволол одинаково эффективен у больных обоего пола, а также у лиц различного возраста.

## ЛИТЕРАТУРА

1. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703–13.
2. Dahlof D., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE). *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
3. Dahlof B., Lindholm L.H., Hansson L. et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281–5.
4. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimes of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
5. Pepine C.J., Handberg-Thurmond E., et al. Rationale and design of the International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST). *JACC* 1998; 32: 1228–37.
6. Sarafidis P., Barkis G.L. Antihypertensive therapy and the risk of new-onset diabetes. *Diabetes care* 2006; 29: 1167–9.
7. Ignarro L.J. Experimental evidences of nitric oxide-dependent vasodilatory activity of nebivolol, a third-generation beta-blocker. *Blood Press Suppl* 2004; 1: 2–16.
8. Dessy C., Saliez J., Ghisdal P. et al. Endothelial beta-3-adrenoreceptors mediate nitric oxide-dependent vasorelaxation of coronary microvessels in response in response to the third-generation beta-blocker nebivolol. *Circulation* 2005; 112 (8): 1198–205.
9. Garban H.J., Buga G.M., Ignarro L.J. Estrogen-receptor mediated vascular responsiveness to nebivolol: a novel endothelium-related mechanism of therapeutic vasorelaxation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 43 (5): 638–44.
10. SHEP Cooperative Reseach Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older person with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255–64.
11. Cleopbas T.J., Grabousky I., Niemeier M.G., et al. Paradoxical pressor effects of b-blockers in standing elderly patients with mild hypertension: a beneficial side effect. *Circulation* 2002; 105(11): 1669–71.
12. Гаврилов Ю.В., Сулимов В.А., Маколкин В.И. Сравнение антиангинальной и антиишемической эффективности небиволола и метопролола в лечении стабильной стенокардии напряжения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2004; 3(2): 76–81.

13. Ахмедова О.О., Гаврилов Ю.В., Маколкин В.И. и др. Антигипертензивная эффективность бета-блокаторов метопролола и небиволола при монотерапии у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией и ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Российский кардиологический журнал 2003; 2: 43–7.
14. Маколкин В.И., Сулимов В.А., Бувальцев В.И. и др. Оценка эффективности и безопасности применения  $\beta$ -адреноблокатора третьего поколения небиволола у больных со стабильной стенокардией напряжения. Кардиология 2002; 2: 24–7.
15. Маколкин В.И., Овчаренко С.И., Литвинова И.В. Возможность применения  $\beta$ -адреноблокаторов у больных с сопутствующей патологией. Терапевтический архив 2008; 8: 86–9.
16. Бувальцев В.И., Спаская М.Б., Небиеридзе и др. Фармакологическая модуляция синтеза NO у пациентов с артериальной гипертензией и эндотелиальной дисфункцией. Клиническая медицина 2003; 81(7): 51–5.
17. Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г. Метаболические и сосудистые эффекты атигипертензивной терапии. М.: Универсум Паблишинг, 2005.
18. Van Bortel L., Breed J., Joosten J. et al. Nebivolol in hypertension: double-blind placebo-controlled multicenter study assessing its antihypertensive efficacy and impact on quality of life. J Cardiovasc Pharmacol 1993; 21: 856–62.
19. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: Media medica, 2004.
20. Fogari R., Zoppi A., Lazzari P. et al. Comparative effects on nebivolol and atenolol on blood pressure and insulin sensitivity in hypertensive subjects with type II diabetes. J Hum Hypertens 1997; 11(11): 753–7.
21. von Fallois J, Fa?lhaber HD. Nebivolol, a third generation beta blocker: the modern treatment of hypertension. Results of a multicentric observational study. Fortschr Med Orig. 2000; 118(Suppl. 2): 77–82.
22. Schmidt A.C., Graf C., Brixius K., Scholze J. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: the YESTONO study. Clin Drug Investig 2007; 27(12): 841–9.

### **Связанные с полом изменения артериального давления и частоты сердечных сокращений в течение суток у крыс со спонтанно развивающейся гипертензией: эффект $\beta$ -блокаторов**

В исследовании изучалась связь артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) с уровнем экскреции с мочой нитратов и нитритов, а также экспрессией эндотелиальной NO-синтазы у самцов и самок крыс со спонтанно развивающейся гипертензией. Кроме того, сравнивались сердечно-сосудистые эффекты небиволола и метопролола, связанные с полом крыс. АД и ЧСС измеряли дистанционно после однократного внутрибрюшинного введения изучаемых  $\beta$ -блокаторов в 7.00 или 19.00 самцам и в 19.00 – самкам. В результате исследования было обнаружено, что эффект небиволола и метопролола зависел от времени суток и различался по продолжительности снижения АД и ЧСС. В частности, на самцах было показано, что метопролол снижал АД и ЧСС в течение всего лишь нескольких часов и только при введении в начале фазы активности животных, т.е. в 19.00. При введении метопролола в 7.00 АД и ЧСС не изменялись. У самок метопролол также вызывал краткосрочное снижение АД и ЧСС, причем эффект был более продолжительным, чем у самцов. Введение небиволола самцам независимо от времени суток снижало АД и ЧСС в большей степени, чем это происходило при введении метопролола. Такой эффект был очевидным как в период активности, так и в период покоя (7.00) и продолжался не менее 5 дней. У самок небиволол вызывал схожий, но более продолжительный, чем у самцов, эффект снижения АД и ЧСС. В ходе исследования было отмечено, что уровень АД обратно коррелирует с уровнем экскреции нитратов и нитритов с мочой и экспрессией эндотелиальной NO-синтазы. По мнению авторов исследования, полученные результаты свидетельствуют о существовании различий в суточном профиле АД и ЧСС, связанных с полом. Влияние небиволола и метопролола на эти характеристики не было одинаковым и зависело не только от времени их введения, но и от пола животных.

*Источник: Grundt C., Meier K., Lemmer B.  
Gender dependency of circadian blood pressure and heart rate profiles  
in spontaneously hypertensive rats: effects of beta-blockers.  
Chronobiol Int 2006; 23(4): 813–29.*



## Материалы III Всероссийской конференции «ПРОБЛЕМЫ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ» Москва, 5–6 февраля 2009 года

### КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН В ПРЕМЕНОПАУЗЕ И В РАННЕЙ ПОСТМЕНОПАУЗЕ

*Е.И. Баранова, Н.П. Маслова, О.О. Большакова, Е.В. Лебедева, А.А. Кацап, Н.Г. Барбанова,  
О.С. Колесник, Н.В. Хромова, А.А. Пушкарев, Т.А. Винник, Н.В. Вахрамеева  
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова Росздрава*

**Цель:** изучить особенности патогенеза, клинических проявлений, эффективность и переносимость антигипертензивной терапии у женщин, больных гипертонической болезнью (ГБ), находящихся в перименопаузе и ранней постменопаузе.

**Материал и методы:** обследовано 508 женщин с ГБ (АГ 1-й и 2-й степени) в репродуктивном периоде, в пременопаузе и постменопаузе. Выполнены: радиокордиография, ультразвуковое исследование сердца и сосудов, оценка концентрации альдостерона и прогестерона плазмы крови радиоиммунным методом, концентрации Na и активности Na, К-АТФазы в эритроцитах, реабсорбции натрия в различных отделах нефрона, внутривенной солевой нагрузки, подсчет циркулирующих в крови эндотелиоцитов и определение фактора Виллебранда.

**Результаты:** ГБ у женщин нередко возникает во время перименопаузы (15%), или течение заболевания значительно ухудшается в этом периоде (42%). В постменопаузе нередко наблюдается солечувствительность (31%), имеются признаки метаболического синдрома (69%), преобладают гипертонические кризы водно-солевого типа (67%), гипокинетический тип гемодинамики, солечувствительная реакция на нагрузку хлоридом натрия и гипертрофия левого желудочка (72%). ГБ у женщин в постменопаузе характеризуется повышенной реабсорбцией Na в дистальном отделе нефрона, повышенной концентрацией Na в эритроцитах и нарушением соотношения между альдостероном и прогестероном (относительным альдостеронизмом). Обнаружена дисфункция эндотелия, степень выраженности которой коррелировала с длительностью постменопаузы. Наиболее эффективные препараты при лечении ГБ в постменопаузе: блокаторы кальциевых каналов, диуретики и их сочетание с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента.

У больных ГБ в пременопаузе часто наблюдаются гипертонические кризы нейро-вегетативного характера, у этих больных реже наблюдается феномен солечувствительности, в меньшей степени нарушено соотношение альдостерона и прогестерона, общее периферическое сердечно-сосудистое сопротивление ниже, чем в постменопаузе. У женщин с гипертонической болезнью в пременопаузе наиболее эффективны бета-адреноблокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

**Заключение:** при выборе антигипертензивной терапии у женщин необходимо учитывать функциональное состояние половых желез. Клинико-патогенетические особенности ГБ в постменопаузе — солечувствительность, нарушения обмена натрия, высокий сосудистый тонус, выраженная дисфункция эндотелия, метаболический синдром. Больным в постменопаузе оправдано назначение диуретиков или их комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, а также дигидропиридины пролонгированного действия. У больных в пременопаузе наиболее эффективны бета-адреноблокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

### ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В РАННЕЙ ПОСТМЕНОПАУЗЕ

*О.О. Большакова<sup>1</sup>, А.А. Кацап<sup>1</sup>, О.С. Колесник<sup>1</sup>, Я.А. Корнилова<sup>2</sup>,  
М.А. Репина<sup>2</sup>, Н.В. Вахрамеева<sup>1</sup>, Е.И. Баранова<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова

<sup>2</sup>Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

**Цель:** оценить влияние различных форм заместительной гормональной терапии (ЗГТ) на эффективность антигипертензивного лечения и структурно-функциональные параметры сердечно-сосудистой системы у женщин в ранней постменопаузе, страдающих гипертонической болезнью (ГБ).



**Материал и методы:** обследованы 120 женщин с ГБ, артериальной гипертензией 1–2-й степеней и проявлениями климактерического синдрома (средний возраст –  $53,7 \pm 3,5$  года). Систолическое артериальное давление (САД) исходно составило  $161,5 \pm 1,3$  мм рт. ст., диастолическое (ДАД) –  $99,1 \pm 0,8$  мм рт. ст. Больные были рандомизированы для получения антигипертензивной терапии фиксированной комбинацией периндоприла и индапамида (группа 1,  $n = 60$ ) и для получения комбинации антигипертензивного лечения и ЗГТ ( $n = 60$ ). При этом у 40 пациенток (группа 2) в качестве ЗГТ использовали трансдермальную форму  $17\beta$ -эстрадиола в сочетании с дидрогестероном, а 20 у больных (группа 3) – пероральную форму ЗГТ (эстрадиола валерат в сочетании с диеногестом – препарат климодиен). Исходно и по окончании периода наблюдения осуществлялись измерение АД, суточное мониторирование АД, эхокардиография с оценкой диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), определение толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии (КИМ) и эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД). Длительность исследования составила 24 недели.

**Результаты:** динамика АД представлена в таблице 1.

Таблица 1

## Динамика артериального давления в исследуемых группах

| Группы   | САД             |                   | ДАД             |                  |
|----------|-----------------|-------------------|-----------------|------------------|
|          | Исходно         | 24 нед.           | Исходно         | 24 нед.          |
| Группа 1 | $167,7 \pm 1,4$ | $129,1 \pm 1,4^*$ | $98,8 \pm 2,4$  | $80,0 \pm 0,8^*$ |
| Группа 2 | $161,3 \pm 1,9$ | $128,0 \pm 1,5^*$ | $99,9 \pm 1,5$  | $80,6 \pm 0,9^*$ |
| Группа 3 | $169,5 \pm 2,9$ | $130,3 \pm 0,9^*$ | $102,0 \pm 2,3$ | $77,5 \pm 0,9^*$ |

**Примечание:** \*  $p < 0,001$  по сравнению с исходными данными.

Во всех группах больных отмечено достоверное снижение среднесуточных, дневных и ночных показателей АД, а также нагрузки САД и ДАД. После окончания периода наблюдения среднее значение САД за сутки оказалось наиболее низким в группе 2, причем этот показатель достоверно отличался от среднесуточного значения САД в группе 1 ( $p = 0,028$ ). В целом все показатели нагрузки давлением снизились до нормальных значений.

Динамика показателей ЭЗВД и толщины КИМ представлена в таблице 2.

Таблица 2

## Показатели эндотелийзависимой вазодилатации и толщины комплекса интима-медиа сонных артерий

| Показатели                                 | Группа 1          |                   | Группа 2          |                   | Группа 3          |                   |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|  | Исходно           | 24 нед.           | Исходно           | 24 нед.           | Исходно           | 24 нед.           |
| Расширение плечевой артерии, %             | $7,9 \pm 0,9$     | $13,9 \pm 1,2^*$  | $5,7 \pm 0,8$     | $15,5 \pm 1,0^*$  | $5,2 \pm 1,2$     | $12,0 \pm 0,4^*$  |
| Средняя толщина комплекса интима-медиа, мм | $0,672 \pm 0,031$ | $0,668 \pm 0,023$ | $0,662 \pm 0,016$ | $0,658 \pm 0,017$ | $0,749 \pm 0,021$ | $0,738 \pm 0,022$ |

**Примечание:** \*  $p < 0,001$  по сравнению с исходными данными.

Для большинства пациенток (72%) было характерно наличие гипертрофии ЛЖ. У 77% больных выявлялось нарушение диастолической функции ЛЖ, что проявлялось соотношением пиков раннего и позднего наполнения левого желудочка (Е/А) меньшим единицы. На фоне терапии не наблюдалось изменений структурных параметров миокарда ЛЖ. Однако в группах 2 и 3 произошло улучшение диастолической функции ЛЖ. Через 24 недели регулярной терапии во всех группах отмечено увеличение числа больных с нормальными значениями соотношения Е/А быстрого и медленного заполнения левого желудочка, причем эти изменения были, главным образом, выражены в группах, получавших заместительную гормональную терапию. Обращает на себя внимание, что в группе, получавшей трансдермальную форму  $17\beta$ -эстрадиола в сочетании с дидрогестероном, количество больных с соотношением Е/А  $> 1$  увеличилось вдвое. На фоне применения пероральной формы ЗГТ соотношение пиков быстрого и медленного заполнения левого желудочка нормализовалось у всех больных.

**Заключение:** добавление заместительной гормональной терапией к низкодозовой комбинации периндоприла и индапамида с не снижает антигипертензивную активность нолипрела, а комбинация нолипрела с трансдермальной формой эстрогена и дидрогестероном способствует более выраженному антигипертензивному эффекту по данным суточного мониторинга артериального давления. Заместительная гормональная терапия 17-эстрадиолом и дидрогестероном и эстрадиола валератом в сочетании с диеногестом способствует улучшению диастолической функции левого желудочка.

### ОСОБЕННОСТИ ГЕМОДИНАМИКИ У ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК II–III ст.

*С.В.Борисовская, Г.Е.Гендлин, Г.И.Сторожаков,  
О.А.Эттингер, Н.А.Новикова, О.А.Тронина  
Российский государственный медицинский университет, Москва*

**Цель:** выявление гендерных различий в показателях гипертрофии миокарда ЛЖ, диастолической и систолической функции левого желудочка сердца у больных с преддиализной хронической почечной недостаточностью.

**Материал и методы:** обследованы 78 пациентов с различными стадиями преддиализной ХПН (уровень сывороточного креатинина от 149 до 953 мкмоль/л). Из них 31 мужчина в возрасте 40,0 (17,0–55,0) лет и 47 женщин в возрасте 45,0 лет (16,0 – 55,0). Максимальная продолжительность ХПН среди обследованных больных – 150 месяцев (12,5 лет), минимальная – 3 месяца, медиана – 48 месяцев. Статистически значимой разницы по возрасту и продолжительности ХПН между группами не выявлено. Всем больным проводилось стандартное ЭхоКГ исследование на аппарате SEQUOYA–512 (ACUSON, США) в В- и М-режимах, суточное мониторирование АД на приборе ТМ–2421 (AND, Япония), а также оценка показателей общего и биохимического анализов крови. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась по формуле Кокрофта-Голта.

**Результаты:** уровень креатинина сыворотки составил 300,0 (156,0–953,0) мкмоль/л в группе мужчин и 260,0 (149,0–619,0) мкмоль/л у женщин (различия недостоверны). Однако СКФ оказалась статистически значимо ниже у лиц женского пола – 23,9 (9,7–52,9) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> против 30,7 (11,8–78,6) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> у мужчин ( $p = 0,046$ ). При этом ни у тех, ни у других возраст и длительность предшествующей артериальной гипертензии на степень снижения почечной функции влияния не оказывали, а продолжительность ХПН отличалась незначимо – в группе женщин она составила 4 года (0,25–11,0), у мужчин – 3,25 года (0,25–12,5). Кроме того, женщины в нашем исследовании отличались более низкими значениями показателей красной крови – уровень гемоглобина у них оказался равным 10,8 г/дл (7,1–14,4) против 12,2 г/дл (6,2–17,5) у мужчин ( $p = 0,01$ ), уровень гематокрита – 32,9% (22,2–45,1) против 37,6% (20,1–51,7) у лиц мужского пола ( $p = 0,006$ ), что представляется логичным, учитывая более низкую скорость клубочковой фильтрации, а также физиологические потери. В группе женщин зафиксированы достоверно более низкие значения калия сыворотки – 4,77 ммоль/л (3,95–5,97) по сравнению с мужчинами – 5,11 ммоль/л (3,38–6,41) ( $p = 0,04$ ), несмотря на худшие показатели СКФ. Статистически значимых отличий в показателях фосфорно-кальциевого обмена выявлено не было. Сравнительный анализ показателей гипертрофии миокарда ЛЖ не выявил статистически значимых отличий в группах мужчин и женщин. Также не отличались офисные и среднесуточные цифры артериального давления, а также показатели, отражающие гипербарическую нагрузку на органы-мишени и особенности суточного профиля АД. Были выявлены статистически значимые различия в значениях индексированного конечного систолического объема ЛЖ (иКСОлж) и фракции изгнания левого желудочка в группах мужчин и женщин (ФИлж). Женщины в нашем исследовании отличались более высокими значениями ФИлж – 67,7% (52,1–82,4), у мужчин – 63,8% (47,4–73,9) ( $p = 0,03$ ). ИКСОлж у женщин составил 31,3 (11,6–68,9) мл/м<sup>2</sup>, у мужчин – 41,1 (23,8–94,4) мл/м<sup>2</sup> ( $p = 0,007$ ). При этом ударный и сердечный индексы у мужчин и женщин в нашем исследовании не различались. У женщин в нашем исследовании были более низкие значения фракции наполнения ЛЖ за первую треть диастолы: у них она составила 52,3% (32,1–88,1) против 60,8% (36,4–84,1) у мужчин ( $p = 0,01$ ). Фракции релаксации и расслабления ЛЖ также оказались ниже у женщин, однако эти различия с пациентами мужского пола не достигали статистической значимости. Различия показателей трансмитрального потока (VE/VA, DT, IVRT) были также статистически незначимыми.

**Выводы:** нами выявлены более высокие показатели систолической и более низкие – диастолической функции у женщин, страдающих хроническим заболеванием почек, в сравнении с группой мужчин с этой патологией.

### ОСОБЕННОСТИ ОТДАЛЕННОГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА И ПРОГНОЗА У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

*Г.Е.Гендлин, Г.И.Сторожаков, Е.В.Прокофьева, П.А.Вавилов*  
*Российский государственный медицинский университет, Москва*  
*Городская клиническая больница №12, Москва*  
*НИИТиИО*

В ретроспективное исследование были включены 214 человек после кардиохирургической операции протезирования митрального клапана, среди них – 133 женщины и 81 мужчина. 131 пациенту было выполнено изолированное митральное протезирование и 83 – одномоментное митральное-аортальное протезирование клапанов сердца. У всех обследованных имелись данные предоперационного эхокардиографического исследования. У 116 человек в обеих группах больных были данные предоперационного зондирования правых и левых отделов сердца (отд. лучевой диагностики и рентгенохирургических методов лечения – зав. отд. проф. В.В. Честухин). Возраст женщин на момент операции колебался от 22 до 77 лет [52,0 (44,0–59,0) лет], длительность анамнеза ревматического порока составила от 5 до 720 месяцев [396,0 (312,0–504,0) месяцев], возраст в момент обследования – от 25 до 82 лет [59,0 (51,0–66,0) лет]. У мужчин эти показатели составили 49,0 (41,0–57,0) лет, 336,0 (156,0–468,0) месяцев и 56,0 (46,0–64,0) лет, соответственно. Статистически значимой разницы между этими показателями выявлено не было. Исследование влияния пола на кумулятивную выживаемость показало, что у женщин близко к статистической значимости выживаемость лучше, чем у мужчин ( $p = 0,06$ ). При этом кумулятивная выживаемость женщин оказалась статистически значимо выше в группе больных с одномоментным митральное-аортальным протезированием (PLR = 0,013, PGW = 0,014), в то время как после изолированного митрального протезирования актуарные кривые расходились аналогично после 10-го года после операции, но не достигали статистической значимости. Интересно, что исследование клинической симптоматики с помощью оригинального опросника выявило лучшее самочувствие у мужчин, особенно выраженное в самооценке переносимости физической нагрузки: 3,0 (2,0–3,0) баллов у женщин и 1,0 (1,0–2,0) – у мужчин;  $p < 0,001$ . В меньшей степени различалась выраженность одышки ( $p = 0,027$ ), и клинической значимости различий этого симптома не было. При изучении влияния на выживаемость предоперационных показателей зондирования оказалось, что более высокие значения среднего давления в легочной артерии приводят к статистически незначимому, но явному снижению выживаемости в группе женщин и не влияют на выживаемость мужчин, подвергшихся операции протезирования клапанов. В то же время конечное диастолическое давление в левом желудочке определяло лучшую выживаемость в группе женщин (PLR = 0,014, PGW = 0,051) и не влияло на выживаемость оперированных мужчин. Таким образом, нами выявлены гендерные различия послеоперационных результатов после протезирования митрального клапана, отличное влияние предоперационных показателей на выживаемость и качество жизни лиц женского пола, что следует учитывать при планировании операций на клапанах сердца.

### ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРТРОФИЕЙ МИОКАРДА ЛЖ И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

*М.Г.Глезер, А.Ж.Абильдинова, А.А.Авакян, К.Б.Мампория*  
*Кафедра профилактической и неотложной кардиологии ММА имени. И.М. Сеченова, ГКБ №59*

**Цель:** выявить половые различия у больных с гипертрофией миокарда левого желудочка и сердечной недостаточностью.

В исследование включены 55 больных (20 мужчины и 35 женщин) старше 60 лет (средний возраст  $73,5 \pm 6,0$  лет), имеющих эхокардиографические (ЭХО-КГ) признаки гипертрофии миокарда (ГЛЖ) и признаки сердечной недостаточности (СН) NYHA II-IV класса и сохраненную фракцию выброса (ФВ > 45%). Наличие ГЛЖ устанавливали при индексе массы миокарда у женщин > 110 и у мужчин > 120 г/м<sup>2</sup> (по R.Devereux и N. Reichek).

Не выявлено различий между группами мужчин и женщин в возрасте ( $73 \pm 6$  лет и  $74 \pm 6$  лет), цифрах систолического и диастолического артериального давления ( $141 \pm 8/85 \pm 5$  мм рт. ст.,  $142 \pm 8/84 \pm 4$  мм рт. ст.).

Следует отметить, что нормальную массу тела имели 9% мужчин, и только 1% женщин, избыточную массу тела имели 56% больных, из них женщины составили 36% и мужчины 20% ( $p = \text{нд}$ ), ожирение имели 32% пациентов, из них у женщин – 27% и мужчины – 5%. Выявлены достоверные различия в индексе массы тела, который составил в среднем у женщин  $29,7 \pm 3,3$  кг/м<sup>2</sup>, у мужчин  $26,8 \pm 2,9$  кг/м<sup>2</sup> ( $p = 0,002$ ).

Из клинических признаков СН у женщин отмечена тенденция к большей частоте выявления отечного синдрома и гепатомегалии. Так, у отеки нижних конечностей выявлены у 40% пациентов, из них 68% составили женщины и 31,8% мужчины ( $p = \text{нд}$ ), пастозность голеней выявлена у 52% пациентов, из них 62% составили женщины и 38% мужчины ( $p = \text{нд}$ ), гепатомегалия выявлена у 30% пациентов, из них 70,6% составили женщины и 29,4% – мужчины ( $p = \text{нд}$ ). По данным ЭХО-КГ, ИММЛЖ у женщин составил  $188 \pm 41$  мг/м<sup>2</sup>, у мужчин  $185 \pm 42$  мг/м<sup>2</sup> ( $p = \text{нд}$ ), однако ФВ у женщин была достоверно ( $p = 0,037$ ) выше –  $63 \pm 6$  % в группе женщин и  $59 \pm 7$  % в группе мужчин. Важно, что по данным ЭКГ признаки ГЛЖ по индексу Соколова – Лайона имели лишь 2 человека (3,6%), из них 1 мужчина и 1 женщина, по вольтажному индексу Корнельского Университета у 18 женщин (51%) и 8 мужчин (40%). Таким образом, чувствительность ЭКГ существенно ниже в выявлении даже выраженной ГЛЖ, чем ЭХО-КГ.

### ОСОБЕННОСТИ ДИСЛИПИДЕМИИ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

*О.М.Драпкина, О.Н.Корнеева*

*Московская Медицинская Академия им И.М. Сеченова,  
Клиника протеевтики внутренних болезней, Москва*

**Цель:** изучить нарушения липидного обмена при метаболическом синдроме.

**Материал и методы:** в исследование были включены 60 пациентов с метаболическим синдромом (МС) (IDF, 2005), из них 36 мужчин и 24 женщины в возрасте от 21 до 65 лет, а также 20 больных из группы контроля с артериальной гипертензией без абдоминального ожирения (АГ без АО). Всем больным проводилось исследование липидного спектра, иммунореактивного инсулина крови, С-пептида и уровня глюкозы крови натощак с расчетом показателя инсулинорезистентности по индексу НОМА-IR

**Результаты:** клинические признаки дислипидемии (липоидная дуга роговицы, положительный симптом Фрэнка) выявлялись у 26,7% больных. Повышенный уровень ОХ ( $222,9 \pm 47,8$  мг/дл) был обнаружен у 68,3% больных. Гипертриглицеридемия ( $244,6 \pm 133,3$  мг/дл) зарегистрирована у 80% пациентов МС, у 68,3% пациентов было отмечено увеличение уровня ЛПНП ( $125,4 \pm 47,6$  мг/дл), у 71,7% – повышение уровня ЛПОНП ( $50,3 \pm 27,8$  мг/дл), уровень ЛПВП ( $42,3 \pm 13,8$  мг/дл) был снижен у 66,7% больных МС. Атерогенная дислипидемия (одновременное повышение ЛПНП, ОХ и снижение ЛПВП) имела место у 51,7% больных (дислипидемический вариант МС). Достоверно более высокие параметры ОХ ( $p = 0,019$ ), триглицеридов ( $p = 0,00026$ ) и ЛПОНП ( $p = 0,0004$ ) отмечались у больных МС в сравнении с группой с АГ без АО, что отражает влияние инсулинорезистентности и АО на липидный обмен при МС. Выявлена статистически значимая корреляционная взаимосвязь между выраженностью ожирения, измеренному по ИМТ, и уровнем ТГ ( $r = 0,27$ ;  $p = 0,034$ ) и ЛПОНП ( $r = 0,31$ ;  $p = 0,01$ ).

**Выводы:** у всех пациентов с МС имеются нарушения липидного обмена. Наличие абдоминального ожирения и инсулинорезистентности у больных МС приводит к более выраженной гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии и значимому увеличению ЛПОНП в сравнении с пациентами без ожирения.

### ХАРАКТЕРИСТИКА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

*О.М.Драпкина, О.Н.Корнеева*

*Московская Медицинская Академия им И.М. Сеченова,  
Клиника протеевтики внутренних болезней, Москва*

**Цель:** выявить особенности артериальной гипертензии (АГ) и нарушений сердечного ритма при метаболическом синдроме (МС) по данным суточного мониторирования АД и ЭКГ.

**Материал и методы:** в исследование были включены 60 пациентов МС (IDF, 2005) от 21 до 65 лет (36 мужчин, 24 женщины).  $OT_{\text{жен}} = 108,8 \pm 10,1$  см,  $OT_{\text{муж}} = 113,9 \pm 10,9$  см; ИМТ =  $33,4 \pm 4,9$  кг/м<sup>2</sup>.



У всех пациентов доказано наличие инсулинорезистентности по методу НОМА =  $5,82 \pm 3,64$ . Кроме того, 88,3% больных ( $n = 53$ ) МС имели АГ, длительность АГ составила от 0,5 года до 15 лет. Группу контроля составили 20 больных с АГ без абдоминального ожирения (АО). Всем больным проведено бифункциональное суточное мониторирование АД и ЭКГ («Астрокард» ЗАО «Медитек», Россия) по стандартной методике.

**Результаты:** выявлены определенные особенности АГ при МС: систолидиастолическая АГ днем; систолическая АГ ночью; повышение индексов гипертонической нагрузки (индекс времени) в дневные и ночные часы по САД и ДАД; повышение пульсового АД (ПАД) ( $p < 0,028$ ). Среди пациентов с АГ и МС преобладали нон-дипперы, в то время как в группе контроля преобладали дипперы,  $p = 0,0001$ . Недостаточное снижение АД ночью регистрировалось как у больных МС с АГ, так и у больных МС без АГ (58% пациентов с МС – нон-дипперы). Показатели вариабельности АД в группе МС с АГ и в группе контроля не превышали нормы, однако вариабельность С и ДАД днем в группе МС с АГ была выше, чем в группе контроля,  $p = 0,0001$ . Нарушения сердечного ритма выявлены у 23% ( $n = 14$ ) и характеризовались наличием синусовой тахикардии со средней ЧСС =  $93,3 \pm 2,4$  в мин у 15% ( $n = 9$ ); суправентрикулярных аритмий в виде наджелудочковой тахикардии у двоих пациентов и пароксизмов фибрилляции предсердий у одного больного. У двоих пациентов имелись желудочковые аритмии в виде экстрасистолии и пробежек желудочковой тахикардии. ЭКГ признаки ишемии миокарда были выявлены у двоих больных с МС.

**Выводы:** Особенности АГ у больных МС определяются патогенетическими связями ИР и АГ и обусловлены наличием систолидиастолического характера АГ днем; систолической АГ ночью с повышением индексов гипертонической нагрузки днем и ночью, пульсового АД; нарушением суточного профиля АД с недостаточным снижением АД ночью не только у больных МС с АГ, но и у больных МС без АГ. Данные СМАД подтверждают высокий риск сердечно-сосудистых осложнений у больных МС с АГ в сравнении с лицами с АГ без АО.

### СУЩЕСТВУЮТ ЛИ ГЕНДЕРНЫЕ И ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТОЛОГИИ СОСУДОВ И ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ?

*Л.И. Кательницкая, Л.А. Хаишева*

*Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону*

**Цель:** изучить гендерные и возрастные особенности нарушений жесткости и эластичности сосудистой стенки, а также показателей гемостаза путем определения содержания фактора Виллебранда в крови у пациентов с артериальной гипертонией (АГ).

**Материал и методы:** обследованы 99 пациентов с АГ (средний возраст  $63,7 \pm 6,39$  года): до 60 лет (I группа) – 43 человек (18 мужчин и 25 женщин), старше 60 лет (II группа) – 56 человек (27 мужчин и 29 женщин). Группы были сопоставимы между собой по уровню АД, факторам риска, поражению органов-мишеней. Определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) осуществлялось методом объемной сфигмографии. Плазменный фактор Виллебранда (ФВ) определяли методом непрямого твердофазного иммуноферментного анализа.

**Результаты:** уровень ФВ у всех обследованных пациентов был повышен и в среднем составил  $129,1 \pm 3,4\%$ . ФВ в I группе был достоверно меньше, чем среди пациентов II группы ( $122,1 \pm 2,3$  и  $137,2 \pm 3,1\%$ , соответственно;  $p < 0,05$ ). Причем у пациентов старше 60 лет значения ФВ не имели половых различий, а среди больных моложе 60 лет мы отметили достоверно более низкие величины ФВ у женщин по сравнению с мужчинами ( $111,4 \pm 1,9$  и  $135,4 \pm 2,1\%$ ;  $p < 0,05$ ). Среди мужчин СРПВ по сосудам эластического типа (Сэ) повышена в обеих возрастных группах, при этом у лиц старше 60 лет Сэ достоверно выше, чем у мужчин моложе 60 лет ( $12,03 \pm 0,32$  и  $10,23 \pm 0,52$  м/с, соответственно). У женщин I группы наблюдались нормальные значения СРПВ Сэ ( $8,23 \pm 0,39$  м/с), причем Сэ у женщин достоверно ниже, чем у мужчин той же возрастной группы. С возрастом у женщин происходит достоверное повышение Сэ ( $11,48 \pm 0,72$  м/с). Нами получена корреляционная связь средней силы  $r = 0,5$ ;  $p < 0,05$  между ФВ и СРПВ среди пациентов старше 60 лет, у пациентов моложе 60 лет данной закономерности не выявлено.

**Выводы:** у пациентов с артериальной гипертонией отмечается повышение ФВ в крови, которое с возрастом увеличивается, одновременно с увеличением прожитых лет у пациента наблюдаются прогрессия нарушений СРПВ по сосудам эластического типа. Женщины до 60 лет, в отличие от мужчин, не имеют косвенных признаков повреждения сосудистой стенки. Степень повышения ФВ коррелирует с распространенностью поражения сосудистой стенки.



## ПРИВЕРЖЕННОСТЬ БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ К КРАТКОСРОЧНОЙ И ДЛИТЕЛЬНОЙ ДИЕТЕ: ВЛИЯНИЕ НА ПОКАЗАТЕЛИ АБДОМИНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ

*О.Н. Корнеева, О.М. Дряпкина*

*Московская медицинская академия им И.М. Сеченова;*

*Клиника пропедевтики внутренних болезней, Москва*

**Цель:** изучить приверженность больных с метаболическим синдромом к краткосрочной и длительной диете и ее влияние на показатели абдоминального ожирения.

**Материал и методы:** в исследование были включены 60 пациентов с метаболическим синдромом (МС) (IDF, 2005), из них 36 мужчин и 24 женщины в возрасте от 21 до 65 лет. Окружность талии (ОТ)<sub>жен</sub> составила  $108,8 \pm 10,1$  см, ОТ<sub>муж</sub> –  $113,9 \pm 10,9$  см; ИМТ –  $33,4 \pm 4,9$  кг/м<sup>2</sup>; инсулинорезистентность (ИР) по методу НОМА =  $5,82 \pm 3,64$ . Пациенты в течение 3 нед придерживались гипокалорийной диеты в условиях стационара, в дальнейшем диета соблюдалась ими самостоятельно 6 мес.

**Результаты:** за период пребывания в клинике на фоне 3-недельной диеты у больных МС (и у мужчин, и у женщин) статистически значимо снизились значения ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ ( $p < 0,0003$ ). Причем у мужчин показатели абдоминального ожирения (АО) ( $\Delta$  ОТ<sub>муж</sub> =  $4,38 \pm 1,7$  см,  $\Delta$ ОТ/ОБ<sub>муж</sub> =  $0,03 \pm 0,01$ ) снизились значительно в сравнении с женщинами ( $\Delta$  ОТ<sub>жен</sub> =  $3,7 \pm 2,0$  см,  $\Delta$ ОТ/ОБ<sub>жен</sub> =  $0,027 \pm 0,01$ ). В целом у больных МС более значимое снижение АО отмечалось при краткосрочной диете в клинике в сравнении с данными через 6 мес. У женщин через 6 мес прослеживается тенденция к снижению ОТ и соотношения ОТ/ОБ. У мужчин такой тенденции не отмечается и даже выявлено статистически значимое увеличение ОТ через 6 мес в сравнении с ОТ при выписке из клиники ( $p = 0,02$ ).

**Выводы:** более статистически значимое снижение АО у больных МС отмечается при 3-недельной краткосрочной диете в сравнении с данными через 6 мес, что связано с недостаточным соблюдением больными с МС длительной диеты. Данная закономерность характерна в большей степени для мужчин, чем для женщин. Выявлены определенные половые различия в степени снижения выраженности АО: при краткосрочной диете ОТ и ОТ/ОБ значительно снижается у мужчин, через 6 мес из-за меньшей приверженности мужчин к длительному соблюдению диеты значимое снижение АО характерно для женщин.

## ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

*А.Д. Куимов, Н.Г. Ложкина, Т.В. Ермаченко, Н.П. Казина*

*Новосибирский государственный медицинский университет;*

*Городская клиническая больница №1, Новосибирск*

Известно, что проявления ИБС у мужчин и женщин имеют некоторые отличия. Протективная роль эстрогенов приводит к более позднему дебюту болезни у женщин, обычно в постменопаузу. Однако, у женщин чаще, чем у мужчин, встречаются АГ, СД, дислипидемии. Меньший размер коронарных сосудов, их более извитой характер, склонность к кровотечениям вызывают определенные трудности при инвазивных вмешательствах у лиц женского пола.

**Цель:** сравнить эффективность чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у больных с острым коронарным синдромом в зависимости от пола.

**Материал и методы:** нами проанализировано 250 случаев ЧКВ у пациентов ГКБ № 1 г. Новосибирска в 2006–2007 гг. (171 мужчина, 79 женщин). Средний возраст пациентов – 56,8 лет (55,9 лет – у мужчин, 60,5 лет – у женщин). Клиническая характеристика: АГ имела у 136 мужчин (80%), 79 женщин (100%), СД – у 43 мужчин (25%), 26 женщин (35%), заболевания периферических артерий – у 17 (8%) мужчин, 3 женщин (4%), дислипидемия – у 97 (57%) мужчин и у 66 (83%) женщин, курение – у 119 (70%) мужчин, ОИМ – 85 (49%) мужчин, 19 (25%) женщин, ОКС без элевации сегмента ST – у 86 (51%) мужчин, 60 (75%) женщин.

**Результаты:** при проведении ЧКВ у 8 пациентов хирургически значимых стенозов не было выявлено. У остальных больных – следующее поражение сосудов: в 120 случаях однососудистые поражения: у 89 (52%) мужчин и 31 (39%) женщины, двухсосудистые – в 92 – у 74 (43%) мужчины и 18 (23%) женщин), трехсосудистое – у 38 (22%) мужчин и 20 (25%) женщин.

Ангиографический успех вмешательства был у большинства пациентов: 245 человек. Рецидив стенокардии через 6 месяцев отмечен у 15 пациентов. В 93% наблюдалось улучшение качества жизни, исчезновение стенокардии. Осложнения: гематома бедра (4 мужчин – 2,3%, 4 женщин – 5,1%), ОИМ во время процедуры (Q-негативный) – у 5 (3%) мужчин. Летальный исход – у 3 человек (2 мужчин и 1 женщина), все с осложненным Q-позитивным инфарктом миокарда (TIMI risk score 35,5%).

**Выводы:** полученные данные свидетельствуют о том, что у лиц женского пола чаще чем у мужчин, встречаются многососудистые поражения коронарного русла и чаще возникали осложнения в виде гематомы бедра. Предрасполагающими факторами осложнений являются более старший возраст у женщин с КБС, большая частота АГ, СД и дислипидемии. Склонность к кровотечениям у женщин, вероятно, связана с повышенной извилистостью и ломкостью сосудов, большим количеством жировой клетчатки, в частности, в паховой области в сравнении с мужчинами. Для улучшения результатов ЧКВ у женщин рекомендуются применение интродьюсеров меньшего диаметра, более тщательный анализ гемостаза, иной режим введения антикоагулянтов, лучший контроль АД и метаболического профиля по сравнению с лицами мужского пола.

### ЗНАЧЕНИЕ ВНУТРИПЛАЦЕНТАРНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

*Ж.К. Курмангали*

*Национальный научный центр материнства и детства, г. Астана*

Внедрение цветовой ультразвуковой доплерометрии в акушерскую практику позволяет изучать состояние маточно-плодово-плацентарного кровообращения на уровне внутриплацентарного звена кровотока.

Известно, что ведущим патогенетическим механизмом развития преэклампсии является нарушение кровообращения в системе мать-плацента-плод, фактор снижения поступления кислорода и питательных веществ к плоду.

**Цель:** изучение состояния внутриплацентарного кровотока у беременных с преэклампсией.

**Материал и методы:** обследованы 20 беременных с различной степенью тяжести преэклампсии (основная группа) и 20 соматически здоровых женщин с неосложненным течением беременности и родов (контрольная группа).

С помощью ультразвукового диагностического прибора «Toshiba SSA-350A» (Япония) проводилось доплерометрическое исследование кровотока в маточных, спиральных, пупочных артериях, грудном отделе нисходящей части аорты плода, в средне-мозговой артерии, а также ультразвуковая фето- и плацентометрия. Оценивался спектр кривых скоростей кровотока (КСК) с вычислением качественных показателей периферической сосудистой резистентности (ПСР) в сроки 10–40 недель беременности.

**Результаты:** при сравнительном анализе результатов доплерометрических исследований в основной группе во всех случаях были диагностированы изменения спектра КСК за счет снижения диастолического компонента кровотока, достоверное повышение показателей ПСР в спиральных артериях матки с 10–12 недель, которое сохранялось на протяжении всей беременности.

Нарушение кровотока в маточных артериях отмечалось в 70 %, плодово-плацентарных сосудах в 10% наблюдениях. Сочетанное нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения выявлено в 20 % случаях.

Преэклампсия легкой и тяжелой степени тяжести наблюдалась в равном числе в 30 %, средней степени в 40 % случаев. Угроза прерывания беременности диагностирована у большинства (60 %) пациенток, хроническая гипоксия и задержка внутриутробного развития плода отмечались в 1/3 наблюдений.

**Заключение:** результаты проведенных исследований у беременных с преэклампсией позволили установить первичное звено нарушения гемодинамики в системе мать-плацента-плод на уровне внутриплацентарного звена кровотока, т.е. в спиральных артериях матки. Согласно современным представлениям, повышение резистентности спиральных артерий, обусловлено нарушением гестационной перестройки стенки этих сосудов при инвазии цитотрофобласта в стенки спиральных артерий.

Таким образом, изменение гемодинамических параметров в системе маточно-плодово-плацентарного кровообращения создает неблагоприятный фон для развития осложнений не только для матери, но и для плода.

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА У ЖЕНЩИН***Н.А.Новикова, Г.Е.Гендлин, Г.И.Сторожак**Российский государственный медицинский университет, Москва*

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) на сегодняшний день является одной из самых распространенных причин смертности и инвалидизации населения как в нашей стране, так и за рубежом. Нами было проведено ретроспективное исследование для изучения гендерных различий отдаленных результатов перенесенного ОИМ и проведенного тромболизиса, а также предикторов благоприятного прогноза. В исследование вошли 217 пациентов с ОИМ (170 мужчин и 47 женщин), поступивших в клинику больницы НО МФ МСЧ № 1 АМО ЗИЛА с 1992 по 2002 г. Тромболизис стрептокиназой был проведен 105 из них (88 мужчинам и 17 женщинам). Средний возраст мужчин составил  $56,5 \pm 26,5$  лет, женщин –  $66,3 \pm 22,7$  лет ( $p < 0,001$ ), причем старше 60 лет были более половины всех больных. Диагноз переднего ИМ был поставлен 134 больным, нижний ИМ был диагностирован у 83. Методом телефонного обзвона была выяснена судьба всех пациентов. Полностью известна судьба 213 больных, судьбу еще четырех человек удалось проследить до последних двух лет исследуемого срока. Известно, что к концу исследуемого срока от сердечно-сосудистых причин умерли 75 пациентов, из них 18 – в стационаре при первичном поступлении, 6 человек, умерших от злокачественных новообразований, были включены в статистическое исследование как дожившие до даты своей смерти. Монофакторный статистический анализ показал, что кумулятивная выживаемость после перенесенного ОИМ высоко статистически значимо ниже у женщин ( $PLR = 0,03$ ;  $P_{GW} = 0,008$ ). Однако при сравнительном анализе половозрастного состава пациентов оказалось, что возраст женщин в общей группе был значимо выше возраста мужчин ( $P = 0,001$ ). Поэтому из анализа было выведено соответствующее количество мужчин молодого и среднего возраста для получения групп близкого возраста, при этом количество и возраст женщин не изменились, а статистическая разница в возрасте мужчин и женщин исчезла. При монофакторном анализе кумулятивной выживаемости после перенесенного ОИМ в группе мужчин и женщин близкого возраста шестилетняя выживаемость женщин оставалась ниже, после 6-летнего периода наблюдений выживаемость мужчин и женщин сравнялась ( $P_{GW} = 0,023$ ). Эти данные говорят о том, что выживаемость женщин после ИМ ниже, чем у мужчин, независимо от возраста. Сравнительный анализ эхокардиографических (ЭхоКГ) показателей у мужчин и женщин выявил, что у мужчин статистически значимо выше, чем у женщин, конечно-диастолический объем левого желудочка (КДОлж), тогда как значения размера левого предсердия (ЛП) и фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) не различались. Кривые выживаемости Каплана-Мейера в общей группе больных в зависимости от ФВ расходились заметно, но недостоверно. Шанс пациентов дожить до определенного срока без смертельных сердечно-сосудистых событий или/и без нефатального повторного ИМ оценивался нами по суммарному показателю «кумулятивная выживаемость + свобода от повторного ИМ». Оказалось, что в группе пациентов близкого возраста эта возможность была достоверно выше у мужчин, но только в течение первого года после ИМ, после чего шансы мужчин и женщин сравнялись ( $P_{GW} = 0,05$ ). Кроме того, при проведении многогруппового монофакторного анализа было выяснено, что показатель «кумулятивная выживаемость + свобода от повторного ИМ» высоко достоверно зависит от возраста больных, не различаясь в зависимости от наличия артериальной гипертензии и сахарного диабета. Высокая ФВ (> 45%) близко к достоверному улучшала прогноз в отношении показателя «кумулятивная выживаемость + свобода от повторного ИМ». Однако локализация ИМ статистически значимо влияла на данный показатель только в группе женщин. Регрессионный анализ выживаемости больных по Коксу ( $p < 0,001$ ) показал, что на первом месте по значимости и достоверности в общей группе стоит локализация ИМ, на втором – пол пациентов, тогда как влияние возраста и проведения тромболизиса лишь близко к достоверному. Таким образом, нами показано более тяжелое течение инфаркта миокарда у лиц женского пола по сравнению с мужским, что должно учитываться при медицинской и социальной реабилитации женщин, перенесших инфаркт миокарда.

**ВЛИЯНИЕ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ АМЛОДИПИНА И ФЕЛОДИПИНА НА СОСТОЯНИЕ ВОДНОГО БАЛАНСА У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ***М.В.Новикова, Н.Л.Проурзина**Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова,**Городская клиническая больница № 59, Москва*

**Цель:** сравнить влияние дигидропиридиновых антагонистов кальция амлодипина и фелодипина на объем и распределение жидкости в организме женщин с артериальной гипертонией.

**Материал и методы:** у 40 женщин с артериальной гипертонией (средний возраст  $62 \pm 9$  лет) было проведено исследование водных секторов методом биоимпедансного анализа (БИА) на анализаторе ABC-01 (Медасс, Россия) до и через 10–14 дней после назначения дигидропиридиновых антагонистов кальция. Больные были распределены на две группы лечения: фелодипином (Фелодип, IVAX, Чешская Республика), средняя доза 5,76 мг и амлодипином (Тенокс, KRKA), средняя доза – 5,78 мг. Оценены объемы общей воды организма, внутриклеточной, внеклеточной и интерстициальной жидкостей.

Статистическая обработка проведена с использованием программы SPSS 12.0. Сравнение показателей, представленных в виде медианы (25,75 процентиля), проводилось с использованием критерия Манна-Уитни. Динамику показателей в ходе лечения оценивали с помощью критерия Вилкоксона.

**Результаты:** группы обследованных не отличались между собой по возрасту, уровню АД, длительности заболевания гипертонией. В связи с исходным достоверным различием по массе тела между группами показатели рассчитывались с коррекцией на массу тела.

Назначенное лечение приводило к достоверному одинаково выраженному снижению артериального давления в обеих группах (на 11,7% в группе фелодипина и на 11,4% в группе амлодипина), достоверных различий между группами не было.

Исходно по объемам водных секторов группы достоверно не отличались. Объем общей воды в группе фелодипина составил 39,1(35,5; 43,2)% к массе тела; внеклеточной жидкости – 12,0 (10,0; 13,3)%, внутриклеточной – 26,8(24,7; 29,7)% и интерстициальной жидкости – 6,9(5,9; 8,0)% к массе тела. В группе амлодипина объемы водных секторов составили 40,3(35,7; 43,8); 12,3(10,6; 14,1); 28,2(24,8; 30,0) и 6,8(5,7; 8,0)% к массе тела, соответственно. На фоне лечения в группе получавших фелодипин достоверного изменения объема жидкости по секторам не произошло. При приеме амлодипина отмечено достоверное увеличение объема общей воды на 1,40(–0,19; 2,16)% от массы тела ( $p = 0,03$ ), внеклеточной – на 0,48(0,1; 0,74)% ( $p = 0,013$ ) и интерстициальной жидкости – на 0,31(0,01; 0,55)% от массы тела ( $p = 0,011$ ).

Объем внутриклеточной жидкости достоверно не изменялся в обеих группах.

**Заключение:** отеки, которые являются частым нежелательным явлением при применении антагонистов кальция, обусловлены в основном накоплением жидкости в интерстициальном пространстве и внеклеточной области. Накопление жидкости в меньшей степени происходит при использовании фелодипина, чем амлодипина.

## АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ В КВАРТЕТЕ КОМПОНЕНТОВ МЕНОПАУЗАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЧЕСКАГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН И ЕЕ СВЯЗЬ С ДИСФУНКЦИЕЙ ЭНДОТЕЛИЯ

*Г.Б. Сеидова, В.И. Дорофеев*

*Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования*

**Цель:** изучить возможные связи развития артериальной гипертензии как компонента метаболического синдрома с дисфункцией эндотелия у женщин, страдающих ИБС и без ИБС в пре- и постменопаузе.

**Материал и методы:** исследованы 198 женщин в пре- и постменопаузе, страдающих ИБС, и 83 женщины аналогичного возраста без ИБС. Всем женщинам в процессе исследования измерялось АД по методу Н.С.Короткова в соответствии с рекомендациями JNC–6. Вазорегулирующая функция эндотелия изучалась с помощью ультразвука в режиме триплексного сканирования с использованием пробы с реактивной гиперемией по методу, предложенному D.Celermajer с соавт. (1993). В плазме крови определялось содержание в % Фактора Виллебранда.

**Результаты:** в группе женщин с ИБС у 126 (64%) была артериальная гипертензия, из них у 47 (24%) в пре- и 79 (40%) в постменопаузе, у женщин без ИБС артериальная гипертензия была у 23 (28%), из них у 6 (7%) в пре- и у 17 (21%) в постменопаузе. Диаметр лучевой артерии при пробе с реактивной гиперемией у женщин с ИБС составил  $4,29 \pm 0,1$  мм, скоростные показатели кровотока  $0,56 \pm 0,05$  м/сек, Фактор Виллебранда, %  $177,45 \pm 10,91$ ; у женщин без ИБС соответственно  $4,55 \pm 0,09$  мм ( $p < 0,05$ ) и  $0,69 \pm 0,05$  м/сек ( $p < 0,05$ ), фактор Виллебранда, %  $128,15 \pm 10,8$  ( $p < 0,01$ ), где отмечено достоверное их различие.

**Заключение:** полученные данные позволяют предположить, что у больных ИБС женщин отмечается более высокая распространенность артериальной гипертензии, которая в сочетании с другими компонентами метаболического синдрома обуславливает развитие дисфункции эндотелия по сравнению с женщинами без ИБС, у которых реже встречается артериальная гипертензия и показатели функционального состояния эндотелия находятся в пределах нормы.



## ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

*С.А. Смакотина, О.А. Трубникова, О.Л. Барбараи  
Кемеровская государственная медицинская академия*

**Цель:** анализ показателей когнитивных функций у мужчин и женщин с гипертонической болезнью молодого и среднего возраста.

**Материал и методы:** для исключения влияния уровня образования на когнитивные функции были отобраны пациенты только с высшим образованием. Больные были разделены на 2 группы: 1) мужчины – 53% ( $n = 21$ ); 2) женщины – 47% ( $n = 19$ ). Средний возраст женщин составил  $46,6 \pm 5,3$ , мужчин  $45,6 \pm 6,6$ ; длительность анамнеза гипертонической болезни у женщин –  $1,38 \pm 0,52$ , у мужчин –  $1,56 \pm 0,53$  лет. Всем пациентам проводили суточное мониторирование АД (СМАД) монитором Vplab («Петр Телегин»). Для оценки когнитивных функций использовали программное обеспечение психофизиологического комплекса Status PF. Оценивали память, внимание, мышление, нейродинамику. Статистическую обработку материала проводили при помощи программы Statistica. Достоверность различий средних значений показателей оценивали с помощью U критерия.

**Результаты:** при сравнении показателей памяти, внимания и мышления достоверных различий по полу не выявлено. При проведении корреляционного анализа у женщин увеличение показателей среднего систолического давления ночью ( $r = -0,6$ ;  $p = 0,01$ ) и диастолического артериального давления ночью ( $r = -0,73$ ;  $p = 0,01$ ) ассоциировалось со снижением показателей механической памяти. У мужчин наблюдались такие же взаимосвязи, но степень корреляции была ниже. При оценке мышления у женщин несколько выше показатели по тестам «выделение существенных признаков» ( $10,5 \pm 0,8$  и  $8,6 \pm 1,0$  баллов, соответственно), индуктивного и абстрактного мышления, а у мужчин несколько больше количество баллов по составлению простых аналогий ( $22,0 \pm 1,4$  и  $24,0 \pm 0,9$ , соответственно). У женщин достоверно больше время минимальной и средней экспозиции простой зрительно-моторной реакции ( $p = 0,03$  и  $p = 0,001$ , соответственно), средней экспозиции сложной зрительно-моторной реакции ( $p = 0,0023$ ). У мужчин выявлено, что повышение variability пульсового АД увеличивало количество совершаемых ошибок левой рукой при проведении теста сложной зрительно-моторной реакции ( $r = +0,65$ ;  $p = 0,02$ ).

**Заключение:** при анализе гендерных особенностей когнитивных функций выявлены различия между мужчинами и женщинами по показателям нейродинамики. У мужчин быстрее время анализа и переработки информации, выше темп сложной сенсомоторной деятельности. Межполушарные отличия проявляются при восприятии, обработке и анализе информации. У мужчин больше развито пространственное восприятие, за функцию которого ответственно правое полушарие. Это, вероятно, объясняет более быструю реакцию на стимул, более быстрый анализ и переработку информации, меньшее количество совершаемых ошибок по тестам нейродинамики.

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И ХРОНИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО СЕРДЦА У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН – ЖИТЕЛЕЙ КРАЙНОГО СЕВЕРА

*А.В. Струтынский, А.И. Сивцева, С.В. Шахурдина  
Российский государственный медицинский университет, Москва*

**Цель:** изучить распространенность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и хронического легочного сердца (ХЛС) у мужчин и женщин – городских и сельских жителей центральной зоны Республики Саха (Якутия).

**Материал и методы:** проведено клиническое и скрининговое инструментальное исследование 1 514 человек, проживающих в г. Якутске, и 1 549 человек – в селе Аппаны Намского района Республики Саха (Якутия). Средний возраст составил, соответственно,  $52,7 \pm 3,4$  и  $48,3 \pm 2,5$  лет. Отличий по половому признаку между группами не было (39,8% мужчин и 60,2% женщин). Анализировались результаты анкетирования (ЕССC, 1987), клинического обследования и оценки основных показателей ФВД (ОФВ1 и индекс Тиффно), определенных с помощью портативного цифрового спирометра «Минитест» (в сельской местности) или спирографа Spirosift SP-5000 Fukuda Denchi (Япония) – у городских жителей.



**Результаты:** было показано, что распространенность ХОБЛ у городских (13,2%) и особенно сельских жителей Крайнего Севера (19,1%) существенно превышает аналогичные показатели у жителей Европейской части РФ (4,7–8,1%). У городских жителей ХОБЛ достоверно чаще встречалась у мужчин (16,0%), чем у женщин (11,4%), тогда как у жителей села заболеваемость ХОБЛ была одинаковой у мужчин (18,5%) и у женщин (19,5%). Причем у сельских жителей в 1,5–2,0 раза чаще встречается тяжелое и крайне тяжелое течение ХОБЛ III–IV стадии и декомпенсированное ХЛС.

Одной из главных причин высокой заболеваемости ХОБЛ и ХЛС является значительная распространенность табакокурения среди городских (36,7%) и особенно сельских жителей Якутии (54,7%). У женщин в возрасте до 60 лет частота табакокурения (14–23%) существенно ниже, чем у мужчин (37%), однако в старшей возрастной группе резко увеличивается – (до 31% у городских жителей и до 41% у жителей села, что ассоциируется с двукратным увеличением заболеваемости ХОБЛ среди мужчин и трехкратным увеличением – среди женщин).

**Выводы:** распространенность ХОБЛ и ХЛС у женщин, проживающих в сельских районах Республики Саха (Якутия), не отличается от аналогичного показателя у мужчин и более чем в 2 раза превышает заболеваемость жителей Европейской части РФ. Основными факторами повышенного риска заболеваемости ХОБЛ и ХЛС у женщин является табакокурение, возраст старше 60 лет, а также проживание в сельской местности.

### ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

*Е.В.Тавлуева, А.А.Азаров, О.А.Васильева, О.Л.Барбараиш*

*Научно-проблемная лаборатория реконструктивной хирургии сердца и сосудов с клиникой СО РАМН, Кемерово; Кемеровский кардиологический диспансер*

В подавляющем большинстве российских и зарубежных исследований, посвященных изучению различных аспектов острого инфаркта миокарда (ОИМ), было отмечено, что у женщин ОИМ развивается реже и обычно позже, чем у мужчин. Например, в когортном исследовании Resources Used in Acute Coronary Syndrome and Delays in Treatment Study женщины, принимавшие участие в исследовании, были достоверно старше (средний возраст – 68,6 и 60,1 года, соответственно). Одно из самых крупных исследований десятилетия ISIS-3 (The Third International Study of Infarct Survival Collaborative Group), включавшее около 36 тысяч больных ИМ, выявило худший прогноз у женщин при этом заболевании. Однако после проведенной стратификации по возрасту относительный риск летального исхода, составлявший для женщин 1,73, уменьшился до 1,2, а затем, после учета некоторых клинических характеристик – до 1,14, что статистически не отличалось от показателей смертности у мужчин. Таким образом, на сегодняшний день существуют разноречивые мнения о прогностической роли пола больного ОИМ в отношении влияния на показатель внутрибольничной смертности, его краткосрочные и отдаленные результаты и о возможной роли имеющих сопутствующих у женщин заболеваний.

**Материал и методы:** в исследование методом сплошной выборки вошли 160 мужчин и 75 женщин, госпитализированных в клинику по поводу ОИМ с подъемом сегмента ST с января по июнь 2008 г. Средний возраст составил  $58 \pm 11,04$  лет для мужчин и  $67,6 \pm 9,7$  лет для женщин ( $p < 0,05$ ). Для сравнения средних величин количество пациентов мужского и женского пола было уменьшено до 93 и 70, соответственно, таким образом, чтобы средний возраст изучаемых групп достоверно не различался: он составил  $64,9 \pm 7,2$  лет для мужчин и  $66,5 \pm 8,8$  лет для женщин ( $p > 0,05$ ).

Всем больным в день поступления проводили сбор анамнеза, объективный осмотр, оценку клинического состояния. ОИМ диагностировали на основании рекомендаций экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) 2007 г. Для оценки признаков недостаточности кровообращения (НК) при ОИМ применяли классификацию Killip.

Запись электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях проводили на многоканальном аппарате «Шиллер». Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) осуществляли сразу при поступлении в клинику на аппарате Aloka.

Показания для проведения экстренного чрескожного эндоваскулярного вмешательства определялись согласно рекомендациям ВНОК по лечению больных острым коронарным синдромом (ОКС) 2007 г. У больных ОКС с подъемом сегмента ST до 12 часов от начала клинических проявлений коронарография (КГ) проводилась при поступлении в клинику на аппарате Inova; по показаниям выполнялась чрескожная коронарная ангиопластика (ЧКА) или ЧКА с имплантацией стента без лекарственного покрытия. Статис-

тическую обработку материала осуществляли с использованием программного пакета статистики Statistica 6.0 (Statsoft, USA) и Excel 7.0 (Microsoft).

**Результаты:** При анализе различий в частоте выявления основных факторов сердечно-сосудистого риска (ФР) и особенностей анамнеза выяснилось, что у женщин достоверно чаще выявляются сахарный диабет 2 типа (СД) и артериальная гипертензия (АГ) как в общей группе, так и в группах усредненных по возрасту. Частота СД в общей группе у мужчин составила 10%, у женщин – 36% ( $p < 0,05$ ), в усредненных по возрасту группах – 10,8 и 38,6%, соответственно ( $p < 0,05$ ). Частота АГ в общей группе у мужчин составила 78%, у женщин – 94,7% ( $p < 0,05$ ), в усредненных по возрасту группах – 83,9 и 95,7%, соответственно ( $p < 0,05$ ). Курение достоверно чаще встречалось у мужчин, чем у женщин: 60 и 8%, соответственно ( $p < 0,05$ ). Это различие сохранялось и после уравнивания обследованных пациентов по возрасту: курящие мужчины составили 64,5%, а женщины – всего 8,6% ( $p < 0,05$ ). Следующим важным ФР развития и прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС) является избыточная масса тела. Индекс Кетле у женщин составил  $29,16 \pm 5,7$  кг/м<sup>2</sup>, у мужчин –  $27,5 \pm 4,4$  кг/м<sup>2</sup>;  $p < 0,05$  (в усредненных по возрасту группах –  $29,8 \pm 4,6$  и  $26,9 \pm 4,1$  кг/м<sup>2</sup>, соответственно;  $p < 0,05$ ).

В настоящем исследовании у пациентов разного пола в остром периоде ИМ с подъемом сегмента ST тяжесть состояния не различалась. Степень сердечной недостаточности по Killip II–IV была одинаковой у мужчин и женщин как в общих группах, где составила 16 и 28%, соответственно ( $p > 0,05$ ), так и усредненных по возрасту группах, где составила 20,4 и 30%, соответственно ( $p > 0,05$ ), хотя у женщин имела место тенденция к более тяжелому классу Killip. Исходная фракция выброса (ФВ) на момент поступления в стационар также не имела достоверных различий у пациентов разного пола. ФВ у женщин составила  $49,1 \pm 10,7\%$ , у мужчин –  $48,9 \pm 9,8\%$ ;  $p < 0,05$  (в усредненных по возрасту группах –  $49,3 \pm 10,4$  и  $47,5 \pm 9,1\%$ , соответственно;  $p < 0,05$ ).

Нами была оценена полнота проведения лечебных процедур у пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST. Экстренная КГ была проведена у 44,4% женщин и 60,6% мужчин ( $p > 0,05$ ) (в усредненных по возрасту группах – 57 и 47,4%, соответственно;  $p > 0,05$ ). Ряд пациентов велись консервативно: 34% женщин и 25,3% мужчин ( $p > 0,05$ ), однако в усредненных по возрасту группах – 35,7 и 20,4%, соответственно, – женщин оказалось достоверно больше ( $p < 0,05$ ).

**Выводы:** несмотря на одинаковую тяжесть клинического состояния мужчин и женщин с ОКС при поступлении в клинику, женщины достоверно чаще лечатся консервативно, даже если находятся в одной возрастной группе с мужчинами. Причина данного явления требует уточнения. Возможно, менее агрессивная тактика ведения женщин с ОКС определяется с большей частотой выявления ФР и сопутствующей патологии.

## ОСОБЕННОСТИ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА В ЖЕНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА

*Н.А.Тростянецкая, Н.С.Третьякова, Е.Г.Быкова, С.А.Болдуева  
Санкт-Петербургская Государственная медицинская академия им. И.И.Мечникова*

По данным эпидемиологических исследований смертность от острого инфаркта миокарда (ОИМ) в России у женщин и мужчин остается высокой, причем у молодых женщин прогноз заболевания достаточно серьезен.

Актуальность проблемы определила цель исследования, заключающуюся в оценке особенностей ОИМ в женской популяции в зависимости от возраста.

**Материал и методы:** проведен ретроспективный анализ историй болезни 193 женщин, находившихся в специализированном кардиологическом отделении с подтвержденным диагнозом ОИМ с 2004г по 2006г. Все пациентки были разделены на 4 возрастные группы: до 44 лет, 45–59 лет, 60–74 лет, и старше 75 лет.

**Результаты:** женщины в возрасте до 44 лет составили 2,1%, в возрасте 45–59 лет – 29%, в возрасте 60–74 лет – 58%, в возрасте старше 75 лет – 10,9%.

У женщин 45–59 лет Q-ОИМ развивался в 21%, в возрасте 60–74 лет – 32%. В старшей возрастной группе (старше 74 лет) доля Q-ИМ составила 8,2%.

Известно, что нижние инфаркты миокарда имеют более благоприятный прогноз, чем передние. Частота передних и нижних инфарктов миокарда различалась в возрастных группах. ОИМ передней стенки ЛЖ у женщин в возрасте до 44 лет развивался в 75%, в возрасте 45–59 лет – в 59%, в возрасте 60–74 лет – в 60%, в возрасте старше 75 лет – в 33% случаев. ОИМ нижней стенки ЛЖ развивался у женщин в возрасте 44 лет в 25%, в возрасте 45–59 лет – в 37%, в возрасте 60–74 лет – в 36,6%, в возрасте старше 75 лет – в 62% случаев.

**Заключение:** у молодых женщин чаще встречался ОИМ передней локализации, что может в определенной степени объяснить неблагоприятный прогноз заболевания у данной категории пациенток.

### ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОЭКОНОМИКИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ В РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

*Л.А.Хаишева, С.В.Шлык, Т.В.Быковская, Л.Ю.Самохина, А.С.Линник  
Ростовский государственный медицинский университет*

**Цель:** провести сравнительный анализ стоимости и эффективности наиболее распространенных схем лечения артериальной гипертензии (АГ) в Ростовской области с учетом гендерных различий.

**Материал и методы:** проведен анализ «стоимость – эффективность» 3-месячного лечения 78 больных, преимущественно трудоспособного возраста (84%), средний возраст –  $42,3 \pm 5,7$  года. Пациенты в зависимости от стадии АГ были разделены на группы: 1 группа, 38 больных с АГ I ст. (17 мужчин и 21 женщина), 2 группа – 40 человек (16 мужчин и 24 женщины), имевших II ст. АГ. В качестве антигипертензивного препарата первой линии после 2-недельного отмывочного периода все пациенты получали иАПФ (эналаприл), через 2 недели при не достижении целевого АД добавлялся диуретик (гипотиазид), еще через 2 недели при не достижении целевого АД добавлялся антагонист кальция (амлодипин). Фармакоэкономический анализ проводился методом «стоимость – эффективность».

**Результаты:** к 12-й неделе терапии целевое давление было достигнуто у всех пациентов. На монотерапии находились 8 пациентов (21%) из 1-й группы, причем 6 из них были мужчины (35,3% в доле мужчин с I ст. АГ), на комбинированной терапии (иАПФ и диуретик) удалось достигнуть целевых значений АД остальным пациентам 1-й группы и лишь 12 человекам из 2-й группы (6 мужчин и 6 женщин), на терапии тремя препаратами удалось достичь целевых значений АД всем пациентам. Необходимо отметить что за три месяца наблюдения пациенты посещали только кардиолога, для участия в исследовании, никто из них не был госпитализирован и не вызывал скорую помощь. При расчете стоимости лечения учитывали цену медикаментозных препаратов, затраты на посещение врачей, вызовы скорой помощи. Средняя стоимость 4-недельного курса лечения: иАПФ – 312,43 руб; диуретики – 122,98 руб; антагониста кальция – 480,54 руб.

**Выводы:** в нашем исследовании, с использованием дженерических препаратов, оптимальные комбинации были следующие: иАПФ + диуретик, иАПФ + диуретик + антагонист кальция, что, в прочем, ничуть не противоречит данным доказательной медицины. Мужчины, имеющие АГ I ст. чаще достигают целевых значений АД на монотерапии иАПФ, чем женщины с такой же патологией, вероятно, у женщин в качестве препарата первой линии должен быть выбран другой класс антигипертензивных препаратов. Трехмесячная терапия пациента с I ст. АГ составляет в среднем  $1\,438,3 \pm 25,7$  руб, а пациентов со II ст. АГ составила в среднем  $2\,865,7 \pm 45,8$  руб, что достоверно дороже. Однако адекватно проводимая терапия позволяет сэкономить средства, связанные с осложненным течением АГ.

### КОНЦЕНТРАЦИЯ ЛЕПТИНА ПЛАЗМЫ КРОВИ У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

*Е.А.Чубенко, О.Д.Беляева, О.А.Беркович, О.О.Большакова,  
В.В.Угольников, Е.А.Чернецова, А.Е.Гаранина, Е.И.Баранова  
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова Росздрава*

**Цель:** оценить уровень лептина – адипоцитокина, синтезируемого жировой тканью, в плазме крови и сопоставить его с уровнем артериального давления у женщин с абдоминальным ожирением, а также сравнить эти показатели с группой пациентов с избыточной массой тела и пациентов мужского пола.

**Материал и методы:** обследованы 102 женщины в возрасте 40–59 лет, средний возраст – 52,9 года (из них 44 имели избыточную массу тела – ИМТ  $27,8 \pm 0,2$  кг/м<sup>2</sup>, а 58 женщин – ожирение I–II ст. – ИМТ  $35,6 \pm 0,7$  кг/м<sup>2</sup>), средний возраст –  $45,1 \pm 0,8$  лет. Обследованы 42 мужчины в возрасте 43–58 лет, средний возраст – 50,3 года (19 – с избыточной массой тела – ИМТ  $27,9 \pm 0,4$  кг/м<sup>2</sup>, а 23 – с ожирением – ИМТ  $34,9 \pm 1,3$  кг/м<sup>2</sup>), средний возраст –  $46,0 \pm 1,5$  лет. Офисное артериальное давление (АД) оценивалось по методу Н.С.Короткова ртутным сфигмоманометром. Уровень лептина плазмы крови оценивался иммуноферментным методом.

**Результаты:** Обследованные мужчины и женщины не различались по индексу массы тела (ИМТ) ( $31,9 \pm 0,5$  и  $31,8 \pm 1,0$  кг/м<sup>2</sup>, соответственно, ( $p > 0,5$ ). Окружность талии (ОТ) у женщин составляла  $97,5 \pm 1,2$  см,

у мужчин –  $111,4 \pm 2,4$  см ( $p = 0,0001$ ). Офисное АД у женщин было  $156,3 \pm 2,0/94,4 \pm 1,3$  мм рт. ст., у мужчин –  $153,0 \pm 4,0/90,4 \pm 2,0$  мм рт. ст. ( $p > 0,5$ ). Уровень лептина плазмы крови у женщин был выше, чем у мужчин –  $50,6 \pm 2,2$  и  $20,4 \pm 2$  нг/мл, соответственно ( $p < 0,0001$ ). У пациентов с ожирением уровень лептина зависел от пола обследованных и был значительно выше у женщин, чем величина этого показателя у мужчин –  $62,0 \pm 3,3$  и  $24,5 \pm 3,7$  нг/мл, соответственно ( $p < 0,01$ ). У пациентов с избыточной массой тела уровень лептина у мужчин и женщин достоверно не отличался –  $38,2 \pm 2,7$  и  $14,1 \pm 1,2$  нг/мл, соответственно ( $p = 0,06$ ), хотя выявлена тенденция к более высоким значениям лептина плазмы крови у женщин. Уровень лептина плазмы крови у женщин с ОТ  $\geq 88$  см составил  $53,5 \pm 2,7$  нг/мл и был выше, чем у женщин с ОТ  $< 88$  см –  $35,1 \pm 2,9$  нг/мл ( $p = 0,003$ ). Уровень лептина плазмы крови у мужчин с ОТ  $\geq 102$  см или с ОТ  $< 102$  см не различался –  $22,0 \pm 3,0$  и  $15,3 \pm 2,9$  нг/мл, соответственно ( $p > 0,05$ ). У женщин выявлена значимая корреляционная связь между уровнем систолического АД и уровнем лептина плазмы крови ( $r = 0,309$ ;  $p < 0,05$ ). Корреляционная связь между уровнем диастолического АД и уровнем лептина плазмы крови у женщин отсутствовала ( $r = 0,214$ ;  $p > 0,05$ ). У мужчин корреляционных связей между уровнем диастолического АД, а также систолического АД и уровнем лептина плазмы крови не выявлено.

**Заключение:** уровень лептина в плазме крови у больных с избыточной массой тела и абдоминальным ожирением зависел от пола пациентов и был выше у женщин. Установлена прямая корреляционная связь между уровнем систолического АД и уровнем лептина у женщин с ожирением и избыточной массой тела. У мужчин с избыточной массой тела и ожирением зависимость между АД и уровнем лептина в плазме крови отсутствовала.

## ОСОБЕННОСТИ ПУРИНОВОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

*С.В.Шлык, Е.В.Хоролец, Л.А.Хаишева*

*Ростовский государственный медицинский университет Росздрава, Ростов-на-Дону*

**Цель:** изучить гендерные особенности пуринового обмена у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ), осложненным сердечной недостаточностью (СН).

**Материал и методы:** в исследование были включены 39 мужчин и 32 женщины с ОИМ при наличии патологического зубца Q с СН (Killip I–III), контрольную группу составили здоровые добровольцы. Средний возраст сопоставим в группах мужчин ( $52,3 \pm 2,4$ ;  $62,8 \pm 2,9$ ;  $73,4 \pm 1,6$  лет) и женщин ( $54,2 \pm 1,6$ ;  $64,5 \pm 3,5$ ;  $72,6 \pm 2,9$  лет,  $p > 0,05$ ;  $p > 0,05$ ;  $p > 0,05$ ), соответственно Killip I–III. Всем пациентам в первые 24 часа поступления проводилось исследование активности ферментов пуринового обмена (ксантинооксидазы, 5-нуклеотидаза, аденозиндезаминазы), общей антиоксидантной активности.

**Результаты:** при анализе данных пациентов с ОИМ и здоровых добровольцев установлено достоверное увеличение активности аденозиндезаминазы, ксантинооксидазы, пурин-5'-нуклеотидазы как в группах мужчин, так и среди женщин Killip I–III по сравнению с контрольной группой. При сравнении групп мужчин и женщин с Killip I–III выявлено достоверное увеличение в группах женщин ( $35,84 \pm 1,76$ ;  $44,04 \pm 2,27$ ;  $66,25 \pm 1,94$  нмоль/мин/л) активности ксантинооксидазы (по сравнению с мужчинами  $35,89 \pm 2,43$ ,  $42,19 \pm 1,09$ ,  $58,07 \pm 4,74$  нмоль/мин/л, соответственно  $p < 0,05$ ;  $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$ ) и активности пурин-5'-нуклеотидазы в группах Killip II и III ( $7,53 \pm 0,42$  и  $8,26 \pm 0,23$ ;  $p < 0,05$ ;  $9,56 \pm 0,24$  и  $10,81 \pm 0,22$ ;  $p < 0,05$ , соответственно). При изучении активности аденозиндезаминазы выявлены гендерные особенности: достоверно выше активность данного фермента в группах мужчин Killip I–III ( $7,05 \pm 0,59$  и  $5,34 \pm 0,35$ ,  $p < 0,05$ ;  $6,82 \pm 0,16$  и  $5,94 \pm 0,31$ ;  $p < 0,05$ ;  $8,07 \pm 0,57$  и  $5,67 \pm 0,8$ ;  $p < 0,05$ , соответственно) по сравнению с женщинами. Активность ксантинооксидазы имеет обратную корреляцию с общей антиоксидантной активностью в группах мужчин ( $r = -0,317$ ;  $p = 0,05$ ), женщин ( $r = -0,49$ ;  $p < 0,05$ ) и общей группы ( $r = -0,38$ ;  $p = 0,001$ ); а также прямую корреляцию с активностью пурин-5'-нуклеотидазой в группах мужчин ( $r = 0,414$ ;  $p < 0,05$ ), женщин ( $r = 0,399$ ;  $p < 0,05$ ) и общей группы ( $r = 0,413$ ;  $p = 0,0001$ ). Выявлено, что активность пурин-5'-нуклеотидазы имеет обратную корреляцию с общей антиоксидантной активностью в группах мужчин ( $r = -0,361$ ,  $p < 0,05$ ), женщин ( $r = -0,556$ ;  $p = 0,001$ ), мужчины и женщины ( $r = -0,309$ ;  $p < 0,05$ ).

**Выводы:** в первые сутки поступления мужчин и женщин с ОИМ Killip I–III выявлено достоверное увеличение активности ферментов пуринового обмена (аденозиндезаминазы, ксантинооксидазы, пурин-5'-нуклеотидазы) по сравнению со здоровыми. При прогрессировании сердечной недостаточности у женщин достоверно выше активность ксантинооксидазы в группах Killip I–III и активность пурин-5'-нуклеотидазы Killip II–III, по сравнению с мужчинами. Выявлены прямая корреляция между активностью ксантиноокси-



дазы и пури-5'-нуклеотидазы и обратная корреляция между общей антиоксидантной активностью и пури-5'-нуклеотидазы; между пури-5'-нуклеотидазы и ксантинооксидазы.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ ТАРКА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН ПО ДАННЫМ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

*Т.В. Шокина*

*Московская Медицинская академия им. И.М. Сеченова*

*Городская клиническая больница №59, Москва*

**Цель:** оценить эффективность терапии препаратом Тарка у мужчин и женщин с артериальной гипертонией.

**Материал и методы:** у 60 больных (20 мужчин, средний возраст – 51 (39; 62) – медиана (25,75 перцентиль) лет и 40 женщин средний возраст 58 (51; 60) лет с гипертонической болезнью 1–2 ст. повышения артериального давления (АД), не получавших регулярной антигипертензивной терапии, оценена эффективность 6 месячной терапии препаратом Тарка (верапамил СР + трандолаприл). Оценка эффективности проводилась по данным измерения офисного АД и суточного мониторирования АД (СМАД). Статистическая обработка проведена с использованием программы SPSS12,0. Сравнение показателей, представленных в виде медианы (25,75 перцентили), проводилась с использованием критерия Манна-Уитни. Динамику показателей в ходе лечения оценивали с помощью критерия Вилкоксона.

**Результаты:** исходно группы мужчин и женщин не различались между собой по основным демографическим и клиническим характеристикам и величине АД. Так, по данным офисных измерений у мужчин АД составило в среднем по группе: систолическое АД (САД) –  $148 \pm 8,78$ , диастолическое АД (ДАД) –  $87 \pm 8,92$  мм рт. ст., у женщин САД –  $148 \pm 12,89$ , ДАД –  $89 \pm 9,02$  мм рт. ст. По данным СМАД, у мужчин среднесуточное АД составило 138(131; 145)/82(76; 90) мм рт. ст., среднедневное – 143(136; 148)/87(83; 92) и средненочное – 130 (115; 139)/72 (66; 83) мм рт. ст., у женщин, соответственно – 142(132; 152)/82(76; 92), 145(140; 157)/82(76; 92) и 129(118; 145)/72(68; 83) мм рт. ст.

Через 3 месяца выявлено достоверное снижение АД, выраженное в одинаковой степени у мужчин и женщин. Через 6 месяцев у мужчин снижение среднесуточного САД составило 9,5% (4,3; 12,9), ДАД – 8,7% (6,3; 15,1), среднедневного САД – 10,8% (5,5; 14,2), ДАД – 9,8% (8,3; 16,2), ночного САД – 8,8% (1,5; 12,5), ДАД – 10,1 % (2,4; 12,8). У женщин снижение среднесуточного САД составило 11,0% (7,4; 18,0), ДАД – 14,0% (6,7; 19,1), среднедневного САД – 13,4% (8,4; 18,8), ДАД – 12,8% (7,8; 19,9), средненочного САД – 9,3% (3,5; 17,3), ДАД – 10,8% (2,9; 21,0).

Анализ показал, что уровень снижения АД, достигнутый к 3 месяцу, у мужчин сохранялся и к 6 месяцу терапии. У женщин же наблюдалось достоверное увеличение степени снижения САД к 6 месяцу по сравнению с 3 месяцем.

При проведении регрессионного анализа показано, что женский пол достоверно связан с большим снижением среднедневного САД и эта связь сохраняется при учете возраста и исходных значений среднесуточного САД ( $p = 0,036$ ).

**Заключение:** таким образом, препарат Тарка оказывает выраженный гипотензивный эффект как у мужчин, так и у женщин, страдающих гипертонической болезнью. Однако у женщин при длительной терапии отмечается дальнейшее снижение среднесуточного САД.