

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 соблюде-
нием законодательства
в сфере массовых ком-
муникаций 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

Журнал входит в Пере-
чень ведущих научных
журналов и изданий
ВАК, в которых должны
быть опубликованы ос-
новные результаты дис-
сертаций на соискание
ученой степени доктора
и кандидата наук.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
М.Г. ГЛЕЗЕР, д.м.н., проф.

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
Ф.Т. Агеев, д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
Ю.Б. Белоусов, член-корреспондент РАМН, проф.
В.Ю. Богачев, д.м.н., проф.
Т.Г. Вознесенская, д.м.н., проф.
И.И. Дедов, академик РАМН, проф.
Т.Ю. Демидова, д.м.н., проф.
О.А. Кисляк, д.м.н., проф.
С.С. Родионова, д.м.н., проф.
Р.И. Стрюк, д.м.н., проф.
З.А. Суслина, академик РАМН, проф.
А.Л. Тихомиров, д.м.н., проф.
О.Н. Ткачева, д.м.н., проф.
Е.В. Уварова, д.м.н., проф.
О.В. Шарапова, д.м.н., проф.
С.А. Шальнова, д.м.н., проф.
М.В. Шестакова, д.м.н., проф.
И.Е. Чазова, д.м.н., проф.

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

DEPUTY EDITOR
F.T. Ageev, PhD, prof.

EDITORIAL BOARD
Yu.B. Belousov, RAMS corresponding member, prof.
V.Yu. Bogachev, PhD, prof.
T.G. Voznesenskaya, PhD, prof.
I.I. Dedov, RAMS academician, prof.
T.Yu. Demidova, PhD, prof.
O.A. Kislyak, PhD, prof.
S.S. Rodionova, PhD, prof.
R.I. Stryuk, PhD, prof.
Z.A. Suslina, RAMS academician, prof.
A.L. Tikhomirov, PhD, prof.
O.N. Tkacheva, PhD, prof.
E.V. Uvarova, PhD, prof.
O.V. Sharapova, PhD, prof.
S.A. Shal'nova, PhD, prof.
M.V. Shestakova, PhD, prof.
I.E. Chazova, PhD, prof.

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

Электрокардиографические признаки гипертрофии левого желудочка у женщин с артериальной гипертензией. Результаты исследования АФИНА..... 5

М.Г.Глезер, Р.Т.Сайгитов

Самочувствие, активность, настроение — компоненты качества жизни у мужчин и женщин с артериальной гипертензией. Результаты исследования БОЛЕРО..... 16

М.М.Петрова, В.В.Петрова

Течение и исходы беременности у женщин с артериальной гипертензией..... 25

Е.С.Атрощенко, Н.Г.Кадочкина, С.П.Соловей

Факторы сердечно-сосудистого риска у женщин и мужчин с сахарным диабетом 2-го типа, госпитализированных в стационар..... 29

Ш.Н.Исламова

Клинико-лабораторная характеристика женщин с различными формами гиперандрогении..... 35

Е.А.Лигостаева

Клиническая картина, активность заболевания и качество жизни у детей и подростков разного пола с ювенильным ревматоидным артритом..... 42

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Е.А.Чубенко, О.Д.Беляева, О.А.Беркович, Е.И.Баранова

Значение лептина в формировании метаболического синдрома..... 45

Р.Т.Сайгитов, М.Г.Глезер

Пентоксифиллин в лечении ишемической болезни сердца и потенциал его применения у женщин: фокус на микроциркуляцию..... 61

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

Т.В.Кирсанова, Н.В.Латышева, О.Н.Ткачева

Острые нарушения мозгового кровообращения у женщин: предпосылки для выделения церебро-ренального синдрома и методы терапевтического воздействия..... 70

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

А.В.Серегин, Л.А.Синякова, З.А.Довлатов, Т.А.Матвеевская

Недержание мочи: возможности консервативной терапии..... 74

СОДЕРЖАНИЕ

ORIGINAL ARTICLES

M.G. Glezer, R.T. Saygitov, N.L. Prourzina

Electrocardiographic signs of left ventricle hypertrophy in women with arterial hypertension. Results of AFINA study.....5

M.G. Glezer, R.T. Saygitov

Self-feeling, activity and mood are components of quality of life in men and women with arterial hypertension. Results of BOLERO study..... 16

M.M. Petrova, V.V. Petrova

Course and outcomes of pregnancy in women with arterial hypertension..... 25

Ye.S. Atroshchenko, N.K. Kadochkina, S.P. Solovey

Factors of cardiovascular risk in women and men with diabetes mellitus type 2 during hospital stay..... 29

S.N. Islamova

Clinical and laboratory characteristics of women with different types of hyperandrogenism..... 35

Ye.A. Ligostayeva

Clinical course, activity of disease and quality of life in children and adolescents with juvenile rheumatoid arthritis..... 42

REVIEWS

Ye.A. Chubenko, O.D. Belyayeva, O.A. Berkovitch, Ye.I. Baranova

Meaning of leptine in forming of metabolic syndrome..... 45

R.T. Saygitov, M.G. Glezer

Pentoxiphylline in treatment of coronary heart disease and a potential of its use in women: focus on microcirculation..... 61

OPINION FOR THEME

T.V. Kirsanova, N.V. Latysheva, O.N. Tkachyova

Acute ischemic attacks in women: preconditions for separation of cerebro-renal syndrome and therapeutic methods..... 70

DOCTOR'S GUIDE

A.V. Seryogin, L.A. Sinyakova, Z.A. Dovlatov, T.A. Matveyevskaya

Urinary incontinence: opportunities of conservative treatment..... 74

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.

Результаты исследования АФИНА

Электрокардиографическое (ЭКГ) исследование – наиболее распространенный метод диагностики гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ). В статье представлены результаты расшифровки ЭКГ женщин с артериальной гипертензией (АГ; $n = 843$), включенных в исследование АФИНА. Хотя бы 1 из 19 изученных ЭКГ критериев ГЛЖ был обнаружен у 320 (38%) больных, при этом чаще всего (в 48% случаев) положительным был только один ЭКГ признак гипертрофии. Пациентки с ГЛЖ были старше женщин без ЭКГ признаков гипертрофии на 1,6 года (95% ДИ 0,2–2,9; $p = 0,025$), имели большую окружность талии – разница средних составила 2,3 см (95% ДИ 0,3–4,2; $p = 0,022$), чаще страдали от стенокардии напряжения – отношение шансов (ОШ) 1,5 (1,0–2,1; $p = 0,046$) и чаще указывали на перенесенный инфаркт миокарда – ОШ 3,1 (1,4–6,5; $p = 0,004$). Сопоставление врачебных заключений о наличии ГЛЖ и выводов расшифровки ЭКГ, выполненной в настоящем исследовании ($n = 730$), показало, что положительное врачебное заключение о наличии ГЛЖ при отсутствии ЭКГ подтверждения имелось в 256 (35%) случаях, положительное ЭКГ заключение (положительный хотя бы 1 из 19 критериев) при отсутствии аналогичного врачебного заключения – у 69 (10%) женщин. Согласованная оценка о наличии ГЛЖ была получена в 212 (29%), о ее отсутствии – в 193 (26%) случаях. В статье представлены результаты анализа возможных причинdiscordантности при определении ГЛЖ у больных АГ.

Ключевые слова: женщины, артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, ЭКГ.

Electrocardiographic (ECG) study is most wide-spread method of diagnostics of left ventricle hypertrophy (LVH). The article presents results of ECG analysis of women with arterial hypertension (AH) – participants of AFINA study ($n = 843$). At least one of 19 studied ECG-criteria was detected in 320 women (38%), and the most frequent positive criteria (in 48% of patients) was one ECG sign of LVH. Patients with LVH were older than women without ECG signs (the difference is 1.6 year, 95% CI 0.2–2.9; $p = 0.025$), they had greater waist circumference, higher rate of coronary heart disease – OR 1.5 (1.0–2.1; $p = 0.046$), and frequently had myocardium infarction – OR 3.1 (1.4–6.5; $p = 0.004$). Comparison of physician conclusions on LVH presence and the results of ECG analysis performed in present study ($n = 730$), showed that there was 256 (35%) positive physician conclusion on LVH with lack of ECG-approval, 69 (10%) had positive ECG criteria (according to at least 1 of 19 criteria) without physician confirmation. Concerted opinion on LVH was shown in 212 (29%) of cases, and on LVH absence – in 193 (26%) of cases. The article presents results of analysis of possible causes of discordance in LVH diagnostics in patients with AH.

Key words: women, arterial hypertension, left ventricle hypertrophy, ECG.

М.Г.Глезер^{1,2},
Р.Т.Сайгитов¹,
Н.Л.Проурзина¹

¹ Городская клиническая больница № 59, Москва;

² Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова



для
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Сайгитов Руслан
Темирсултанович,
д.м.н., врач-кардиолог
клинико-экспериментальной
лаборатории
ГКБ № 59 Департамента
здравоохранения
г. Москвы

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

Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) – клиничко-морфологический синдром, развивающийся вследствие продолжительной объемной и/или прессорной перегрузки ЛЖ и проявляющийся увеличением его массы. Необходимость выявления ГЛЖ подчеркнута в современных рекомендациях по ведению больных артериальной гипертензией (АГ) [1], что обусловлено ассоциацией этого состояния с высоким риском смерти и жизнеугрожающих сердечно-сосудистых осложнений [2–5].

Считается, что относительно точным и вместе с тем доступным методом диагностики ГЛЖ является эхокардиография (ЭхоКГ). По данным систематического обзора D.Pewsneg и соавт., в учреждениях поликлинического типа ГЛЖ на основании ЭхоКГ критериев диагностируется у каждого третьего, а в специализированных стационарах – у двух третей больных АГ [6]. Однако этот метод имеет некоторые ограничения, к которым следует отнести высокую вариабельность результатов измерения массы миокарда (до 13–18%) [7–9], большое количество ЭхоКГ критериев, используемых для диагностики ГЛЖ (~20) [10], трудности получения качественных ЭхоКГ изображений у лиц пожилого и старческого возраста [11], относительно высокая стоимость проведения исследования [12].

Наиболее распространенным методом диагностики ГЛЖ по-прежнему остается ЭКГ. Среди больных АГ по данным ЭКГ исследования ГЛЖ встре-

чается не менее чем в 15% случаев [13]. Тем не менее показатели распространенности ГЛЖ в значительной мере зависят от используемых в отдельных исследованиях критериев гипертрофии [6]. Следует отметить, что чувствительность широко используемых ЭКГ критериев ГЛЖ (индексы Соколова–Лайона, Губнера, Ромхильта–Эстес, корнельский индекс, корнельское произведение) по отношению к случаям, выявленным с помощью ЭхоКГ, невысока и составляет от 11 до 21%, специфичность – от 89 до 99% [6]. Несмотря на это, наличие ЭКГ признаков ГЛЖ имеет самостоятельное прогностическое значение и указывает на высокий риск смерти независимо от результатов ЭхоКГ исследования [8, 14, 15].

Данные о частоте ГЛЖ в российской популяции больных АГ сильно разнятся. Так, по итогам обследования репрезентативной выборки лиц < 65 лет ГЛЖ была выявлена у 19% больных АГ, причем в группе мужчин этот показатель был вдвое выше, чем в группе женщин [16]. По другим данным (учитывалось заключение врачей), ГЛЖ отмечается у 60–70% больных АГ, обращающихся на прием в амбулаторное учреждение [17, 18]. По данным эпидемиологического мониторинга случаев АГ, гипертрофия миокарда была отмечена у 41% российских больных, одинаково часто у мужчин и женщин [19]. Анализируя частоту ГЛЖ в отдельных российских исследованиях, необходимо учитывать, что ее часто определяли на основании 2–3 ЭКГ критериев. Вместе с тем к настоящему времени описано более 30 ЭКГ признаков ГЛЖ [20]. Следовательно, определение информативности наиболее часто цитируемых в литературе ЭКГ критериев ГЛЖ представляет несомненный интерес.

Целью настоящего исследования, выполненного в рамках эпидемиологической программы АФИНА, явилось изучение частоты ГЛЖ среди женщин с АГ, обращающихся на прием к врачу поликлиники по любому поводу.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Протокол исследования АФИНА подробно описан ранее [18]. Коротко, в эпидемиологическое, многоцентровое, проспективное исследование включали женщин с АГ, последовательно обратившихся в поликлинику за медицинской помощью по любому поводу. В исследовании приняли участие 293 врача амбулаторного звена в 56 городах Российской Федерации, из них ЭКГ представили в индивидуальной регистрационной карте больного 114 (39%) врачей.

В соответствии с протоколом исследования при наличии высокого АД ($\geq 140/90$ или $\geq 130/80$ мм рт.

ст. у больных сахарным диабетом) врачу для достижения его целевого уровня предлагалось на первом визите добавить к терапии женщин с АГ индапамид ретард (Арифон ретард, Лаборатории Сервье, Франция). При наличии условий, препятствующих такому изменению терапии, а также у больных с исходно адекватным контролем АД врач определял тактику антигипертензивного лечения женщин самостоятельно. У больных, не достигших целевого уровня АД на любом этапе исследования, к терапии по выбору лечащего врача можно было добавить любой антигипертензивный препарат (из группы блокаторов кальциевых каналов – БКК, ингибиторов АПФ – ИАПФ, β -адреноблокаторов – БАБ, блокаторов рецептора ангиотензина II – АРА II). Диуретик в дополнение к уже проводимой терапии можно было назначить женщинам, не включенным в группу Арифона ретард.

При включении в исследование и через 90 дней лечения у всех больных (через 30 дней у женщин, включенных в группу Арифона ретард) измерялось офисное АД и число сердечных сокращений (ЧСС), исходно – окружность талии, рост и масса тела, рассчитывался индекс массы тела (ИМТ). Определяли содержание в крови холестерина, глюкозы натощак, креатинина, калия и мочевой кислоты.

Качество ЭКГ оценивалось по 5-балльной шкале, в соответствии с которой в 5 баллов оценивалась ЭКГ отличного качества, в 1 балл – низкого качества. Для определения ГЛЖ были использованы критерии, основанные на регистрации как вольтажных характеристик зубцов ЭКГ, так и реполяризационных изменений желудочкового комплекса (депрессии сегмента ST и/или инверсии зубца T; всего 19 критериев; *табл. 1*) [20]. Воспроизводимость результатов расшифровки ЭКГ не анализировалась.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы SPSS 12.0 (SPSS Inc., США). Количественные показатели представлены в виде среднего арифметического значения \pm стандартное отклонение, при оценке разницы средних в сравниваемых группах – \pm стандартная ошибка. Гипотеза о равенстве средних проверялась с помощью дисперсионного анализа (тест ANOVA), при попарном сравнении использовался критерий Бонферрони. При изучении изменения количественных показателей в ходе исследования для проверки гипотез использовался *t*-критерий Стьюдента для зависимых выборок. В некоторых случаях величину изменения количественного признака корректировали с учетом других показателей. Коррекция проводилась с помощью одномер-

Таблица 1

Частота ГЛЖ, установленной на основании анализа ЭКГ у женщин с АГ

№	Автор [20]	ЭКГ критерии	Пороговое значение	Частота, абс. (%)	Атрибутивное значение, %*
1	D.H.Holt	R V ₆ /R V ₅	> 1,0	140 (16,6)	43,8
2	P.Casale	S V ₃ + R aVL	> 20 мм	121 (14,4)	37,8
3	T.Lewis	(RI – SI) + (SIII – RIII)	> 16 мм	112 (13,3)	35,0
4	T.J.Molloy	(R aVL + S V ₃) x QRS	> 2436 мм/с	95 (11,3)	29,7
5	M.Murphy	S V _{1,2} + R V _{5,6}	> 35 мм	57 (6,8)	17,8
6	M.Sokolow	R aVL	> 11 мм	41 (4,9)	12,8
7	M.Sokolow	S V ₁ + R V ₅	> 35 мм	34 (4,0)	10,6
8	R.S.Gubner	R I + S III	> 25 мм	31 (3,7)	9,7
9	R.S.Gubner	R I	> 15 мм	30 (3,6)	9,4
10	D.W.Romhilt	(R или S в любом стандартном отведении > 20 мм или S V ₁₋₂ > 30 мм или R V ₅₋₆ > 30 мм) + гипертрофия левого предсердия + дискордантное смещение сегмента ST и зубца T в V ₆ + отклонение ЭОС влево < 30 + ширина QRS > 0,09 с	≥ 4 баллов	26 (3,1)	8,1
11	J.McPhie	R в любом грудном отведении	> 26 мм	21 (2,5)	6,6
12	D.W.Romhilt	(R + S) в любом стандартном отведении	> 19 мм	15 (1,8)	4,7
13	R.P.Grant	(R + S) в любом грудном отведении	> 35 мм	13 (1,5)	4,1
14	F.N.Wilson	R V ₆	> 25 мм	7 (0,8)	2,2
15	D.W.Romhilt	S V ₂ + R V _{5,6}	> 45 мм	6 (0,7)	1,9
16	L.Wolff	S V ₂ + R V _{4,5}	> 45 мм	6 (0,7)	1,9
17	F.N.Wilson	S V ₁	> 23 мм	3 (0,4)	0,9
18	A.Mazzoleni	S V ₂	> 25 мм	3 (0,4)	0,9
19	F.N.Wilson	R V ₅	> 33 мм	1 (0,1)	0,3

Примечание. ЭОС – электрическая ось сердца.

* Частота определения ЭКГ признака в группе больных с ГЛЖ, установленной при наличии хотя бы одного из 19 ЭКГ признаков гипертрофии миокарда.

ной общей линейной модели (General Linear Model). Дискретные величины представлены в виде частот (число наблюдений к общему числу обследованных в %). Для сравнения дискретных величин использован критерий Пирсона χ^2 . Изменение дискретных признаков в ходе исследования анализировалось с помощью критерия МакНимара. Связь отдельных (независимых) признаков с вероятностью клинического события изучалась с помощью одно- или многофакторной бинарной логистической регрессии, результаты представлены как отношение шансов (ОШ) и соответствующий 95% доверительный интервал (ДИ). Связь независимых признаков с количественной (зависимой) переменной анализировали с помощью линейного регрессионного анализа. Поиск независимых факторов, ассоциированных с клиническим событием или величиной количест-

венного признака, осуществлялся методом пошагового исключения. Атрибутивное значение независимых переменных определяли по значению величины χ^2 (Wald), многофакторной модели, объединяющей независимые признаки – по величине «объясненной» регрессионным уравнением дисперсии (R^2 по Найджелкерку). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты расшифровки ЭКГ у женщин с АГ

ЭКГ имела в индивидуальной регистрационной карте 849 (30%) женщин, включенных в исследование АФИНА. Качество ЭКГ в среднем было оценено в $4,8 \pm 0,6$ баллов, в 5 баллов – 714 (84%) ЭКГ, в 1 балл – 5 (0,6%) ЭКГ.

Наличие ГЛЖ на основании хотя бы одного из 19 критериев (рассчитано для 843 женщин, в 6 случаях качество ЭКГ не позволяло судить о наличии изменений) было установлено у 38% больных (см. табл. 1). При этом чаще всего (в 48% случаев) положительным был только один из 19 критериев (рис. 1). Наличие двух и более критериев одновременно было обнаружено у 20% женщин; \geq трех – у 13; \geq четырех – у 7; \geq пяти – в 5% случаев. Многофакторный логистический анализ продемонстрировал, что наиболее полно наличие ГЛЖ (положительный хотя бы один из 19 критериев) объясняют 8 ЭКГ критериев (№ 1–5, 10–12; см. табл. 1). Кроме того, при проведении многофакторного линейного регрессионного анализа было установлено, что с числом ЭКГ признаков ГЛЖ были связаны амплитуда R в V₆ ($\beta = 0,34$) и aVL ($\beta = 0,26$), в I ($\beta = 0,16$) и III ($\beta = 0,11$) стандартных отведениях, а также амплитуда S – в V₁ ($\beta = 0,25$) и V₃ ($\beta = 0,27$), в I ($\beta = 0,11$) и III ($\beta = 0,27$) стандартных отведениях (во всех случаях $p < 0,05$; $R^2 = 65\%$).

Общая характеристика больных

Общая характеристика женщин в зависимости от наличия или отсутствия хотя бы одного ЭКГ признака ГЛЖ представлена в таблице 2. Пациентки с ГЛЖ были старше, имели большую окружность талии, более высокий 10-летний риск по шкале SCORE, более длительный анамнез АГ, более высокие максимальные уровни АД в анамнезе, а также привычного систолического АД, но не уровня АД, определенного при включении в исследование. Женщины с ГЛЖ чаще имели стенокардию напряжения и хроническую сердечную недостаточность (ХСН), в анамнезе – перенесенный инфаркт миокарда и инсульт. Многофакторный логистический анализ указанных характеристик показал, что женщины с ГЛЖ были старше на 1,6 лет (95% ДИ 0,2–2,9; $p = 0,025$), имели большую окружность талии – разница средних составила



Рисунок 1. Распределение больных по числу ЭКГ признаков ГЛЖ

2,3 см (95% ДИ 0,3–4,2; $p = 0,022$), чаще страдали от стенокардии напряжения – ОШ 1,5 (1,0–2,1; $p = 0,046$) и чаще отмечали перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе – ОШ 3,1 (1,4–6,5; $p = 0,004$). Однако атрибутивное значение этих переменных было невелико ($R^2 = 7\%$).

У женщин с ГЛЖ в регулярной терапии АГ и/или заболеваний сердца чаще использовали БАБ, БКК и антиагреганты (главным образом, аспирин; табл. 3). Однако при коррекции с учетом независимых факторов, ассоциированных с наличием ГЛЖ (возраст, окружность талии, стенокардия напряжения и инфаркт миокарда в анамнезе; выполнено с помощью бинарной логистической регрессии), было показано, что частота применения этих препаратов в группах сравнения не различалась.

Врачебная оценка наличия ГЛЖ

Врачи, участвовавшие в исследовании АФИНА, определили наличие ГЛЖ у 576 (69%) из 838 женщин (в пяти случаях в индивидуальной регистрационной карте отметки о наличии или отсутствии ГЛЖ не было). Метод определения ГЛЖ (ЭКГ и/или ЭхоКГ) был указан в 518 случаях. Соответственно, ГЛЖ по данным ЭКГ исследования была установлена врачами у 468 (90%) женщин, по данным ЭхоКГ – у 197 (38%) женщин. Только по ЭКГ – у 321 (62%), только ЭхоКГ – у 50 (10%), по ЭКГ + ЭхоКГ – в 147 (28%) случаях.

Сопоставление врачебных заключений, основанных на данных ЭКГ исследования (больные с ГЛЖ, установленной только на основании результатов ЭхоКГ исследования, не учитывались, $n = 50$) и выводов расшифровки ЭКГ, выполненной нами (всего – данные 730 больных), показало, что положительное врачебное заключение о наличии ГЛЖ при отсутствии ЭКГ подтверждения (полученного в настоящем исследовании) имелось в 256 (35%) случаях, положительное ЭКГ заключение (положительный хотя бы один из 19 критериев) при отсутствии аналогичного врачебного заключения – у 69 (10%) женщин. Согласованная оценка о наличии ГЛЖ была получена в 212 (29%) случаях, о ее отсутствии – в 193 (26%) случаях.

По данным многофакторного анализа с положительным врачебным заключением о наличии ГЛЖ при отсутствии ее признаков на ЭКГ, расшифрованной нами, были связаны (указаны в порядке значимости) уровень максимального систолического АД в анамнезе (Wald $\chi^2 = 24,726$), возраст ($\chi^2 = 6,404$), окружность талии ($\chi^2 = 4,002$), наличие сахарного диабета ($\chi^2 = 4,002$) и ХСН

($\chi^2 = 3,241$; $p = 0,072$). Атрибутивное значение этих переменных (R^2) было равно 21%.

Эффективность гипотензивной терапии

Из 843 женщин, имевших ЭКГ заключение о наличии или отсутствии ГЛЖ, 795 (94%) пациенток на момент включения в исследование имели высокое АД ($\geq 140/90$ или $\geq 130/80$ мм рт. ст. у больных сахарным диабетом). Из них 409 пациенток в течение трех последующих месяцев в дополнение к уже проводимой терапии получали Арифон ретард (основная группа). В отношении 386 пациенток с исходно высоким АД врачи планировали лечение на свое усмотрение (группа произвольной терапии). В результате исследования было отмечено, что степень снижения АД не зависела от наличия и количества ЭКГ признаков ГЛЖ (рис. 2, 3). Вместе

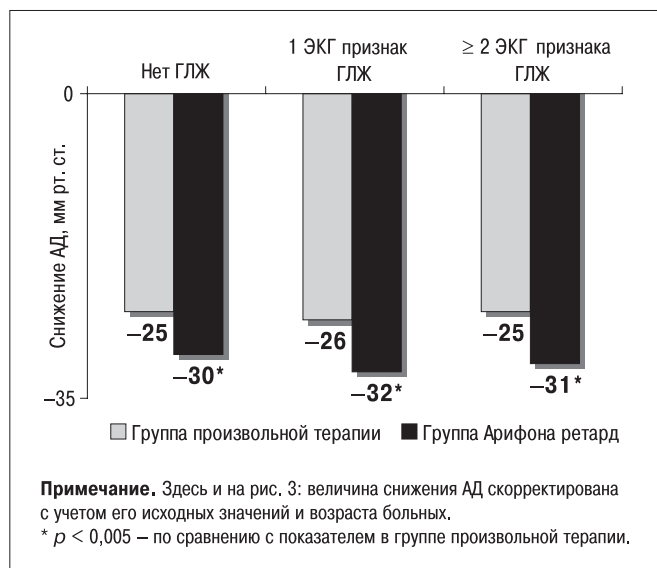


Рисунок 2. Снижение систолического АД в зависимости от наличия или отсутствия ГЛЖ

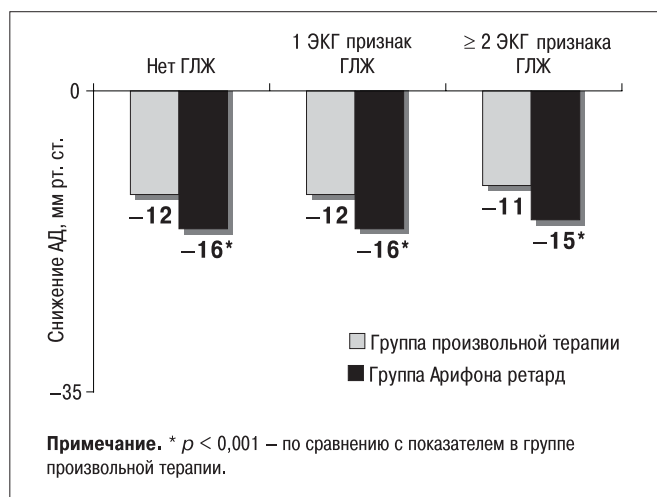


Рисунок 3. Снижение диастолического АД в зависимости от наличия или отсутствия ГЛЖ

Общая характеристика женщин с АГ в зависимости от наличия или отсутствия ЭКГ признаков ГЛЖ

Показатель	ГЛЖ (-), n = 523	ГЛЖ (+), n = 320	p
Возраст, лет	55 ± 10	58 ± 10	0,001
Эффективность лечения (врач), баллы*	5,4 ± 2,5	5,4 ± 2,3	0,880
Эффективность лечения (пациент), баллы*	53 ± 25	50 ± 25	0,134
Риск по шкале SCORE, %	1,4 (0,6; 3,6)	2,2 (0,9; 5,7)	0,001
В анамнезе			
Длительность АГ, годы	7 (3; 15)	10 (5; 16)	0,001
Систолическое АД макс., мм рт. ст.	182 ± 27	190 ± 28	0,001
Диастолическое АД макс., мм рт. ст.	105 ± 14	108 ± 16	0,003
Систолическое АД привычное, мм рт. ст.	133 ± 14	137 ± 15	0,001
Диастолическое АД привычное, мм рт. ст.	84 ± 8	85 ± 9	0,116
Стенокардия напряжения, абс. (%)	102 (20)	112 (35)	0,001
Инфаркт миокарда, абс. (%)	11 (2)	28 (9)	0,001
Инсульт, абс. (%)	8 (2)	13 (4)	0,039
ХСН, абс. (%)	120 (23)	110 (34)	0,001
Аритмия, абс. (%)	58 (11)	43 (13)	0,369
Сахарный диабет 1/2-го типов, абс. (%)	74 (14)	56 (18)	0,231
ХОБЛ, абс. (%)	25 (5)	12 (4)	0,592
Хронические болезни почек, абс. (%)	34 (7)	25 (8)	0,558
При включении в исследование			
Систолическое АД, мм рт. ст.	159 ± 18	161 ± 19	0,100
Диастолическое АД, мм рт. ст.	95 ± 11	95 ± 10	0,783
ЧСС, уд/мин	75 ± 9	76 ± 10	0,627
Окружность талии, см	92 ± 13	94 ± 14	0,01
ИМТ, кг/м ²	30,3 ± 5,2	30,4 ± 5,2	0,672
ИМТ ≥ 30 кг/м ² , абс. (%)	249 (48)	161 (51)	0,500
Холестерин, ммоль/л	5,7 ± 1,1	5,8 ± 1,1	0,213
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,3 ± 1,4	5,3 ± 1,3	0,518
Креатинин, мкмоль/л	80 (70; 93)	81 (72; 92)	0,657

Примечание. АД макс. – максимальное значение АД, отмеченное пациентом до включения в исследование; ХОБЛ – хронические обструктивные болезни легких.

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

Таблица 3

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

Препараты	ГЛЖ (-), абс. (%)	ГЛЖ (+), абс. (%)	p
ИАПФ	364 (70)	232 (73)	0,412
БАБ	177 (34)	141 (44)	0,004
БКК	91 (17)	85 (27)	0,002
АРА	26 (5)	22 (7)	0,315
Диуретики	197 (38)	126 (39)	0,673
Статины	69 (13)	50 (16)	0,378
Антиагреганты	131 (25)	115 (36)	0,001

Примечание. Диуретики – тиазидные/тиазидоподобные.

с тем снижение АД было большим в группе Арифона ретард. Так, при отсутствии ГЛЖ добавление Арифона ретард к терапии позволяло добиться дополнительного снижения систолического/диастолического АД на $5,1 \pm 1,0/3,3 \pm 0,6$ мм рт. ст., при наличии только одного из 19 ЭКГ критериев ГЛЖ – на $5,7 \pm 1,9/4,3 \pm 1,3$ мм рт. ст., два и более критериев одновременно – на $6,5 \pm 1,7/4,0 \pm 1,1$ мм рт. ст. соответственно (во всех случаях $p < 0,005$; величина снижения скорректирована с учетом исходных значений АД и возраста).

Прогностическое значение обнаружения ГЛЖ

Проведен анализ частоты возникновения неблагоприятных событий в течение трех месяцев в зави-

симости от наличия ГЛЖ на ЭКГ. За этот период по причине высокого АД или болезни сердца в службу «Скорая помощь» обратились 49 (5,8%) женщин из 842 имевших данные расшифровки ЭКГ, госпитализированы были 15 (1,8%) женщин. Из числа изученных ЭКГ признаков ГЛЖ более высокий риск обращения за экстренной медицинской помощью (вызов скорой помощи) был отмечен только при наличии положительного критерия Ромхильта–Эстес – ОШ составило 3,0 (95% ДИ 1,0–9,0; $p = 0,052$). Однако атрибутивное значение данного признака было минимальным ($R^2 = 1\%$). Более того, при коррекции с учетом параметров ЭКГ, используемых для вычисления этого критерия (см. табл. 1), прогностическое значение этого признака ГЛЖ полностью нивелировалось ($p = 0,215$). Было отмечено, что увеличение шансов обращения за медицинской помощью по экстренным показаниям было связано с обнаружением депрессии сегмента ST (как изолированной, так и в сочетании с инверсией Т) – ОШ составило 2,9 (95% ДИ 1,5–5,4). С риском госпитализации в течение трех месяцев исследования ни один из учтенных признаков ГЛЖ связан не был.

ОБСУЖДЕНИЕ

Высокая специфичность ЭКГ признаков ГЛЖ позволяет при их обнаружении уверенно определять наличие увеличенной массы миокарда. Согласно результатам настоящего исследования ЭКГ признаки ГЛЖ присутствуют почти у 40% женщин с АГ, обращающихся на прием к врачу поликлиники по любому поводу. Этот показатель соответствует данным российского эпидемиологического исследования, в

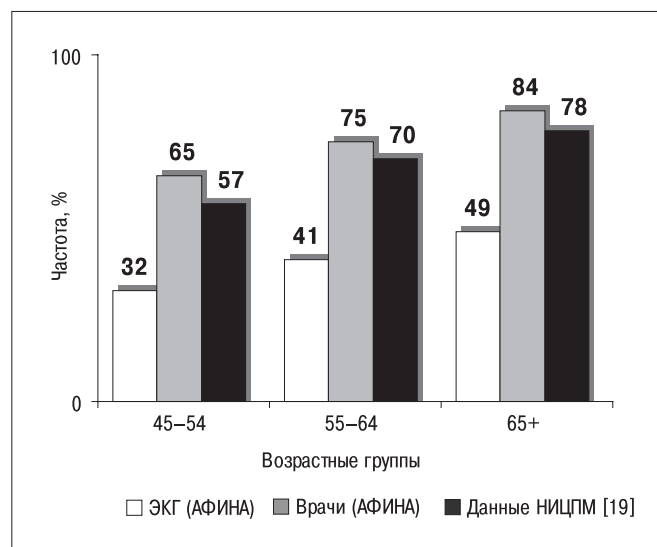


Рисунок 4. Распространенность ГЛЖ среди женщин с АГ по данным исследования АФИНА и эпидемиологического мониторинга, выполненного НИЦ профилактической медицины

котором анализировалась, в том числе, и распространенность ГЛЖ среди больных АГ в возрасте старше 15 лет (данные получены на основании анализа записей амбулаторных карт) [19]. Однако по возрастной анализ показывает, что частота ЭКГ признаков ГЛЖ (хотя бы один из 19 проанализированных) во всех возрастных группах у женщин существенно ниже той, что была получена на основании учета записей врачей, принявших участие как в исследовании АФИНА, так и в российском эпидемиологическом мониторинге больных АГ (рис. 4). Вместе с тем данные зарубежных регистров демонстрируют схожие с результатами исследования АФИНА показатели о встречаемости ЭКГ признаков ГЛЖ в популяции больных АГ [3]. Так, например, в регистре PIUMA (Испания, > 1 700 больных АГ, около 50% – женщины) ГЛЖ на основании критерия Соколова–Лайона была обнаружена у 13% больных АГ, корнельского индекса – у 9; критерия Ромхильта–Эстес (≥ 4 баллов) – у 6; сочетание депрессии ST и инверсии Т в грудных отведениях было обнаружено у 7% больных (соответственно у 11, 14, 8 и 5% больных в исследовании АФИНА; см. табл. 1).

Проанализировав одновременно 17 ЭКГ критериев, В.Р.Nsieh и соавт. на примере выборки мужчин, находившихся на амбулаторном наблюдении, обнаружили признаки ГЛЖ у 34% обследованных [4]. По данным обзора J.Julien и соавт., встречаемость ГЛЖ, установленной при ЭКГ обследовании, в семи исследованиях была не ниже 15%, лишь в некоторых клинических группах достигая уровня 50% [13]. В российской амбулаторной практике ГЛЖ определяется врачами существенно чаще – не менее чем у двух третей больных АГ [17, 18]. Тем не менее анализ ЭКГ, проведенный в рамках настоящего исследования, показал, что более трети врачебных заключений о наличии ГЛЖ не имели объективного подтверждения, хотя в 90% случаев, по свидетельству врачей, наличие ГЛЖ устанавливалось ими именно на основании данных ЭКГ.

Не исключено, что высокая частота ГЛЖ, отмеченная врачами в настоящем исследовании, отражает их большую настороженность в отношении больных высокого риска (пожилого возраста, с высокой степенью повышения систолического АД, с большей окружностью талии, сахарным диабетом и ХСН). Как результат – пограничные признаки ГЛЖ трактуются врачами в пользу ее наличия, а их исчезновение – как результат эффективной антигипертензивной терапии. Интересно, что несогласованность врачей первичного звена и кардиологов при определении ГЛЖ на основании ЭКГ критериев наблюдалась и в другом многоцентровом исследовании.

довании (участвовали 120 врачей и 543 больных АГ, 55% женщины) [21]. Авторами исследования было установлено, что более половины всех случаев ГЛЖ, диагностированной врачами первичного звена, не были в дальнейшем подтверждены кардиологами, принимавшими участие в расшифровке ЭКГ. «Гипердиагностика» была связана с неверной оценкой как корнельского индекса, так и критерия Соколова–Лайона – 53 и 74% всех врачебных заключений о наличии ГЛЖ в соответствии с этими критериями кардиологами были отвергнуты [21]. Здесь необходимо отметить, что именно амплитуды S в V_3 и R в V_{5-6} и aVL , используемые для вычисления указанных выше индексов, отличаются наибольшей вариабельностью при повторной оценке у одного и того же больного (коэффициент вариации 20–35%) [22–24]. В исследовании F. Angeli и соавт. значения коэффициента вариации отдельных параметров ЭКГ были еще выше и варьировали от 30% для амплитуды R в I отведении до 81% – для R в V_5 [25]. Даже после коррекции с учетом смещения электродов коэффициент вариации по отдельным отведениям оставался высоким (диапазон значений составил от 26 до 43%) [25]. По данным S. C. McLaughlin и соавт., высокая вариабельность отдельных ЭКГ параметров связана не только с изменением положения электродов, но и зависит от амплитуды анализируемых зубцов: чем она ниже, тем выше разброс повторных измерений [24]. Надо сказать, что, несмотря на высокую вариабельность амплитуды отдельных зубцов на ЭКГ, частота реклассификации случаев ГЛЖ на основании широко используемых критериев не превышает 20%, причем отмечено: чем «сложнее» критерий, тем более воспроизводимыми являются результаты его оценки [22–25].

Большое число ЭКГ критериев ГЛЖ, описанных в научной литературе, также может способствовать завышенной оценке распространенности этого состояния. Так, по результату проведенного нами исследования и расшифровки ЭКГ было отмечено, что около половины всех случаев ГЛЖ определялось на основании только одного ЭКГ признака. Достаточно ли этого для подтверждения ГЛЖ? Известно, например, что при наличии только одного ЭКГ критерия ГЛЖ масса миокарда у больных АГ на 11–14% ниже, чем при обнаружении двух критериев одновременно [26]. Ассоциация числа ЭКГ признаков с величиной массы миокарда ЛЖ была отмечена и в исследовании N. Budhwani и соавт. [27].

Таким образом, имеющиеся данные позволяют говорить о прямой связи между числом одновременно регистрируемых ЭКГ признаков и массой

миокарда. Однако значение только одного положительного критерия в оценке ГЛЖ еще предстоит изучить.

Еще одним фактором, способным предопределить «гипердиагностику» ГЛЖ, является клинически значимое и, вместе с тем, быстрое изменение массы миокарда, по-крайней мере, ее расчетных значений. Так, двухнедельное применение плацебо в начале исследования LIFE сопровождалось «спонтанным» исчезновением ЭКГ признаков ГЛЖ у каждого пятого больного [28]. Последующий анализ показал, что этот эффект наблюдался у больных АГ с более низкой (на ~12%) массой миокарда, чем у больных со «стойкой» ГЛЖ [26].

Быстрое снижение расчетной массы миокарда ЛЖ может происходить и вследствие столь же быстрого снижения объемной нагрузки на сердце. Этот эффект (по данным ЭхоКГ исследования), например, наблюдался у больных, которым проводился гемодиализ с процедурой ультрафильтрации, позволяющей выводить из организма избыток жидкости [29]. Кроме того, существенное снижение вольтажа зубцов на ЭКГ (у 72% обследованных), а также частоты ГЛЖ – с 28 до 10% было отмечено при переходе больных АГ в течение 7 дней на низкосолевою диету после недельного употребления чрезмерного количества натрия хлорида (20-кратные различия в содержании соли в рационе) [30]. Авторы исследования отметили, что быстрая регрессия признаков ГЛЖ чаще происходила у пациентов с исходно более низкими, хотя и достаточными для диагностики гипертрофии значениями амплитуды зубцов [30]. Интересно, что быстрой «регрессии» массы миокарда удалось добиться и у здоровых людей в результате внутривенного введения 40 мг фуросемида, что приводило к снижению индекса массы миокарда ЛЖ на 10 г/м² уже через 2 часа после введения препарата [31]. Однако при этом не происходило изменения толщины стенок ЛЖ, но было отмечено уменьшение конечного диастолического размера его полости, т.е. снижение массы миокарда не было истинным и происходило в результате «ошибки» вычисления (величина конечного диастолического размера используется при расчете массы миокарда). Подобный результат был получен и при объединении данных исследований, изучавших влияние диуретика на массу миокарда ЛЖ при длительной антигипертензивной терапии [32]. Тем не менее эта особенность не является типичной для всех препаратов данного класса антигипертензивных средств. Так, например, по данным мета-анализа P. A. Carey и соавт., назначение индапамида в течение шести месяцев

сопровождалось снижением массы миокарда ЛЖ у больных АГ преимущественно за счет уменьшения именно толщины стенок ЛЖ [33] притом, что величина снижения индекса массы миокарда ЛЖ (–13%) была сопоставима с аналогичным показателем, зафиксированным для ИАПФ и АРА II [34].

Клиническое значение неверной интерпретации ЭКГ, связанной с высокой вариабельностью оценки отдельных ее параметров и изменчивостью признаков ГЛЖ, практически не изучено. Предположительно результатом этого может стать переоценка риска сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ. Так, например, врачи, принимавшие участие в исследовании АФИНА, оценили тяжесть больных с ГЛЖ с помощью визуальной аналоговой шкалы существенно выше, чем у больных без ГЛЖ (оценка 46 и 36 баллов соответственно; $p < 0,001$). Тем не менее после коррекции с учетом возраста, исходного уровня АД, наличия сахарного диабета, стенокардии и ХСН эти различия полностью нивелировались. Таким образом, очевидно, что при оценке тяжести состояния больных врачи не принимали во внимание факт обнаружения ГЛЖ, а их мнение складывалось, главным образом, из анализа других известных факторов риска смерти от сердечно-сосудистых причин.

«Гипердиагностика» ГЛЖ может явиться причиной назначения лекарственных средств, рекомендованных для применения у больных с гипертрофией миокарда [1]. И действительно, анализ проводимой до включения в исследование АФИНА терапии показал, что независимо от возраста, уровня АД и прочих клинико-анамнестических характеристик женщины с ГЛЖ (установленной лечащим врачом, но не имевшей ЭКГ подтверждения) чаще, чем женщины без ГЛЖ, получали диуретик – ОШ 1,8 (95% ДИ 1,2–2,6) и ингибитор АПФ – ОШ 1,5 (95% ДИ 1,0–2,2). Однако неблагоприятные медицинские последствия такой «избыточной» антигипертензивной терапии маловероятны, тем более что около 95% женщин с АГ, включенных в исследование АФИНА, имели неконтролируемые значения АД [18]. Кроме того, наличие дополнительных преимуществ от снижения массы миокарда у больных с ГЛЖ до сих пор нельзя считать абсолютно доказанным. Все имеющиеся данные о снижении риска смерти и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений базируются на ретроспективном анализе результатов контролируемых исследований. Более того, в исследовании М.Р.Schneider и соавт. было отмечено, что антигипертензивная терапия сопровождается снижением вольтажа зубцов на ЭКГ, но не влияет на выраженность нарушений ре-

поляризации [35]. Этот факт находит свое подтверждение и в результатах Фремингемского исследования, авторами которого было отмечено (участвовали больные в возрасте ≤ 62 лет без сердечно-сосудистых осложнений АГ), что от величины снижения АД (у женщин только диастолического) напрямую зависит регресс только вольтажных, но не реполяризационных признаков ГЛЖ [36]. По этим же данным регресс вольтажных признаков ГЛЖ у женщин (но не у мужчин) не приводил к статистически значимому изменению риска сердечно-сосудистых событий. Согласно результатам исследования LIFE это могло быть связано со значительно меньшим снижением выраженности ЭКГ и ЭхоКГ признаков ГЛЖ у женщин, даже несмотря на сопоставимое снижение АД [37, 38].

Отдаленное (в течение 7–12 лет) прогностическое значение ГЛЖ без признаков нарушения реполяризации (наличия депрессии ST и/или инверсии T) в крупных популяционных исследованиях вообще не нашло подтверждения [2, 3, 39, 40]. В числе же наиболее информативных для прогноза сердечно-сосудистых событий ЭКГ признаков были отмечены нарушения реполяризации. Как показали результаты настоящего исследования, эта ассоциация прослеживается уже в течение трех месяцев наблюдения: обнаружение депрессии сегмента ST (изолированной или в сочетании с инверсией T) в грудных отведениях было связано почти с трехкратным увеличением риска обращений женщин с АГ за медицинской помощью по экстренным показаниям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Расшифровка ЭКГ позволила установить наличие признаков ГЛЖ у почти 40% женщин с АГ, обращающихся на прием к врачу поликлиники по любому поводу. Этот показатель существенно ниже врачебной оценки встречаемости ГЛЖ, зарегистрированной не только в исследовании АФИНА, но и в рамках эпидемиологического мониторинга больных АГ, проводимого в России. Причины дискордантности при определении ГЛЖ могут быть связаны с большей настороженностью врачей в отношении больных высокого риска, высоким коэффициентом вариации при определении амплитуды зубцов на ЭКГ, изменчивостью рассчитываемой массы миокарда ЛЖ. Полученные результаты показали, что около половины всех случаев ГЛЖ определяются только на основании одного ЭКГ признака. При этом чаще всего ГЛЖ могла быть установлена на основании критерия Holt (отношение $R_{V_6}/R_{V_5} > 1,0$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007; 28(12):1462–536.
2. Kannel W.B., Cobb J. Left ventricular hypertrophy and mortality – results from the Framingham study. *Cardiology* 1992; 81: 291–8.
3. Verdecchia P., Schillaci G., Borgioni C., et al. Prognostic value of a new electrocardiographic method for diagnosis of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(2): 383–90.
4. Hsieh B.P., Pham M.X., Froelicher V.F. Prognostic value of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2005; 150(1): 161–7.
5. Antikainen R.L., Grodzicki T., Palmer A.J., et al. Left ventricular hypertrophy determined by Sokolow-Lyon criteria: a different predictor in women than in men? *J Hum Hypertens* 2006; 20(6): 451–9.
6. Pewsner D., Jüni P., Egger M., et al. Accuracy of electrocardiography in diagnosis of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension: systematic review. *BMJ* 2007; 335(7622): 711.
7. de Simone G., Muiesan M.L., Ganau A., et al. Reliability and limitations of echocardiographic measurement of left ventricular mass for risk stratification and follow-up in single patients: the RES trial. Working Group on Heart and Hypertension of the Italian Society of Hypertension. Reliability of M-mode Echocardiographic Studies. *J Hypertens* 1999; 17(12 Pt 2): 1955–63.
8. Sundström J., Lind L., Arnlöv J., et al. Echocardiographic and electrocardiographic diagnoses of left ventricular hypertrophy predict mortality independently of each other in a population of elderly men. *Circulation* 2001; 103: 2346–51.
9. Alfakih K., Bloomer T., Bainbridge S., et al. A comparison of left ventricular mass between two-dimensional echocardiography using fundamental and tissue harmonic imaging, and cardiac MRI in patients with hypertension. *Eur J Radiol* 2004; 52: 103–9.
10. Cuspidi C., Esposito A., Negri F., et al. Studies on left ventricular hypertrophy regression in arterial hypertension: a clear message for the clinician? *Am J Hypertens* 2008; 21(4): 458–63.
11. Savage D.D., Garrison R.J., Kannel W.B., et al. Considerations in the use of echocardiography in epidemiology. The Framingham Study. *Hypertension* 1987; 9(2): 40–4.
12. Cuspidi C., Meani S., Valerio C., et al. Left ventricular hypertrophy and cardiovascular risk stratification: impact and cost-effectiveness of echocardiography in recently diagnosed essential hypertensives. *J Hypertens* 2006; 24(8): 1671–7.
13. Julien J., Tranche C., Souchet T. Left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Epidemiology and prognosis. Arch Mal Coeur Vaiss* 2004; 97(3): 221–7.
14. Kohsaka S., Sciacca R.R., Sugioka K., et al. Additional impact of electrocardiographic over echocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy for predicting the risk of ischemic stroke. *Am Heart J* 2005; 149(1): 181–6.
15. Dijkstra R.F., van Schayck C.P., Bakx J.C., et al. Left ventricular hypertrophy; differences in the diagnostic and prognostic value of electrocardiography and echocardiography. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997; 141(41): 1969–72.
16. Мовчан Л.Н., Волкова Э.Г. Распространенность вольтажных признаков гипертрофии левого желудочка и их взаимосвязь с дисперсией интервала QT и скоростными характеристиками электрической активности сердца в популяции. *Казанский медицинский журнал* 2008; 89(3): 290–3.
17. Карпов Ю.А. ФЛАГ – программа достижения целевых уровней артериального давления при лечении больных артериальной гипертензией фозиноприлом. *Кардиология* 2002; 42(1): 52–7.
18. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Артериальная гипертензия у женщин в условиях поликлинической практики. Результаты эпидемиологического исследования АФИНА. *Проблемы женского здоровья* 2009; 4(1): 5–17.
19. Результаты первого этапа мониторинга эпидемиологической ситуации по артериальной гипертензии в Российской Федерации (2003–2004 гг.), проведенного в рамках федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации». Информационно-статистический сборник М., 2005. 144.
20. Hancock E.W., Deal B.J., Mirvis D.M., et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part V: electrocardiogram changes associated with cardiac chamber hypertrophy: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(11): 992–1002.

21. Marín-Rioboó E., López Granados A., Cea Calvo L., et al. Interobserver agreement on electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients in Andalusia. PREHVIA study. *Aten Primaria* 2009; 41(5): 248–54.
22. Farb A., Devereux R.B., Kligfield P. Day-to-day variability of voltage measurements used in electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15(3): 618–23.
23. Van Den Hoogen J.P., Mol W.H., Kowsolea A., et al. Reproducibility of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy in hypertensive patients in general practice. *Eur Heart J* 1992; 13(12): 1606–10.
24. McLaughlin S.C., Aitchison T.C., Macfarlane P.W. The value of the coefficient of variation in assessing repeat variation in ECG measurements. *Eur Heart J* 1998; 19(2): 342–51.
25. Angeli F., Verdecchia P., Angeli E., et al. Day-to-day variability of electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. Influence of electrode placement. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2006; 7(11): 812–6.
26. Okin P.M., Devereux R.B., Jern S., et al. Relation of echocardiographic left ventricular mass and hypertrophy to persistent electrocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: the LIFE Study. *Am J Hypertens* 2001; 14(8 Pt 1): 775–82.
27. Budhwani N., Patel S., Dwyer E.M. Jr. Electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy: the effect of left ventricular wall thickness, size, and mass on the specific criteria for left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2005; 149(4): 709–14.
28. Okin P.M., Devereux R.B., Jern S., et al. Baseline characteristics in relation to electrocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: the Losartan intervention for endpoint reduction (LIFE) in hypertension study. The Life Study Investigators. *Hypertension* 2000; 36(5): 766–73.
29. Martin L.C., Barretti P., Cornejo I.V., et al. Influence of fluid volume variations on the calculated value of the left ventricular mass measured by echocardiogram in patients submitted to hemodialysis. *Ren Fail* 2003; 25(1): 43–53.
30. Vaidya A., Bentley-Lewis R., Jeunemaitre X., et al. Dietary sodium alters the prevalence of electrocardiogram determined left ventricular hypertrophy in hypertension. *Am J Hypertens* 2009; 22(6): 669–73.
31. Prisant L.M., Kleinman D.J., Carr A.A., et al. Assessment of echocardiographic left ventricular mass before and after acute volume depletion. *Am J Hypertens* 1994; 7(5): 425–8.
32. Schmieder R.E., Schlaich M.P. Comparison of therapeutic studies on regression of left ventricular hypertrophy. *Adv Exp Med Biol* 1997; 432:191–8.
33. Carey P.A., Sheridan D.J., de Cordoue A., Guez D. Effect of indapamide on left ventricular hypertrophy in hypertension: a meta-analysis. *Am J Cardiol* 1996; 77(6): 17–19.
34. Fagard R.H., Celis H., Thijs L., Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension* 2009; 54(5): 1084–91.
35. Schneider M.P., Klingbeil A.U., Delles C., et al. Effect of irbesartan versus atenolol on left ventricular mass and voltage: results of the CardioVascular Irbesartan Project. *Hypertension* 2004; 44: 61–6.
36. Levy D., Salomon M., D'Agostino R.B., et al. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90: 1786–93.
37. Okin P.M., Gerds E., Kjeldsen S.E., et al. Gender differences in regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy. *Hypertension* 2008; 52(1): 100–6.
38. Gerds E., Okin P.M., de Simone G., et al. Gender differences in left ventricular structure and function during antihypertensive treatment: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study. *Hypertension* 2008; 51(4): 1109–14.
39. Larsen C.T., Dahlin J., Blackburn H., et al. Prevalence and prognosis of electrocardiographic left ventricular hypertrophy, ST segment depression and negative T-wave; the Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J* 2002; 23: 315–24.
40. De Bacquer D., De Backer G., Kornitzer M., Blackburn H. Prognostic value of ECG findings for total, cardiovascular disease, and coronary heart disease death in men and women. *Heart* 1998; 80(6): 570–7.

САМОЧУВСТВИЕ, АКТИВНОСТЬ, НАСТРОЕНИЕ – КОМПОНЕНТЫ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.

Результаты исследования БОЛЕРО

Анализ результатов исследования БОЛЕРО показал, что с помощью опросника САН женщины с артериальной гипертензией (АГ) ниже оценивали свое самочувствие, активность и настроение, чем мужчины. У женщин более низкая суммарная оценка качества жизни была связана с наличием ишемической болезни сердца (ИБС), уровнем систолического артериального давления (АД), а также с величиной индекса массы тела и низкой приверженностью к ранее проводимому лечению АГ. В группе мужчин оценка качества жизни была ниже у пациентов старшего возраста, с более высоким уровнем максимального систолического АД в анамнезе, перенесших инсульт и отличавшихся низкой приверженностью к лечению. В результате проведенной терапии с добавлением индапамида ретард (Равел СР) оценка качества жизни по шкале «самочувствие» увеличилась (медиана) на 18,8% (25; 75-й перцентиль 5,0; 48,3) у мужчин и 25,0% (8,3; 58,3) – у женщин, «активность» – на 15,6% (4,7; 40,0) и 19,5% (5,6; 47,8), «настроение» – на 14,6% (3,6; 34,3) и 18,3% (4,9; 44,4) соответственно (во всех случаях при сравнении групп $p < 0,05$). У женщин повышение оценки по шкалам «самочувствие», «активность» и «настроение» напрямую зависело от величины снижения систолического АД (при $df = 5$ для тренда $p = 0,004$; $0,002$ и $0,004$, соответственно). У мужчин такой закономерности выявлено не было ($p = 0,953$; $0,801$ и $0,770$, соответственно). Кроме того, при снижении систолического АД более чем на 20 мм рт. ст. от исходного уровня повышение оценки по всем шкалам опросника САН у женщин было более выраженным, чем у мужчин. Повышение оценки качества жизни было особенно выраженным у женщин с ИБС, признаками ожирения и ранее не леченных.

Ключевые слова: женщины, мужчины, артериальная гипертензия, качество жизни, индапамид ретард, лечение.

Analysis of BOLERO study results showed that women with arterial hypertension (AH) estimated their self-feeling, activity and mood as worse one than men. Women had lower total rate of quality of life, it was related to the presence of coronary heart disease (CHD), the level of systolic blood pressure (BP) and body-weight index and lower adherence to previous treatment of AH. In men the rate of quality of life was lower in elderly patients, ones with higher level of maximal systolic BP in medical history, experienced stroke and with low adherence to treatment. Treatment with addition of indapamide retard resulted in increase of quality of life according to the scales: «self-feeling» – up to 18.8% (25;75 percentile 5.0;48.3) in men and 25.0% (8.3;58.3) in men, «activity» – up to 15.6% (4.7;40.0) and 19.5% (5.6;47.8), «mood» – up to 14.6% (3.6;34.3) and 18.3% (4.9;44.4) respectively ($p < 0.05$ in all cases). In women increase of rate of self-feeling, activity and mood straightly correlated with decrease of systolic BP ($df = 5$ for trend $p=0.004$; 0.002 and 0.004 respectively). There was no correlation detected in men ($p = 0.953$; 0.801 and 0.770 respectively). Besides, decrease of systolic BP lower 20 mm Hg from initial level according to all scales of quality of life questionnaire was more significant in women than in men. Increase of quality of like was most significant in women with CHD, obesity and previously untreated.

Key words: women, men, arterial hypertension, quality of life, indapamide retard, treatment.

М.Г.Глезер^{1,2},
Р.Т.Сайгитов¹

¹ Городская
клиническая больница
№59, Москва

² Московская
медицинская академия
им. И.М. Сеченова



Для
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Сайгитов Руслан
Темирсултанович,
д.м.н., врач-кардиолог
клинико-эксперимен-
тальной лаборатории
ГКБ № 59 Департамен-
та здравоохранения
г. Москвы

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

И зучение качества жизни людей, страдающих от хронических заболеваний, стало неотъемлемым условием проведения клинических исследований, объектом терапевтического воздействия, фактором прогноза. Повышение артериального давления (АД) и, более того, осложнения артериальной гипертензии (АГ), несомненно, снижают качество жизни человека [1]. Однако влияние АГ на отдельные стороны качества жизни неодинаково. Известно, например, что АГ значительно снижает физическую активность больного и его общую оценку собственного здоровья, тогда как влияние АГ на оценку психологического и, особенно, социального благополучия не столь очевидно [1]. Усиливают негативное значение высокого АД развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых осложнений – ишемической болезни сердца (ИБС) [2], цереброваскулярной патологии [3], болезней почек [4], а также течение АГ на фоне сахарного диабета [5].

Снижение качества жизни у мужчин и женщин на фоне АГ происходит, вероятно, неодинаково. В ряде исследований было отмечено, что женщины оценивают степень своего благополучия заметно ниже, чем мужчины [1, 6, 7]. Тем не менее величина этих различий и, соответственно, их клиническое (практическое) значение часто остаются не изученными. Вместе с тем ранее нами было показано, что оценка женщинами с АГ собственного са-

мочувствия с помощью 100-мм визуальной аналоговой шкалы может иметь независимое прогностическое значение при оценке риска обращения за медицинской помощью по экстренным показаниям [8]. В некоторых исследованиях эта ассоциация была подтверждена и при оценке риска наступления смерти [9, 10], причем если у мужчин связь оценки самочувствия с прогнозом была опосредована (возрастом, болезнями и пр.), то у женщин она была независимой от этих характеристик и, в общем, осталась необъясненной [10].

Положительное влияние антигипертензивной терапии на качество жизни больных АГ было отмечено ранее, в мета-анализе контролируемых исследований, выполненном J.A.Veto и соавт. [11]. Однако зафиксированный эффект по самым оптимистичным оценкам может быть признан лишь умеренным. Происходит ли изменение качества жизни у мужчин и женщин в результате антигипертензивной терапии в одинаковой степени, и отмечается ли у них изменение одних и тех же составляющих качества жизни? Эти аспекты действия антигипертензивной терапии остаются практически не изученными. Вместе с тем есть основания считать, что повышение оценки качества жизни у женщин с АГ, отмечаемое на фоне успешной терапии, может быть более значительным, особенно в группах риска (женщины с ИБС, сахарным диабетом), чем у мужчин [12].

Целью настоящего исследования, выполненного в рамках анализа результатов программы БОЛЕРО, явилось изучение качества жизни (самочувствия, активности и настроения) у больных АГ и изменение ее оценки в результате антигипертензивной терапии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование БОЛЕРО (БазОвое ЛЕчение и антигипертензивный эффект: препарат Равел СР у пациентов с артериальной гипертонией) проведе-

но в 32 городах Российской Федерации в 2006-2007 гг. В исследовании приняли участие 170 врачей, включено 2 200 пациентов с АГ. Подробно дизайн исследования опубликован ранее [13]. Коротко, в открытое несравнительное проспективное исследование включали больных АГ при отсутствии регулярной терапии заболевания или получающих монотерапию с недостаточным эффектом (АД >140/90 мм рт. ст.). Всем пациентам назначали индапамид ретард (Равел СР, КРКА, Словения) в дозе 1,5 мг в сутки. Контроль эффективности лечения и приверженности к нему проводили через 4 и 8 недель лечения. В случае достижения целевого уровня АД больные продолжали лечение. У больных, не достигших целевого уровня АД на монотерапии индапамидом ретард или при его применении в комбинации с другим препаратом, по выбору врача к лечению можно было добавить любой антигипертензивный препарат, кроме диуретика. Исходно, через 4 и 8 недель лечения у всех пациентов проводилось измерение офисных значений АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Оценка качества жизни пациентов до и после лечения проводилась с применением опросника САН (Самочувствие, Активность, Настроение) [14]. Опросник САН включает три подшкалы, каждая из которых представлена 10 парами диаметрально противоположных утверждений, отражающих силу, здоровье, утомление (самочувствие), подвижность, скорость и темп протекания функций (активность), а также характеристики эмоционального состояния (настроение) респондента (табл. 1). Согласие с предложенными утверждениями опросника оценивалось больным в баллах от -3 (негативная оценка) до +3 (позитивная оценка). Полученная оценка перекодировалась таким образом, что максимально позитивной оценке (+3) со-

Таблица 1

Утверждения, составляющие основу для оценки самочувствия, активности и настроения с помощью опросника САН

Самочувствие	Активность	Настроение
Самочувствие плохое/хорошее	Пассивный(ая)/активный(ая)	Грустный(ая)/веселый(ая)
Чувствую себя слабым(ой)/сильным(ой)	Малоподвижный(ая)/подвижный(ая)	Настроение плохое/хорошее
Разбитый(ая)/работоспособный(ая)	Медлительный(ая)/быстрый(ая)	Несчастный(ая)/счастливы(ая)
Обессиленный(ая)/полный(ая) сил	Бездеятельный(ая)/деятельный(ая)	Мрачный(ая)/жизнерадостный(ая)
Напряженный(ая)/расслабленный(ая)	Безучастный(ая)/увлеченный(ая)	Унылый(ая)/восторженный(ая)
Больной(ая)/здоровый(ая)	Равнодушный(ая)/взволнованный	Печальный(ая)/радостный(ая)
Усталый(ая)/отдохнувший(ая)	Сонливый(ая)/возбужденный(ая)	Озабоченный(ая)/спокойный(ая)
Изнуренный(ая)/свежий(ая)	Желание отдохнуть/работать	Пессимистичный(ая)/оптимистичный(ая)
Утомляемый(ая)/выносливый(ая)	Соображаю с трудом/легко	Разочарованный(ая)/полный(ая) надежд
Вялый(ая)/бодрый(ая)	Рассеянный(ая)/внимательный(ая)	Недовольный(ая)/довольный(ая)

ответствовали 7 баллов и далее по нисходящей, соответственно максимально негативной оценке соответствовал 1 балл. Меньшее значение оценки, полученное с помощью шкалы САН, соответствовало худшему качеству жизни.

Статистический анализ результатов исследования выполнен с помощью программы SPSS 15.0 (SPSS Inc., США). Количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения \pm стандартное отклонения (все клинико-анамнестические данные) и медианы (25;75-й процентиль) – при описании оценки качества жизни и ее изменения в ходе исследования. Сравнение количественных величин осуществлялось с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок (для данных, представленных в виде средней) или *U*-теста Манна–Уитни (представленных в виде медианы). Изменение количественных величин в результате лечения выполнено с помощью *t*-критерия Стьюдента для парных выборок и критерия Вилкоксона соответственно. Дискретные величины представлены в виде частот (процент наблюдений к общему числу обследованных). Для сравнения дискретных величин использован критерий Пирсона χ^2 для произвольной таблицы сопряженности ($df = 2$ и более при сравнении трех и более групп одновременно) с введением поправки на непрерывность (по Йетсу) для частотной таблицы 2×2 при множественном сравнении. 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 (признаки с непараметрическим распределением трансформировали логарифмированием) проводили методом пошаговой элиминации с остановкой при уровне значимости $p < 0,05$. Связь зависимой количественной переменной с множеством независимых признаков определялась с помощью линейной регрессии методом пошагового включения и учетом результатов в виде стандартизованного коэффициента регрессии (β) и индекса «объясненной» регрессионным уравнением дисперсии (R^2). При проведении линейного регрессионного анализа использовался показатель «окружность талии», в котором пропущенные значения (у 13% больных) были заменены на средние выборочные значения (отдельно для мужчин и женщин). Полученные результаты рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исходно при включении в исследование опросник САН не заполнили, заполнили не полностью или с ошибками 93 (12%) мужчины и 187 (13%) женщин ($p = 0,420$). Многофакторный анализ клинико-анамнестических характеристик показал, что больные, в отношении которых не была получена оценка качества жизни, по сравнению с теми, кто правильно заполнил опросник, имели более высокие привычные значения систолического АД (156 ± 21 и 151 ± 16 мм рт. ст. соответственно; $p < 0,001$), среди них было больше больных сахарным диабетом (30 и 16%; $p < 0,001$). Однако атрибутивное значение указанных переменных было невелико ($R^2 = 1,3\%$). Это указывает на то, что не заполнение опросника или заполнение его с ошибками не было связано с состоянием больных, а определялось иными, возможно, психологическими причинами. Так, например, среди не заполнивших опросник САН или заполнивших его с ошибками чаще встречались пациенты с низкой приверженностью к проводимому лечению АГ (т.е. те, кто указал с регистрационной карте, что принимал антигипертензивные препараты нерегулярно) – 17% по сравнению с 12% в группе больных, следовавших рекомендациям врача ($p = 0,007$). Кроме того, ранее нами было показано, что женщины с АГ часто (почти в 2,5 раза чаще, чем мужчины, независимо от возраста и прочих клинико-анамнестических характеристик) не заполняли опросник GQLI (The Göteborg Quality of Life Instrument) из-за наличия в нем вопроса о значимости проблем в сексуальной жизни [12].

Общая характеристика мужчин и женщин с АГ, заполнивших при включении в исследование опросник САН, представлена в *таблице 2*. Многофакторный анализ показал, что независимыми факторами, определявшими различие сравниваемых групп, являлись (указаны в порядке значимости) курение (Wald $\chi^2 = 281,09$), окружность талии ($\chi^2 = 53,51$), перенесенный инфаркт миокарда – ИМ ($\chi^2 = 36,51$), величина индекса массы тела – ИМТ ($\chi^2 = 31,01$), уровень привычного диастолического АД ($\chi^2 = 12,81$), наличие сахарного диабета ($\chi^2 = 5,18$), прием двух и более антигипертензивных препаратов ($\chi^2 = 5,05$). При этом наличие привычки курения – ОШ 15,2 (11,1–20,8), ИМ в анамнезе – ОШ 3,4 (2,3–5,2), а также более высокие значения диастолического АД – ОШ 1,026 (1,011–1,040), и окружности талии – ОШ 1,043 (1,031–1,054), были характерны для мужчин, а высокий ИМТ – ОШ 1,085 (1,054–1,117), сахарный диабет – ОШ 1,48

Характеристика мужчин и женщин с АГ, заполнивших опросник САН

Показатель	Число больных, абс.	Мужчины, n = 678	Женщины, n = 1211	p
Возраст, годы	675/1208	54 ± 12	57 ± 11	0,001
САД, мм рт. ст.	677/1210	163 ± 17	162 ± 17	0,761
ДАД, мм рт. ст.	677/1210	97 ± 10	96 ± 10	0,079
ПАД, мм рт. ст.	677/1210	66 ± 14	66 ± 14	0,384
ЧСС, уд/мин	666/1203	77 ± 10	77 ± 8	0,361
ИМТ, кг/м ²	660/1192	28,3 ± 5,0	29,6 ± 5,7	0,001
Окружность талии, см >102 см _{мужч} / >88 см _{женщ} , абс. (%)	571/1075	93 ± 13 100 (18)	89 ± 13 580 (54)	0,001 0,001
В анамнезе				
АД привычное, мм рт. ст.:				
систолическое	673/1208	151 ± 15	151 ± 16	0,481
диастолическое	672/1204	93 ± 8	92 ± 9	0,027
пульсовое	672/1204	58 ± 13	59 ± 13	0,536
АД максимальное, мм рт. ст.:				
систолическое	673/1207	181 ± 22	183 ± 23	0,079
диастолическое	672/1203	105 ± 11	105 ± 11	0,818
пульсовое	672/1203	76 ± 17	77 ± 18	0,048
Длительность АГ, годы*	646/1164	6 (4;11)	8 (4;15)	0,001
ИБС, абс. (%)	669/1186	211 (32)	385 (32)	0,721
ИМ, абс. (%)	664/1190	77 (12)	70 (6)	0,001
Инсульт, абс. (%)	664/1185	36 (5)	55 (5)	0,527
Сахарный диабет 2-го типа, абс. (%)	667/1190	78 (12)	211 (18)	0,001
Курение, абс. (%)	673/1191	313 (47)	74 (6)	0,001
Антигипертензивная терапия				
Не лечились, абс. (%)	678/1211	277 (41)	433 (36)	0,032
1 АГП, абс. (%)		287 (42)	491 (41)	0,479
2 АГП, абс. (%)		92 (14)	221 (18)	0,01
≥ 3 АГП, абс. (%)		22 (3)	66 (5)	0,039
Низкий комплаенс, абс. (%)	678/1211	157 (23)	250 (21)	0,224

Примечание. САД/ДАД/ПАД – систолическое/диастолическое/пульсовое АД, ЧСС – частота сердечных сокращений, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГП – антигипертензивный препарат (учитывались препараты 5 классов антигипертензивных средств, рекомендованных для лечения больных АГ [15]).

* Значения представлены в виде медианы (25;75-й процентиль).

(1,06–2,08), и прием χ^2 антигипертензивных препаратов – ОШ 1,42 (1,05–1,92), – для женщин. Атрибутивное значение (R^2) указанных признаков было равно 35,4%.

Анализ по трем шкалам опросника САН показал, что женщины ниже оценивали качество своей жизни (рис. 1). При коррекции с учетом различий в оценке отдельных компонентов качества жизни, а также в клинико-анамнестических характеристиках (выполнено с помощью бинарной логистической регрессии) эти различия были подтверждены только при сравнении оценки по шкале «самочувствие» ($p < 0,001$). Следует отметить, что и у мужчин, и у женщин с АГ наименьшая оценка была по-

лучена для шкалы «самочувствие», наибольшая – для шкалы «настроение». На примере здоровых молодых людей (студенты) был получен противоположный результат: оценка шкалы «самочувствие» была выше (в среднем 5,4 балла), чем оценка «активности» и «настроения» (5,0–5,1 балл) [16]. Более высокие оценки самочувствия и настроения по сравнению с оценкой активности были получены и при опросе здоровых женщин [17]. Можно предположить, что АГ (высокое АД и/или осложнения заболевания) негативным образом сказывается преимущественно на ощущении больным своего здоровья, сил и усталости (шкала «самочувствие») и его эмоциональном состоянии (шкала «настрое-

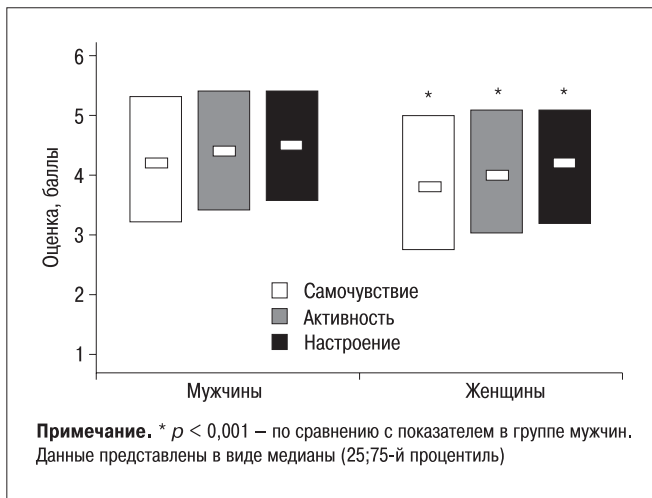


Рисунок 1. Исходная оценка качества жизни по шкалам «самочувствие», «активность» и «настроение» опросника САН у мужчин и женщин с АГ

ние»), тогда как подвижность, скорость и темп протекания функций (шкала «активность») страдают в меньшей степени или не страдают вовсе.

С оценкой по все трем шкалам опросника САН (анализ выполнен с помощью линейного регрессионного анализа, в качестве зависимой переменной использована средняя по трем шкалам оценка качества жизни) у мужчин были связаны (указаны в порядке значимости): возраст ($\beta = -0,195$; $p < 0,001$), уровень максимального систолического АД в анамнезе ($\beta = -0,185$; $p < 0,001$), перенесенный инсульт ($\beta = -0,130$; $p = 0,002$) и низкая приверженность к лечению АГ ($\beta = -0,98$; $p = 0,016$). Атрибутивное значение (R^2) указанных переменных составило 12,5%. Кроме того, оценка по шкалам «самочувствие» и «активность» у мужчин была связана с наличием ИБС. У женщин более низкая средняя оценка качества жизни была связана с ИБС ($\beta = -0,215$; $p < 0,001$), уровнем привычного ($\beta = -0,115$; $p = 0,002$), максимального ($\beta = -0,085$; $p = 0,032$) и исходного систолического АД ($\beta = -0,078$; $p = 0,032$), а также с величиной ИМТ ($\beta = -0,117$; $p < 0,001$) и низкой приверженностью к лечению АГ ($\beta = -0,089$; $p = 0,002$). Атрибутивное значение указанных переменных составило, соответственно, 16,8%. Интересно, что оценка по шкале «самочувствие» у женщин была связана с величиной исходной ЧСС ($\beta = -0,062$; $p = 0,034$), по шкале «активность» – с величиной исходного пульсового АД ($\beta = -0,084$; $p = 0,011$). Кроме того, оценки по шкалам «активность» и «настроение» были выше у женщин, получавших до начала исследования 2 и более антигипертензивных препарата одновременно ($\beta = 0,062/0,064$; $p < 0,05$).

В результате проведенной в течение 8 недель терапии снижение систолического/диастолического АД составило $28 \pm 15/15 \pm 10$ мм рт. ст. или $17 \pm 8\%/15 \pm 9\%$ от исходного уровня (рис. 2). Было отмечено также и снижение пульсового АД с исходных 66 ± 14 до 57 ± 12 мм рт. ст. ($-12 \pm 16\%$) через 4 недели и 53 ± 10 мм рт. ст. ($-19 \pm 17\%$) через 8 недель лечения (в обоих случаях при сравнении с исходным показателем $p < 0,001$). Степень снижения систолического, диастолического и пульсового АД у мужчин и женщин была одинаковой.

Оценка качества жизни по шкале «самочувствие» в результате проведенного лечения увеличилась на 18,8% (5,0; 48,3) у мужчин и 25,0% (8,3; 58,3) – у женщин, по шкале «активность» – на 15,6% (4,7; 40,0) и 19,5% (5,6; 47,8), по шкале «настроение» – на 14,6% (3,6; 34,3) и 18,3% (4,9; 44,4) соответственно (во всех случаях при сравнении групп $p < 0,05$). Очевидно, что наиболее заметно в результате антигипертензивной терапии происходило повышение оценки качества жизни по шкале «самочувствие», в меньшей степени – «активности» и «настроения». Этот факт является косвенным свидетельством того, что у больных АГ в большей степени страдает именно самочувствие (или ощущение больным своего здоровья, сил, степени утомления), причем для женщин с АГ это особенно характерно.

Был проведен анализ изменения оценки качества жизни в зависимости от степени снижения систолического АД. Отмечено, что у женщин повышение оценки по шкалам «самочувствие», «активность» и «настроение» напрямую зависело от величины снижения систолического АД (при $df = 5$ для тренда $p = 0,004$; $0,002$ и $0,004$ соответственно). У мужчин такой закономерности выявлено не было

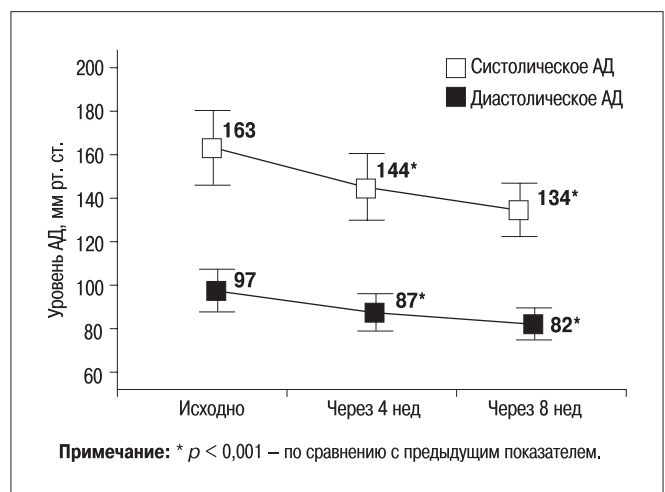


Рисунок 2. Изменение АД в результате антигипертензивной терапии, включавшей Равел СР

($p = 0,953; 0,801$ и $0,770$ соответственно; *рис. 3, А–В*). Кроме того, установлено, что при снижении систолического АД более чем на 20 мм рт. ст. от исходного уровня повышение оценки качества жизни по всем шкалам опросника САН у женщин было более выраженным, чем у мужчин (см. *рис. 3, А–В*).

Анализ факторов, ассоциированных с изменением оценки качества жизни мужчин и женщин с АГ в

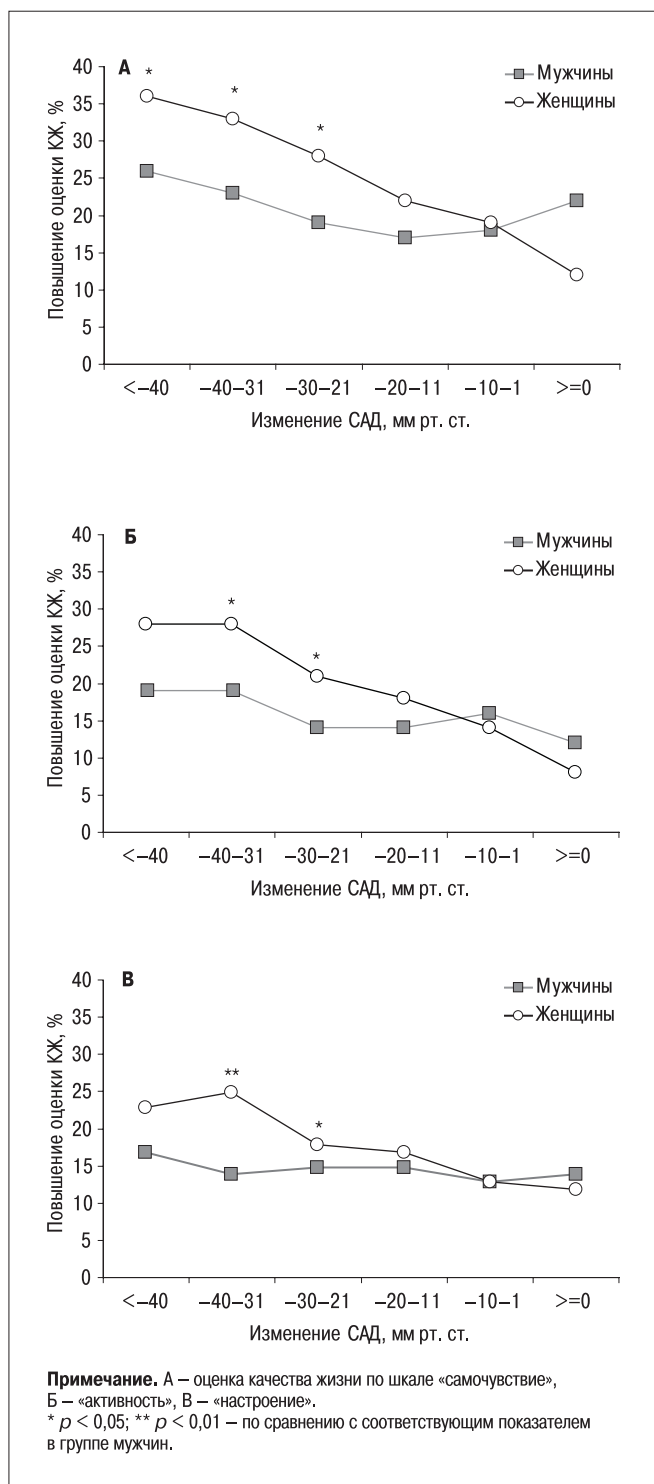


Рисунок 3. Связь изменения оценки качества жизни со степенью снижения САД у мужчин и женщин с АГ

результате проведенного лечения, показал следующее. У мужчин повышение оценки качества жизни по шкалам «самочувствие», «активность» и «настроение» было во многом связано с гемодинамическими характеристиками, отмечаемыми в анамнезе, зарегистрированными при поступлении или величиной их изменения в ходе исследования (*табл. 3*). Кроме того, большее повышение оценки качества жизни происходило у больных с исходно низкой приверженностью к лечению АГ, а также перенесших инсульт. В группе женщин, равно как и у мужчин, более значительное повышение оценки качества жизни происходило у пациенток с более высоким привычным пульсовым АД и отличавшихся низкой приверженностью к лечению (*табл. 4*). Вместе с тем более заметное повышение оценки качества жизни в результате исследования было отмечено у женщин с ИБС, с признаками ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м² или окружность талии >88 см) или ранее нелеченных. Наименьшее изменение качества жизни (шкалы «самочувствие» и «активность») отмечалось у мужчин с исходно (при включении в исследование) высоким ДАД, у женщин (по всем шкалам) – при приеме на старте исследования ≥ 2 антигипертензивных препаратов одновременно (см. *табл. 2, 3*).

Следует отметить, что и у мужчин, и у женщин положительные изменения оценки по шкале «самочувствие» происходили, главным образом, на фоне повы-

Таблица 3
Факторы, ассоциированные с изменением оценки качества жизни у мужчин с АГ

Показатель	β	p
Самочувствие		
Изменение ДАД, мм рт. ст.	-0,259	0,001
Исходное ДАД, мм рт. ст.	-0,215	0,001
ПАД привычное (в анамнезе), мм рт. ст.	0,172	0,001
Низкий комплаенс	0,107	0,019
Активность		
Изменение ДАД, мм рт. ст.	-0,278	0,001
Исходное ДАД, мм рт. ст.	-0,260	0,001
ПАД привычное (в анамнезе), мм рт. ст.	0,128	0,016
САД максимальное (в анамнезе), мм рт. ст.	0,122	0,029
Инсульт (в анамнезе)	0,113	0,012
Настроение		
САД максимальное (в анамнезе), мм рт. ст.	0,130	0,005
Инсульт (в анамнезе)	0,123	0,008

Таблица 4

Факторы, ассоциированные с изменением оценки качества жизни у женщин с АГ

Показатель	β	p
Самочувствие		
ПАД привычное, мм рт. ст.	0,176	0,004
Изменение ЧСС, уд/мин	-0,160	0,001
ИБС (в анамнезе)	0,109	0,001
Низкий комплаенс	0,098	0,002
≥ 2 АГП в начале исследования	-0,089	0,01
Окружность талии >88 см	0,084	0,009
Активность		
ПАД привычное (в анамнезе), мм рт. ст.	0,160	0,001
Изменение ЧСС, уд/мин	-0,154	0,001
ИМТ ≥ 30 кг/м ²	0,109	0,001
ИБС (в анамнезе)	-0,096	0,006
Низкий комплаенс	0,094	0,006
≥ 2 АГП в начале исследования	0,083	0,011
Настроение		
ПАД привычное (в анамнезе), мм рт. ст.	0,184	0,001
Изменение ЧСС, уд/мин	-0,155	0,001
ИБС (в анамнезе)	0,109	0,002
Ранее не лечились	0,096	0,008
Низкий комплаенс	0,095	0,003
≥ 2 АГП в начале исследования ИМТ	-0,087	0,017
ИМТ ≥ 30 кг/м ²	0,085	0,01

Примечание. АГП – антигипертензивные препараты.

шения оценки по шкале «активность» ($\beta = 0,911/0,949$; в обоих случаях $p < 0,001$), и не зависели от изменения оценки по шкале «настроение». В свою очередь, изменение оценки по шкале «настроение» у мужчин не зависело от изменения оценки по другим шкалам опросника САН, тогда как у женщин изменение оценки по этой шкале было связано с повышением оценки по шкале «активность» ($\beta = 0,255$; $p = 0,006$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Bardage C., Isacson D.G. Hypertension and health-related quality of life. An epidemiological study in Sweden. *J Clin Epidemiol* 2001; 54(2): 172–81.
2. Gong Y., Handberg E.M., Gerhard T., et al. Systolic blood pressure and subjective well-being in patients with coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2009; 32(11): 627–32.
3. van Nispen R.M., de Boer M.R., Hoeijmakers J.G., et al. Co-morbidity and visual acuity are risk factors for health-related quality of life decline: five-month follow-up EQ-5D data of visually impaired older patients. *Health Qual Life Outcomes* 2009; 7: 18.
4. Soni R.K., Weisbord S.D., Unruh M.L. Health-related quality of life outcomes in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19(2): 153–9.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что женщины с АГ ниже оценивают качество своей жизни, чем мужчины, причем более низкая оценка женщинами собственного самочувствия не зависела от клинико-anamнестических различий указанных групп. И у мужчин, и у женщин с АГ в большей степени страдало самочувствие, в меньшей – активность и настроение. Лишь некоторые факторы ассоциировали с качеством жизни как у мужчин, так и у женщин (наличие ИБС, уровень максимального систолического АД в анамнезе, низкая приверженность к лечению АГ), хотя вклад некоторых из них был неодинаков. Вместе с тем старший возраст и перенесенный инсульт независимо от других клинико-anamнестических характеристик ассоциировали с более низкой оценкой качества жизни только у мужчин, тогда как привычные значения систолического и пульсового АД, уровень ЧСС и избыточная масса тела/ожирение – только у женщин. Следует отметить, что женщины, регулярно принимавшие два и более антигипертензивных препарата, оценивали качество своей жизни (по шкалам «активность» и «настроение») выше, чем женщины, ранее не лечившиеся или получавшие до включения в исследование монотерапию. Этот эффект не зависел от уровня АД или особенностей анамнеза. В результате проведенного исследования было отмечено повышение оценки качества жизни по всем шкалам опросника САН и у мужчин, и у женщин, хотя у последних степень повышения оценки была выше и в значительной степени зависела от величины снижения систолического АД. У мужчин такой связи обнаружено не было, хотя многофакторный анализ показал, что повышение оценок по шкалам «самочувствие» и «активность» у мужчин в результате антигипертензивной терапии было связано со снижением не систолического, а диастолического АД. Более значительное повышение оценки качества жизни происходило у женщин с ИБС, признаками ожирения или ранее не леченных.

5. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Эффективность лечения артериальной гипертензии индапамидом замедленного высвобождения у мужчин и женщин в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа. Результаты программы БОЛЕРО. Проблемы женского здоровья 2008; 3(4): 5–13.
6. Klocek M., Kawecka-Jaszcz K. Quality of life in patients with essential arterial hypertension. Part I: The effect of socio-demographic factors. *Przegl Lek* 2003; 60(2): 92–100.
7. Klocek M., Kawecka-Jaszcz K. Quality of life in patients with essential arterial hypertension. Part II: The effect of clinical factors. *Przegl Lek* 2003; 60(2): 101–6.
8. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Врачебная оценка тяжести состояния больных с артериальной гипертензией и ее связь с частотой обращения за медицинской помощью по экстренным показаниям. Результаты исследования АФИНА. Российский кардиологический журнал 2009; 6: 4–12.
9. Benyamini Y., Blumstein T., Lusky A., Modan B. Gender differences in the self-rated health-mortality association: is it poor self-rated health that predicts mortality or excellent self-rated health that predicts survival? *Gerontologist* 2003; 43(3): 396–405.
10. Singh-Manoux A., Guéguen A., Martikainen P., et al. Self-rated health and mortality: short- and long-term associations in the Whitehall II study. *Psychosom Med* 2007; 69(2): 138–43.
11. Beto J.A., Bansal V.K. Quality of life in treatment of hypertension. A metaanalysis of clinical trials. *Am J Hypertens* 1992; 5(3): 125–33.
12. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Качество жизни у мужчин и женщин с артериальной гипертензией: результаты программы БОЛЕРО. Проблемы женского здоровья 2007; 2(4): 46–52.
13. 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: 31–36.
14. Практикум по возрастной психологии. Под ред. Л.А. Головей, Е.Ф. Рыбалко. СПб.: Речь, 2002.
15. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007; 28(12): 1462–536.
16. Опросник САН. Доступно на: <http://www.psychological.ru/>
17. Чижова Г.В., Цветкова Т.П. Роль заместительной гормонотерапии в социальной адаптации женщин с тяжелыми проявлениями климактерического синдрома в постменопаузе. *Consilium Medicum (Гинекология)* 2007; 9(3): 35–7.

Систолическое артериальное давление и оценка самочувствия пациентов с ишемической болезнью сердца

Основанием для проведения исследования послужило отсутствие достаточно полной информации об ассоциации между самочувствием больных артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС) и уровнем систолического артериального давления (САД). Авторами проведен анализ данных более 22 тыс. больных с АГ и ИБС, включенных в протокол INVEST (INternational VErapamil SR-Trandolapril Study) – рандомизированное исследование с маскированием конечных точек, в котором анализировалась эффективность антигипертензивной терапии больных со стабильной ИБС. В ходе каждого визита пациенты оценивали свое самочувствие в предшествовавшие 4 недели как «отличное», «хорошее», «удовлетворительное» и «плохое» до того, как у них было измерено САД. В результате проведенного исследования было установлено, что больные с более высоким САД чаще отмечали «удовлетворительное/плохое» самочувствие. Так, в сравнении с больными, у которых во время визита уровень САД не превышал 120 мм рт. ст., больные с САД 151–160 и >160 мм рт. ст. отмечали «удовлетворительное/плохое» самочувствие соответственно на 90% (скорректированное с учетом исходных различий отношение шансов 1,89 [95% доверительный интервал 1,81–2,00]) и в 2,5 раза (отношение шансов 2,53 [2,41–2,66]) чаще. Дополнительное отрицательное влияние на самочувствие было связано с развитием приступов стенокардии в предшествовавшие визиту 4 недели – отношение шансов «удовлетворительной/плохой» оценки по сравнению с теми, у кого приступов не было, составило 2,20 (2,13–2,27). Чаще «удовлетворительную/плохую» оценку самочувствия давали женщины (на 24% по сравнению с мужчинами), афроамериканцы, курильщики, больные сахарным диабетом, перенесшие в прошлом инфаркт миокарда, инсульт, страдавшие от злокачественных новообразований.

Источник: Clin Cardiol 2009; 32(11): 627–32. Systolic blood pressure and subjective well-being in patients with coronary artery disease. Gong Y, Handberg EM, Gerhard T, et al.

ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТЕЙ У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Представлены результаты наблюдения за течением беременности у 72 женщин с хронической и 36 — с гестационной артериальной гипертензией (АГ). Анализ полученных данных показал, что течение беременности у женщин с хронической АГ чаще осложняется развитием преэклампсии. Кроме того, было отмечено, что у женщин этой группы дети чаще рождаются недоношенными и с задержкой внутриутробного развития. Антигипертензивную терапию во время беременности получали 64% женщин с хронической и 31% — с гестационной АГ. Исходы беременности у женщин с гестационной АГ, получавших антигипертензивную терапию, не отличались от таковых в группе пациенток без лечения АГ. В группе женщин с хронической АГ была отмечена другая тенденция: проводимая антигипертензивная терапия ассоциировалась с более низкой частотой присоединения преэклампсии (у 54% по сравнению с 85% в группе женщин без лечения; $p = 0,01$). Кроме того, на фоне антигипертензивной терапии у женщин с хронической АГ реже развивалась фетоплацентарная недостаточность (9 и 27% соответственно; $p = 0,04$), дети чаще рождались доношенными и без признаков церебральной ишемии.

Ключевые слова: беременность, артериальная гипертензия, лечение, факторы риска.

The study included 72 women with chronic and 36 — with gestational arterial hypertension (AH). Analysis of obtained data showed that pregnancy in patients with AH may be complicated with preeclampsia. Besides, children from mothers from this group can be premature and with delay of physical development. 64% of women with chronic and 31% — with gestational AH received antihypertensive treatment. Outcomes of pregnancy in women with gestational AH was not differ from that ones in patients who had no any treatment. Antihypertensive treatment in women with chronic arterial hypertension was associated with lower rate of preeclampsia (in 54% compared to 85% in group without any treatment; $p = 0.01$). Antihypertensive treatment favored to decrease the rate of fetoplacental insufficiency (9 and 27% correspondingly; $p = 0.04$), children were born mature and without symptoms of cerebral ischemia.

Key words: pregnancy, arterial hypertension, treatment, risk factors.

**М.М.Петрова,
В.В.Петрова**
Красноярский
государственный
медицинский
университет

 **ДЛЯ
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ**

Петрова М.М.,
д.м.н., проф. кафедры
поликлинической тера-
пии и семейной медици-
ны с курсом ПО и ка-
федры медицинской ге-
нетики и клинической
нейрофизиологии ИПО
Красноярского государ-
ственного медицинского
университета им. проф.
В.Ф. Войно-Ясенецкого

Адрес: 660022
г. Красноярск, ул. Парти-
зана Железняка, 1,
тел.: (3912) 20-19-14

В последние годы появляется все больше доказательств того, что любой вид гипертензии, развивающийся в период беременности, ассоциирует с высоким сердечно-сосудистым риском в будущем [1]. Артериальная гипертензия (АГ) беременных занимает особое место среди актуальных вопросов современной медицины. Она является составной частью как минимум двух чрезвычайно остро стоящих сегодня медико-социальных проблем: АГ в целом и репродуктивного здоровья нации [2]. Лечение АГ у беременных представляется достаточно сложной задачей, поскольку врач имеет дело одновременно с двумя пациентами — матерью и ребенком. Проблему осложняет и тот факт, что практически все антигипертензивные препараты проникают через плаценту и потенциально способны оказывать нежелательное влияние на плод [3]. Необходимость применения антигипертензивных средств при тяжелых формах АГ не вызывает сомнения. Ценность гипотензивной терапии при легких и среднетяжелых формах не определена, поэтому общепринятых подходов к лечению этих состояний не существует [4, 5].

Под нашим наблюдением находились 108 беременных женщин с повышенным артериальным давлением (АД), во всех случаях без протеинурии. У 72 (67%) женщин была диагностирована хроническая АГ, т.е. заболевание было диагностировано еще до наступления беременности. В остальных случаях (36 пациенток) была установлена гестационная АГ.

Средний возраст женщин с хронической АГ составил 29 ± 8 лет, женщин с гестационной АГ — 31 ± 4 год ($p = 0,121$). В группе беременных с хронической АГ 1-я, 2-я и 3-я стадии заболевания были установлены у 50 (69%), 21 (29%) и одной женщины соответственно. Антигипертензивную терапию получали 54 и 78% женщин с 1-й и 2-й стадиями АГ, лечение получала также и женщина с 3-й стадией АГ. В группе беременных с гестаци-

онной АГ антигипертензивное лечение получали 11 (31%) женщин.

Клинико-anamnestическая характеристика женщин с хронической и гестационной АГ представлена в *таблице 1*. Сравнимые группы практически не различались. Исключением стало обнаружение относительно большого числа случаев варикозной болезни нижних конечностей в группе беременных с хронической АГ. Обращает на себя внимание, что продолжали курить во время беременности каждая десятая женщина, у почти половины (44%) беременных было зафиксировано ожирение.

Сравнение максимальных значений систолического и диастолического АД, зафиксированных во время беременности, показало, что у женщин с хронической АГ уровень систолического АД был выше, чем у беременных с гестационной АГ – 156 ± 11 и 151 ± 8 мм рт. ст. соответственно ($p = 0,019$). Схо-

жие различия были зафиксированы и при сравнении максимальных значений диастолического АД, которые у беременных в сравниваемых группах составили 97 ± 7 и 94 ± 6 мм рт. ст. соответственно ($p = 0,041$).

Сравнение лабораторных показателей показало, что у женщин с хронической АГ был ниже уровень общего белка и, напротив, выше уровень кальция и мочевой кислоты (*табл. 2*).

В ходе наблюдения в группе беременных с хронической АГ присоединение преэклампсии было отмечено у почти втрое большего числа женщин – 47 (65%), чем в группе с гестационной АГ – 8 (22%) случаев ($p < 0,001$).

Роды в срок произошли у 58 (81%) женщин с хронической и у 35 (97%) – с гестационной АГ. Соответственно, преждевременные роды были у 14 (19%) и у одной женщины (3%; $p < 0,001$). Полу-

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика беременных с хронической и гестационной АГ

Характеристики	Беременные с хронической АГ, абс. (%)	Беременные с гестационной АГ, абс. (%)	<i>p</i>
Курение	8 (11)	4 (11)	0,616
Хронический пиелонефрит	9 (13)	6 (17)	0,555
Пролапс митрального клапана	9 (13)	6 (17)	0,555
Эндемический зоб I–II ст.	7 (10)	4 (11)	0,532
Варикозная болезнь нижних конечностей	15 (21)	1 (3)	0,019
Анемия беременной	15 (21)	4 (11)	0,211
Гестационный сахарный диабет	2 (3)	2 (6)	0,407
Ожирение	32 (44)	16 (44)	0,580
Мочекаменная болезнь	1 (1)	3 (8)	0,107

Примечание. Сравнение переменных проведено с помощью критерия Пирсона χ^2 , при числе наблюдений < 5 – с помощью точного критерия Фишера.

Таблица 2

Результаты лабораторных анализов у беременных исследуемых групп

Показатель	Беременные с хронической АГ, <i>n</i> = 72	Беременные с гестационной АГ, <i>n</i> = 36	<i>p</i>
Общий белок, г/л	61 (57; 65)	64 (61; 65)	0,04
Кальций, ммоль/л	2,2 (2,1; 2,4)	2,1 (2,0; 2,2)	0,028
Гемоглобин, г/л	119 (110; 127)	117 (111; 123)	0,705
Эритроциты, млн. мм ³	3,97 (3,64; 4,20)	3,80 (3,52; 4,08)	0,085
Тромбоциты, тыс. мм ³	205 (190; 219)	205 (192; 219)	0,894
Креатинин, ммоль/л	0,08 (0,07; 0,088)	0,077 (0,07; 0,085)	0,667
Мочевая кислота, ммоль/л	0,26 (0,23; 0,33)	0,23 (0,22; 0,26)	0,01
Фибриноген, г/л	4,2 (3,7; 4,4)	4,2 (3,8; 4,4)	0,802

Примечание. Количественные признаки представлены в виде медианы (25;75-й процентиль).

ченные данные подтверждают, что гестационная АГ протекает более благоприятно.

Всего живыми родились 109 детей (один погиб антенатально, две двойни). Вес новорожденных от женщин с хронической АГ был меньше и составил 3 200 г (2 775; 3 575) по сравнению с 3 500 г (3 100; 3 875) у детей, рожденных женщинами с гестационной АГ ($p = 0,02$). Фетоплацентарная недостаточность была диагностирована в 11 (15%) и 3 (8%) случаях ($p = 0,378$), гипоксия плода – в 52 (72%) и 23 (62%) случаях ($p = 0,375$) соответственно.

Частота наиболее часто встречающихся патологических состояний у новорожденных представлена в *таблице 3*. Сравнение групп показывает, что рождение недоношенных и детей с задержкой внутриутробного развития чаще происходило у женщин с хронической АГ.

Ниже представлен анализ течения и исходов беременности у женщин с АГ, получавших или не получавших антигипертензивную терапию.

В группе беременных с хронической АГ антигипертензивную терапию получали 46 (64%) пациенток, средний возраст женщин этой группы составил 26 ± 9 лет, тогда как в группе сравнения (не получали лечение, $n = 26$) – 30 ± 6 лет ($p = 0,082$). Уровень максимального за период беременности систолического АД составил в группе беременных, получавших антигипертензивную терапию, 155 ± 12 мм рт. ст., в группе женщин, которых «вели» без антигипертензивной терапии – 157 ± 9 мм рт. ст. ($p = 0,591$). Не различались в сравниваемых группах и максимальные значения диастолического АД, средние значения которого в период беременности составили 97 ± 6 и 97 ± 6 мм рт. ст. соответственно ($p = 0,886$).

Присоединение преэклампсии чаще отмечалось у женщин без антигипертензивной терапии –

у 22 (85%), чем у женщин, получавших лечение, – в 25 (54%) случаях ($p = 0,01$).

Всего живыми у женщин с хронической АГ родились 72 ребенка (один погиб антенатально, одна двойня). Вес новорожденных от женщин из сравниваемых групп не различался и составил 3 200 (2 837–3 500) и 3 200 г (2 637–3 650) в группе получавших лечение и не лечившихся соответственно ($p = 0,734$). Средняя оценка по шкале Апгар для детей от женщин, получавших антигипертензивное лечение, на первой минуте составила 7 (8;8), в группе сравнения – 8 (7;8) баллов ($p = 0,397$), на 5 минуте – 8 (8;8) и 8 (8;9) баллов соответственно ($p = 0,146$). Фетоплацентарная недостаточность была диагностирована у 4 (9%) беременных, которые принимали гипотензивные препараты, и в 3 раза чаще – у 7 (27%) в группе ранее не леченных ($p = 0,04$). Патологические состояния, наиболее часто встречавшиеся у новорожденных от матерей с хронической АГ, представлены в *таблице 4*. Отмечено, что у женщин, не лечившихся по поводу АГ, чаще рождались недоношенные, а также дети с признаками церебральной ишемии.

В группе женщин с гестационной АГ ($n = 11$) средний возраст пациенток, получавших антигипертензивное лечение, составил 26 ± 5 лет, в группе ранее не лечившихся ($n = 25$) – 30 ± 8 лет ($p = 0,082$). Максимальные значения систолического/диастолического АД во время беременности в сравниваемых группах не различались и составили $151 \pm 8/95 \pm 5$ и $152 \pm 8/93 \pm 7$ мм рт. ст. соответственно ($p = 0,815/0,341$).

Как уже отмечалось выше, роды в срок произошли у большинства женщин с гестационной АГ, только в одном случае (женщина без антигипертензивной терапии) роды были преждевременными. Всего живыми родились 37 детей. Вес новорож-

Таблица 3

Патологические состояния новорожденных от женщин с хронической и гестационной АГ

Патологические состояния	Новорожденные, абс. (%)		p
	Матери с хронической АГ, n = 72	Матери с гестационной АГ, n = 37	
Недоношенность	13 (18)	–	0,003
Задержка внутриутробного развития	25 (35)	6 (16,2)	0,047
Родовая травма	3 (4)	5 (14)	0,543
Церебральная ишемия	37 (51)	20 (54)	0,738
Респираторный дистресс-синдром	–	2 (5)	0,438
Никотиновая интоксикация	5 (7)	2 (5)	0,563

Примечание. Сравнение переменных проведено с помощью критерия Пирсона χ^2 , а при числе наблюдений <5 – с помощью точного критерия Фишера.

Патологические состояния новорожденных от женщин с хронической АГ

Патологические состояния	Новорожденные, абс. (%)		p
	Матери, получающие антигипертензивную терапию, n = 46	Матери, не получающие антигипертензивную терапию, n = 26	
Недоношенность	5 (11)	8 (31)	0,039
Задержка внутриутробного развития	14 (30)	10 (39)	0,488
Церебральная ишемия	19 (41)	18 (69)	0,023
Респираторный дистресс-синдром	2 (4)	–	0,284
Никотиновая интоксикация	3 (7)	2 (8)	0,852

Примечание. Сравнение переменных проведено с помощью критерия Пирсона χ^2 , а при числе наблюдений <5 – с помощью точного критерия Фишера.

денных от матерей, получавших антигипертензивную терапию, составил 3 310 г (3 075; 3 960), от матерей без терапии – 3 500 г (3 100; 3 700) ($p = 0,757$). Средняя оценка по шкале Апгар на первой минуте составила 8 (7;8) и 7 (7;8) баллов ($p = 0,761$), на 5 минуте – 8 (8;9) и 8 (8;8) баллов соответственно ($p = 0,612$). Фетоплацентарная недостаточность развилась только у женщин ($n = 3$), не получавших антигипертензивную терапию, тогда как диагноз «гипоксия плода» в сравниваемых группах устанавливался одинаково часто – в 7 (64%) и 16 (64%) случаях соответственно ($p = 0,984$).

Таким образом, у беременных с гестационной АГ уровень АД были ниже, чем в группе беременных с хронической АГ. Ниже у женщин с гестационной АГ был также и уровень белка, тогда как у женщин с хронической АГ были отмечены более высокие значения мочевой кислоты и кальция. Вместе с этим было отмечено, что у женщин с хронической АГ беременность чаще протекала с преэклампсией. Вес

новорожденных от матерей с гестационной АГ был выше, педиатрический анамнез менее отягощен. Таким образом, полученные данные подтверждают тот факт, что гестационная АГ отличается более благоприятным течением, чем хроническая форма заболевания. При сравнении течения и исходов беременности у женщин с гестационной АГ, получавших или не получавших антигипертензивную терапию, нами не было получено статистически значимых различий между группами. При сравнении ведения беременных с хронической АГ установлено, что у беременных с медикаментозным лечением АГ реже возникала преэклампсия, реже формировалась хроническая фетоплацентарная недостаточность, у новорожденных реже развивалась церебральная ишемия, они имели лучшие весовые характеристики. Подводя итог всему вышесказанному, можно констатировать, что антигипертензивная терапия положительно влияет на течение и исходы беременности у женщин с хронической АГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маслова Н.П., Баранова Е.И. Гипертоническая болезнь у женщин. СПб.: Издательство СПбГМУ, 2000: 216.
2. Lenfant C. Clinical management guidelines: status and issues. *Curr Atheroscler* 2005; 7(3): 171–2.
3. Ушкалова Е.А. Лечение артериальной гипертензии во время беременности. *Фарматека* 2003; 11: 27–32.
4. Khedun S.M., Maharaj B., Moodley J. Effects of antihypertensive drugs on the unborn child: what is known, and how should this influence prescribing? *Paediatr Drugs* 2000; 2(6): 419–36.
5. Magee L.A. Treating hypertension in women of child-bearing age and during pregnancy. *Drug Saf* 2001; 24(6): 457–74.

ФАКТОРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У ЖЕНЩИН И МУЖЧИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ В СТАЦИОНАР

Проведен ретроспективный анализ медицинских карт 662 пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа (430 женщин в возрасте $58,4 \pm 0,4$ лет и 232 мужчин в возрасте $56,6 \pm 0,7$ лет), находившихся на лечении в эндокринологическом отделении. Установлено, что для женщин с СД 2-го типа характерны более высокие индекс массы тела, степень артериальной гипертензии, более выраженные диастолическая дисфункция левого желудочка и потребность в инсулине, высокая атерогенность липидного спектра крови, более низкий уровень гемоглобина и большая частота встречаемости хронической сердечной недостаточности, чем у мужчин. Обнаруженные особенности свидетельствуют о более высоком кардиоваскулярном риске у женщин, страдающих от СД 2-го типа, чем у мужчин с этим заболеванием.

Ключевые слова: женщины, сахарный диабет, кардиоваскулярный риск, лечение.

662 medical histories of patients with diabetes mellitus type 2 (430 women $58,4 \pm 0,4$ years old and 232 men $56,6 \pm 0,7$ years old), treated in endocrinological department of a hospital were analyzed in this trial. Women with diabetes mellitus type 2 have increased body weight index and severity of arterial hypertension, more significant diastolic dysfunction of left ventricle and need in insulin, high atherogeneity of blood lipid spectrum, lower level of hemoglobin and higher rate of chronic heart failure than in men. These openings show higher cardiovascular risk in women than in men with diabetes mellitus type 2.

Key words: women, diabetes mellitus, cardiovascular risk, treatment.

**Е.С.Атрощенко,
Н.Г.Кадочкина,
С.П.Соловей**

Республиканский
научно-производ-
ственный центр
«Кардиология», Минск

 **ДЛЯ
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ**

**Атрощенко Евгений
Станиславович,**
д.м.н., заведующий
лабораторией
хронической
ишемической болезни
сердца и сердечной
недостаточности
РНПЦ «Кардиология»,
Минск, Республика
Беларусь

Адрес: 220036 Минск,
ул. Р. Люксембург, 110

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной смертности как мужчин, так и женщин в развитых странах. Но если за последние десятилетия прошлого века была отмечена стойкая тенденция снижения смертности от ССЗ среди мужчин, то у женщин, наоборот, выявлен рост заболеваемости и смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) и осложнений артериальной гипертензии (АГ) [1].

Предметом особенного внимания клиницистов является ИБС, развивающаяся у женщин с сахарным диабетом (СД). По данным многочисленных эпидемиологических исследований, СД у женщин встречается чаще и в большей степени, чем у мужчин, повышает риск смерти от ССЗ. Наличие СД, по сути, полностью нивелирует защитное влияние женских половых гормонов на сердечно-сосудистую систему [2, 3]. В недавно опубликованном мета-анализе 37 эпидемиологических исследований, включавших данные около 450 тыс. больных СД, было показано, что риск смерти от ИБС у женщин с СД на 50% выше, чем у мужчин [4]. Более того, рядом исследователей отмечено, что чем моложе женщины, страдающие СД, тем выше риск развития ССЗ по сравнению с женщинами соответствующего возраста без СД [5].

Согласно данным исследования Nurses' Health Study, у женщин, страдающих СД, риск развития ССЗ возрастает в 3–7 раз по сравнению со здоровыми женщинами того же возраста [6]. В странах, достигших значительных успехов в снижении смертности от ИБС, эти сдвиги в положительную сторону у мужчин, страдающих СД 2-го типа, ниже, чем в популяции в целом, а у женщин, страдающих этим заболеванием, смертность продолжает расти [7]. К сожалению, примерно половина женщин не знает о своем недуге, и заболевание нередко диагностируется после перенесенного инфаркта миокарда.

Учитывая, что лечение серьезных сердечно-сосудистых осложнений требует больших материальных затрат и использования дорогостоящих медицинских технологий, все усилия должны быть направлены на их профилактику. Существует тенденция, согласно которой женщины реже подвергают-

ся углубленному обследованию до момента уже развившегося ССЗ, с меньшей вероятностью им рекомендуются меры по вторичной профилактике [8, 9]. У женщин даже при наличии серьезных симптомов ИБС, подтвержденных положительными нагрузочными тестами, гораздо реже проводятся ангиография и ранняя реваскуляризация миокарда [10]. Такое пассивное отношение к здоровью особенно опасно для женщин, страдающих СД 2-го типа.

Целью настоящего исследования явилось изучение распространенности факторов риска ИБС и качество лечения ССЗ у больных СД 2-го типа, госпитализированных в специализированное эндокринологическое отделение.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Анализ гендерных особенностей распространенности факторов риска ИБС и качества лечения ССЗ у больных СД 2-го типа проводили на основании данных о 662 пациентах, проходивших обследование и лечение в специализированном эндокринологическом отделении (эндокринологическое отделение «РНПЦ РМиЭЧ», г. Гомель). Ретроспективно анализировали медицинские карты пациентов, пролеченных в отделении в течение 2007 г.

Наиболее значимыми факторами риска, потенциально корригируемыми медикаментозной терапией, считали АГ, гипертрофию миокарда лево-

го желудочка (ГЛЖ), дислипидемию, макро- и микроальбуминурию (МАУ). Учет факторов риска ИБС и диагностику ССЗ проводили на основании результатов физикального обследования, а также данных электро- и эхокардиографии (ЭхоКГ). Учитывая отсутствие в большинстве историй болезни подробной информации о курении, мы решили не включать курение в анализ факторов риска ИБС.

ГЛЖ оценивали по массе миокарда левого желудочка (ММЛЖ), которую рассчитывали по формуле: $ММЛЖ = 0,8 * [1,04(КДР + Тзслж + Тмжп)]^3 - КДР$, где КДР – конечный диастолический размер левого желудочка; Тзслж – толщина задней стенки левого желудочка; Тмжп – толщина межжелудочковой перегородки [11]. Границей нормальных значений ММЛЖ считали следующие значения: для мужчин – 259 г, для женщин – 166 г [12].

Суточную экскрецию белка с мочой определяли с помощью метода с сульфациловой кислотой. МАУ диагностировали при суточной потере белка 30–300 мг/сут, протеинурию – при суточной потере белка > 300 мг [13].

Цели коррекции основных факторов риска ИБС у больных СД 2-го типа и методы их достижения представлены в *таблице 1*. О качестве проводимой медикаментозной коррекции факторов риска ИБС и лечения ССЗ судили по степени соответствия про-

Таблица 1

Факторы риска ИБС у больных СД 2-го типа, цели медикаментозной коррекции и источники доказательства эффективности

Факторы риска	Цели коррекции	Методы достижения
АГ	АД < 130/80 мм рт. ст. [14–16]	При АД < 130–139/80–89 мм рт. ст. в течение трех месяцев достаточно только изменения образа жизни; при отсутствии эффекта проводится медикаментозная терапия, включающая ИАПФ, диуретиками, БАБ, БРА или БКК. При АД > 140/90 мм рт. ст. показана медикаментозная терапия ИАПФ, диуретиками, ББ, БРА или БКК в сочетании с изменением образа жизни [17]
Дислипидемия	Общий холестерин < 4,5 ммоль/л (175 мг/дл) ХС ЛПНП < 1,8 (70) ХС ЛПВП: мужчины > 1,0 (40) женщины > 1,2 (46) Триглицериды < 1,7 (150) Общий холестерин/ХС ЛПВП < 3 [18]	Статины должны быть назначены всем пациентам с ИБС, независимо от исходных значений холестерина и ХС ЛПНП [18]
Гиперкоагуляция	Снижение гиперкоагуляции [20–22]	Аспирин в дозе 75–325 мг должен быть назначен всем пациентам с ИБС или с наличием факторов риска ИБС [19]

Примечание. Здесь и в таблицах 5, 6: ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БКК – блокаторы кальциевых каналов; БАБ – β-адреноблокаторы; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; ХС ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ХС ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

водимой терапии современным рекомендациям по ведению пациентов с данной патологией.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США) и Microsoft Excel 2003. Описание количественных показателей в группах сравнения выполнено с помощью средних арифметических значений \pm стандартное отклонение. Гипотезу о равенстве средних проверяли с применением *t*-критерия Стьюдента. При анализе дискретных признаков использовали критерий Пирсона χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным многочисленных исследований, среди пациентов СД 2-го типа преобладают женщины [23]. В настоящем исследовании женщин также было почти вдвое больше, чем мужчин (65%). Женщины были старше, имели большую длительность СД, более высокий индекс массы тела (ИМТ), большую, чем у мужчин, инсулинопотребность (табл. 2). Анализ данных, представленных в таблице 3, свидетельствует о высокой распространенности факторов риска ССЗ и самих ССЗ как среди женщин, так и среди мужчин, страдающих СД 2-го типа. При этом у женщин достоверно чаще выявлялась АГ 3 степени и хроническая сердечная недостаточность, что совпадает с данными других исследователей [24].

По данным ЭхоКГ (проведена у 16% мужчин и 5% женщин), признаки ГЛЖ чаще выявлялись у женщин (табл. 3). Эти данные согласуются с суще-

Таблица 2

Общая характеристика больных СД 2-го типа

Показатели	Мужчины, <i>n</i> = 232	Женщины, <i>n</i> = 430
Возраст, годы	56,6 \pm 9,9	58,4 \pm 8,7*
Длительность СД, годы	9,1 \pm 6,4	10,4 \pm 6,5*
ИМТ, кг/м ²	30,8 \pm 4,9	34,3 \pm 6,5*
Потребность в инсулине, %	142 (61)	314 (73)*
АГ	201 (87)	387 (90)
АГ 3-й степени	98 (42)	238 (55)*
ИБС	131 (57)	222 (52)
Стабильная стенокардия	61 (26)	103 (24)
ИМ в анамнезе	17 (9)	28 (7)
Хроническая сердечная недостаточность	148 (64)	320 (74)*
Мерцательная аритмия	10 (4)	19 (4)

Примечание. * $p < 0,05$ – по сравнению с показателем в группе мужчин.

Таблица 3

Результаты ЭхоКГ обследования больных СД 2-го типа

Показатели	Мужчины, <i>n</i> = 37	Женщины, <i>n</i> = 63
Фракция выброса, %	62 \pm 2	65 \pm 1
ММЛЖ, г	299 \pm 13	279 \pm 9
ГЛЖ	24 (65%)	60 (95%)*

Примечание. * $p < 0,05$ – по сравнению с показателем в группе мужчин.

ствующими представлениями о том, что только у женщин СД имеет независимую связь с ГЛЖ и утолщением его стенок [25, 26]. Кроме того, по некоторым данным процесс ремоделирования миокарда у женщин чаще протекает в виде концентрической левожелудочковой гипертрофии, увеличения массы миокарда и, как следствие, диастолической дисфункции [27].

Анализ показателей липидного спектра крови выявил, что и у женщин, и у мужчин их средние значения превышали норму, что указывает на необходимость медикаментозной коррекции этих факторов риска у большинства больных. При этом у женщин обнаружен более высокий уровень холестерина, чаще выявлялись МАУ и более низкий уровень гемоглобина (табл. 4). Последнее важно в том плане, что СД является эквивалентом ИБС, которая у 26% мужчин и 24% женщин появлялась в форме стабильной стенокардии. В ранее проведенных исследованиях было показано, что снижение уровня гемоглобина усугубляет течение стенокардии, тогда как его нормализация, напротив, связана с более благоприятным течением ИБС [28, 29].

Лечение АГ и/или ИБС было проанализировано у 353 больных СД, страдающих этими заболеваниями (табл. 5). Существенных различий в частоте назначения лекарственных средств между сравниваемыми группами обнаружено не было. Большинству больных были назначены ИАПФ, что является патогенетически и прогностически оправданным с учетом многочисленных свидетельств об их положительном влиянии на течение макро- и микроангиопатии [30].

Необходимо отметить, что только 23% женщин и 28% мужчин был назначен аспирин, что недостаточно. Согласно имеющимся данным аспирин должен быть назначен в качестве антитромбоцитарной терапии всем больным СД с ИБС или с факторами риска ИБС (в возрасте старше 20 лет) в дозе 75–325 мг [19].

Частота назначения статинов была крайне низкой и у женщин, и у мужчин. При этом женщинам

Результаты лабораторного обследования больных СД 2-го типа

Показатели	С известным результатом теста, абс.	Мужчины	Женщины
Фруктозамин, мкмоль/л	165/311	324,2 ± 66,6	331,3 ± 71,3
С-реактивный белок, мг/л	39/76	4,4 ± 3,9	5,9 ± 5,5
Общий холестерин, ммоль/л	215/400	5,3 ± 1,1	5,5 ± 1,2*
Триглицериды, ммоль/л	163/315	2,3 ± 1,8	2,3 ± 1,4
ЛПНП, ммоль/л	49/86	3,0 ± 1,0	3,2 ± 1,0
ЛПВП, ммоль/л	50/85	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,3
Креатинин, мкмоль/л	154/325	92 ± 36	81 ± 20*
Гемоглобин, г/л	215/415	140 ± 16	130 ± 13*
МАУ, %	68/152	11	25
Протеинурия, %	19/29	3	5

Примечание. * $p < 0,05$ – по сравнению с показателем в группе мужчин.

Таблица 5

Частота применения лекарственных средств, рекомендованных для лечения ИБС и/или АГ

Препараты	Частота назначения, абс. (%)	
	Мужчины, $n = 131$	Женщины, $n = 222$
ИАПФ	113 (86)	188 (85)
Диуретики	75 (57)	145 (65)
БАБ	53 (41)	109 (49)
БКК	42 (32)	67 (30)
Аспирин	37 (28)	50 (23)
Статины	8 (6)	7 (3)

статины были назначены почти в три раза реже, хотя установлено (исследования AFCAPS/ТехCAPS, ASCOT, 4S, CARE, LIPID, HPS), что агрессивная терапия диабетической дислипидемии снижает риск развития ССЗ [31]. Согласно Руководству по диагностике и лечению СД, предиабета и ССЗ (2007), разработанному Европейским обществом кардиологов (ESC) и Европейской ассоциацией по изучению СД (EASD), больным СД при сопутствующей ИБС терапию статинами следует назначать независимо от исходного уровня ЛПНП и проводить, ориентируясь на достижение целевого уровня показателя $< 1,8$ – $2,0$ ммоль/л. Взрослым пациентам с СД 2-го типа без сопутствующей ИБС рекомендуется рассматривать возможность назначения статинов, если уровень общего холестерина $> 3,5$ ммоль/л. Цель данной терапии – добиться снижения уровня ЛПНП в крови на 30–40% [18]. Убедительным доводом такой позиции является

тот факт, что пациенты с СД в 65–80% случаев умирают именно от осложнений атеросклероза. Вследствие этого мужчины, страдающие СД 2-го типа, не получающие адекватной липидкорректирующей терапии, живут на 9,1 года, а женщины – на 6,7 лет меньше, чем их сверстники без диабета.

Гендерные различия выраженности факторов кардиоваскулярного риска у больных с СД 2-типа могут быть связаны с комбинацией биологических [32] и поведенческих особенностей женщин [33], недооценкой значимости факторов риска как самими больными, так и врачами [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное ретроспективное исследование больных СД 2-го типа, госпитализированных в стационар, показало, что женщины с этим заболеванием имеют более высокие ИМТ, степень АГ, инсулинопотребность и атерогенность липидного спектра крови. У женщин ниже уровень гемоглобина, чаще встречаются ГЛЖ, хроническая сердечная недостаточность. Однако отчасти выявленные характеристики могли объясняться их старшим возрастом и большей длительностью СД. Существенных различий в качестве проводимой фармакотерапии у мужчин и женщин не обнаружено. Вместе с тем была отмечена крайне низкая частота назначения аспирина и статинов больным СД независимо от пола. Необходимо подчеркнуть, что исследование проводилось на базе стационара, т.е. проанализированная выборка не является отражением всей популяции больных СД 2-го типа, где возможно обнаружение других особенностей течения заболевания и проводимой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Терещенко С.Н. Особый подход к сердцу женщины. ХСН и β -адреноблокаторы. *Сердце* 2007; 5 (14): 15–20.
2. Kannel W.H., McGee D.L. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation* 1979; 59: 8–13.
3. Zindrou D., Taylor K.M., Bagger J.P. Admission plasma glucose: an independent risk factors in nondiabetic women after coronary artery bypass grafting *Diabetes Care* 2001; 24: 1634–3.
4. 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: 73–8.
5. Волков В.И., Строна В.И. Гендерные и возрастные особенности ишемической болезни сердца. *Здоровая Украина* 2007; 12(1): 33–5.
6. Wenger N.K. Hypertension and other cardiovascular risk factors in women. *Am J Hypertens* 1995; 8: 94–9.
7. Campbell J.W. Type 2 diabetes mellitus: the silent killer. *Pract Diabet Intern* 2001; 18: 187–91.
8. Rathore S.S., Berger A.K., Weinfurt K.P., et al. Race, sex, poverty, and the medical treatment of acute myocardial infarction in the elderly. *Circulation* 2000; 102: 642–8.
9. Canto J.G., Allison J.J., Kiefe C.I., et al. Relation of race and sex to the use of reperfusion therapy in Medicare beneficiaries with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000; 342: 1095–100.
10. Ayanion J.Z., Epstein A.M. Differences in the use of procedures between women and men hospitalized for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1991; 325: 221–5.
11. Levy D., Savage D.D., Garrison R.J., et al. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1987; 59: 956–60.
12. Lorell B.H., Carabelto B.A. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation* 2000; 102(4): 470–9.
13. NKF-K/DOKI clinical practice guidelines for chronic kidney diseases: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(Suppl. 1): 17–71.
14. Estacio R.O., Jeffers B.W., Gifford N., Schrier R.W. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(Suppl. 2): 54–64.
15. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998; 317: 703–13.
16. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G., et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–62.
17. Arauz-Pacheco C., Parrott M.A., Raskin P. The treatment of hypertension in adult patients with diabetes. Technical review. *Diabetes Care* 2002; 25: 134–47.
18. Reden L., 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* 2008; 28(1): 88–136.
19. 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.
20. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Eng J Med* 1989; 321(3): 129–35.
21. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. ETDRS Investigators. *JAMA* 1992; 268(10): 1292–300.
22. Colwell J.A. Aspirin therapy in diabetes. Technical review. *Diabetes Care* 1997; 20: 1767–71.
23. Waklen C.E., Knopp R.H., Wahl P.W., et al. Sex differences in the effect of diabetes mellitus on lipoprotein triglyceride and cholesterol concentrations. *N Engl J Med* 1984; 311(15): 953–9.
24. Halm M.A., Penque S. Heart failure in women. *Progr Cardiovascular Nurs* 2000; 15: 121–33.
25. Galderisi M., Anderson K.M., Wilson P.W.F., Levy D. Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1991; 68: 85–9.
26. Ilercil A., Devereux R.B., Roman M.J., et al. Relationship of impaired glucose tolerance to left ventricular structure and function: The Strong Heart Study. *Am Heart J* 2001; 141(6): 992–8.
27. Schwertz D.W., Pencofer S. Sex differences and effects of sex hormones on hemostasis vascular reactivity. *Heart Lung* 2001; 30: 401–26.

28. Ким З., Латфулин И. Депрессия сегмента ST при ишемической болезни сердца с сопутствующей анемией. Врач 2002; 2: 26–8.
29. Горохова С.Д., Атаманова М.А. Оценка характеристик эритроцитов и уровня гемоглобина у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. Терапевтический архив 2008; 10: 21–6.
30. Treatment of hypertension in adults with diabetes. American Diabetes Association. Diabetes Care 2003; 26(Suppl. 1): 80–2.
31. Rodbard H.W. Dyslipidemia in diabetes. Тезисы докладов 3-го Всероссийского кардиологического конгресса. М.; 2004.
32. Goldschmid M.G., Barrett-Connor E., Edelstein S.L., et al. Dyslipidemia and ischemic heart disease mortality among men and women with diabetes. Circulation 1994; 89: 991–7.
33. Cowie C.C., Harris M.I. Physical and metabolic characteristics of persons with diabetes. In Diabetes in America. National Diabetes Data Group, Ed. Bethesda, MD, National Institutes of Health 1995; 117–64.
34. Ferrara A., Williamson D.F., Karter A.J., et al. Sex differences in quality of health care related to ischemic heart disease prevention in patients with diabetes: the Translating Research into Action for Diabetes (TRIAD) Study, 2000–2001. Diabetes Care 2004; 27: 2974–6.

Подписка на журнал «Проблемы женского здоровья»

Подписаться на электронную версию журналов, архив издательства и отдельные статьи вы можете через Научную электронную библиотеку www.elibrary.ru.

На журнал Вы можете подписаться через ОАО Агентство «Роспечать» в любом почтовом отделении России. Индекс издания 33166.

Редакционная подписка

Стоимость подписки на годовой комплект:

для физ. лиц – 380 рублей.

для юр. лиц – 1 000 рублей.

На полугодовой комплект:

для физ. лиц – 190 рублей.

для юр. лиц – 500 рублей.

Оформить подписку через редакцию можно с любого номера.

Чтобы оформить подписку, необходимо:

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

И з в е щ е н и е

Форма № ПД-4



ООО «Компания Медиком»

(наименование получателя платежа)

7 7 0 7 5 8 1 0 0 0

(ИНН получателя платежа)

4 0 7 0 2 8 1 0 6 0 0 2 8 0 0 0 0 6 1 1

(номер счета получателя платежа)

в ОАО «Банк Москвы» БИК 0 4 4 5 2 5 2 1 9

(наименование банка получателя платежа)

Номер корр./счет банка получателя платежа 3 0 1 0 1 8 1 0 5 0 0 0 0 0 0 0 2 1 9

«Проблемы женского здоровья»

с № _____ по № _____

(подписка на журнал)

Ф.И.О. плательщика _____

Адрес (индекс) _____ Телефон (____) _____

Сумма платежа _____ руб. _____ коп. Сумма платы за услуги _____ руб. _____ коп.

Итого _____ руб. _____ коп. « ____ » _____ 200 ____ г.

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

Кассир

ООО «Компания Медиком»

(наименование получателя платежа)

7 7 0 7 5 8 1 0 0 0

(ИНН получателя платежа)

4 0 7 0 2 8 1 0 6 0 0 2 8 0 0 0 0 6 1 1

(номер счета получателя платежа)

в ОАО «Банк Москвы» БИК 0 4 4 5 2 5 2 1 9

(наименование банка получателя платежа)

Номер корр./счет банка получателя платежа 3 0 1 0 1 8 1 0 5 0 0 0 0 0 0 0 2 1 9

«Проблемы женского здоровья»

с № _____ по № _____

(подписка на журнал)

Ф.И.О. плательщика _____

Адрес (индекс) _____ Телефон (____) _____

Сумма платежа _____ руб. _____ коп. Сумма платы за услуги _____ руб. _____ коп.

Итого _____ руб. _____ коп. « ____ » _____ 200 ____ г.

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

Квитанция
Кассир

Подпись плательщика _____

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ

Целью исследования явилось изучение клинико-лабораторных характеристик различных форм гиперандрогении: сочетанной (СГА), надпочечниковой (НГА) и яичниковой (ЯГА). Обследованы 100 пациенток в возрасте от 18 до 38 лет с различными типами гиперандрогении. Показано, что в диагностике различных форм гиперандрогений важным является определение концентрации тестостерона (общего и свободного), дигидротестостерона, андростендиона, 17-ОН прогестерона, а также соотношения уровня андрогенов и эстрогенов в динамике менструального цикла. Сочетанная форма гиперандрогении является клинически наиболее тяжелой, сопровождаясь нарушениями менструальной и репродуктивной функций, а также метаболизма в организме женщины андрогенов. У пациенток с НГА наблюдаются выраженные признаки андрогензависимой дерматопатии с минимальными нарушениями менструальной и репродуктивной функций. Клинико-лабораторными критериями ЯГА являются минимальные признаки андрогензависимой дерматопатии при наличии выраженных нарушений менструальной и репродуктивной функций. Кроме того, у пациенток с ЯГА были отмечены более высокие уровни тестостерона (общего и свободного), андростендиона, лютеинизирующего гормона и отношения его концентрации к уровню фолликулостимулирующего гормона.

Ключевые слова: женщины, гиперандрогения, андрогены, эстрогены, дерматопатия.

The objective of a study is evaluation of clinical and laboratory characteristics of different types of hyperandrogenism: suprarenal (SHA), ovarian (OHA) and combined (CHA). 100 patients 18–38 years old with different types of hyperandrogenism were examined. It is necessary to detect a level of testosterone (common and free), dihydrotestosterone, androstenediol, 17-OH progesterone and androgen/estrogen ratio in dynamics of menstrual cycle for the diagnostics of different types of hyperandrogenism. Combined form of hyperandrogenism is the most severe one and results in disorders of menstrual and reproductive functions and of androgen's metabolism. Patients with SHA have symptoms of androgen-dependent dermatopathy with minimal disorders of menstrual and reproductive functions. Criteria of OHA are minimal symptoms of androgen-dependent dermatopathy with severe disorders of menstrual and reproductive functions. Besides, patients with OHA have increased levels of testosterone (common and free), androstenediol, luteinizing hormone and its correlation with follicle-stimulating hormone.

Key words: women, hyperandrogenism, androgens, estrogens, dermatopathy.

Ш. Н. Исламова

Московская
медицинская академия
им. И. М. Сеченова

 **для
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ**

**Исламова
Шахла Надировна,**
аспирант кафедры
акушерства
и гинекологии медико-
профилактического
факультета ММА
им. И. М. Сеченова

Адрес: 123448 Москва,
ул. Саляма Адила, 2

Гиперандрогенией у женщин называют патологическое состояние, обусловленное избыточной секрецией или усиленным воздействием андрогенов на органы и ткани-мишени. Это одно из самых распространенных гормональных нарушений, наблюдающееся у 5–15%, а по некоторым данным, у 30% женщин в популяции [1–3], кроме того, у 35–40% пациенток, страдающих бесплодием, обусловленным хронической ановуляцией [4–7]. Известно также, что с нарушением секреции и метаболизма мужских половых гормонов связано 50–70% случаев аномалий менструального цикла; 60–74 – эндокринного бесплодия; 21–32% – невынашивания беременности [8, 9]. В связи с этим проблема гиперандрогении у женщин занимает важное место в работе врачей разных специальностей – гинекологов, эндокринологов, дерматологов и представляет не только медицинскую, но и социальную проблему.

Периферическое взаимопревращение яичниковых и надпочечниковых андрогенов ведет к трансформации низкоактивных андрогенов в более активные – из дегидроэпиандростерона (ДЭА) и ДЭА сульфата (ДЭА-С) в андростендион и, в конечном счете, в тестостерон и дигидротестостерон. Из общего количества вырабатываемого тестостерона приблизительно 25% приходится на яичники, 25 – на надпочечники, остальные 50% синтезируются в печени, коже, мышечной и жировой тканях. Источником 50% всей продукции андростендиона являются яичники [2, 5]. Надпочечники продуцируют 70% ДЭА и 95% ДЭА-С, а яичники – 30 и 5%, соответственно [3, 8]. Следовательно, уровень ДЭА-С является маркером надпочечниковой продукции андрогенов.

У здоровых женщин 80% всего тестостерона связано с глобулином, связывающим половые стероиды (ГСПС), 19 – с альбумином и 1% существует в свободной форме. Биологически наиболее активным является именно свободный тестостерон. Связывание же с белком защищает андрогены от преждевременного разрушения и предупреждает избыточную андрогенизацию. Из этого следует, что уровень ГСПС – важный фактор оценки содержания андрогенов в периферической крови [10, 11].

Известно, что наиболее активным андрогеном является дигидротестостерон, для которого характерна максимально высокая аффинность связывания с рецепторами андрогенов. Основным местом синтеза дигидротестостерона считаются периферические ткани-мишени, в которых он и реализует свою активность.

Причинами гиперандрогении могут быть нарушения на любом этапе обмена андрогенов: на этапе их *синтеза* в стероидпродуцирующих органах в результате нарушения центральной регуляции синтеза или причин внутри органов (истинная гиперандрогения); на этапе *транспорта* – снижения концентрации ГСПС при заболеваниях печени, ожирении, гиперинсулинемии и др., на этапе периферического *действия* – усиления активности 5α -редуктазы, увеличением количества андрогенных рецепторов в тканях-мишенях и повышения чувствительности рецепторов к нормальным концентрациям андрогенов [8, 10, 11].

Анализ особенностей этиопатогенеза гиперандрогении приводит к заключению, что при выборе тактики лечения целесообразно провести оценку состояния репродуктивной системы женщины с определением формы гиперандрогении (сочетанная, яичниковая или надпочечниковая).

Целью настоящего исследования явились изучение клинико-лабораторных характеристик сочетанной гиперандрогении и разработка алгоритма ее дифференциальной диагностики с надпочечниковой и яичниковой формами этого состояния.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в гинекологическом отделении Городской клинической больницы № 67 г. Москвы и Медицинском женском центре (Москва). В исследование включали женщин с гиперандрогенией, подтвержденной лабораторно. Основными жалобами пациенток при первичном обращении были наличие гирсутизма (избыточный рост волос по мужскому типу) различной степени выраженности и/или акне, нарушение менструальной функции, бесплодие (первичное и вторичное), невына-

шивание беременности. Определение степени выраженности оволосения проводилось путем расчета гирсутного числа с помощью шкалы Ферримен-Гальвея [12, 13]. В качестве лабораторных признаков гиперандрогении учитывалось повышение уровней общего тестостерона ($> 2,8$ нмоль/л), свободного тестостерона (> 3 пг/мл), андростендиона (> 4 нмоль/л), дигидротестостерона (> 280 пг/мл). Надпочечниковая форма гиперандрогении (НГА) устанавливалась при обнаружении повышения уровня ДЭА-С (> 5 мкмоль/л) и/или 17-ОН прогестерона (> 4 нмоль/л) при сниженном или нормальном уровне кортизола (≤ 360 нмоль/л), яичниковая форма (ЯГА) – при отношении концентрации лютеинизирующего гормона (ЛГ) к уровню фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) > 2 . При одновременном наличии признаков НГА и ЯГА диагностировали смешанную форму гиперандрогении (СГА).

Контрольную группу составили 20 гинекологически и соматически здоровых женщин в возрасте от 19 до 35 без признаков гиперандрогении.

В исследование не включали женщин с заболеваниями щитовидной железы (гипотиреоз), болезнью Иценко–Кушинга, при наличии гиперпролактинемии, тяжелых экстрагенитальных заболеваний, с гормонально-активными андрогенпродуцирующими опухолями яичников и надпочечников.

Изучение состояния внутренних половых органов проводилось с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза на приборе Aloka 640 (Aloka, Япония) в динамическом режиме на 5–7 и 21–23 дни менструального цикла.

Оценка гормонального спектра крови включала в себя определение в крови уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина, эстрадиола (E2), прогестерона, общего и свободного тестостерона, дигидротестостерона, 17-гидрокси (ОН) прогестерона, андростендиона, ГСПС, кортизола, ДЭА-С. Определение гормонов проводили на 5–7 и 21–23 дни менструального цикла.

Статистический анализ результатов исследования выполнен с помощью программ, интегрированных в Microsoft Excel 2003, а также статистического пакета BioStat (AnalystSoft Inc., Россия). Количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения \pm стандартное отклонение. Анализ равенства средних в группах сравнения проводился с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. Дискретные признаки представлены в виде частоты наблюдений, их сравнение в независимых группах проведе-

но с помощью критериев Пирсона χ^2 и точного критерия Фишера (при числе наблюдений в одной из ячеек частотной таблицы $2 \times 2 < 5$). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование были включены 100 женщин в возрасте от 18 до 38 лет с различными типами гиперандрогении. Из них 30 пациенток с НГА (средний возраст — 26 ± 2 лет), 30 — с ЯГА (средний возраст 27 ± 1 лет), 40 пациенток — с СГА (средний возраст 25 ± 1 лет). Средний возраст женщин контрольной группы составил 28 ± 3 лет.

Анализ жалоб показал, что женщины с гиперандрогенией чаще всего отмечали признаки андрогенной дерматопатии (акне и/или гирсутизм). У пациенток с НГА гирсутное число равнялось $16,4 \pm 1,1$ баллам; с ЯГА — $9,3 \pm 1$; с СГА — $13,5 \pm 1,7$ баллам. Акне вульгарис обнаруживались у 20 (67%), 8 (27%) и 13 (33%) женщин, соответственно.

Менструальный цикл был регулярным у всех пациенток с НГА, в 3 (10%) случаях имелись указания на олигоменорею. При наличии ЯГА нарушение менструальной функции отмечали все женщины: аменорею — 7 (23%) пациенток, нарушения менструальной функции по типу опсоменореи — 20 (67%) женщин, из них опсоменорея сочеталась с олигоменореей в 6 (20%) случаях. У троих (10%) женщин этой группы имели место дисфункциональные маточные кровотечения. Средняя продолжительность менструального цикла у женщин с ЯГА составила 58 ± 16 дней, менструального кровотечения — 5 ± 1 сутки. Нарушения менструального цикла отмечали 24 (60%) женщины с СГА, из их числа в анамнезе аменорею — 6 (15%), а наруше-

ния менструальной функции по типу опсоменореи — 18 (40%) пациенток, у четырех (9%) из них опсоменорея сочеталась с олигоменореей. У каждой третьей пациентки (у 12 или 30%) наблюдались предменструальный синдром и альгоменорея. Средняя продолжительность менструального цикла составила $42 + 20$ дня, менструального кровотечения 5 ± 1 сутки.

Анализ репродуктивной функции показал, что бесплодие у женщин с НГА не встречалось, было установлено у 7 (23%) пациенток с ЯГА и 12 (30%) — с СГА.

По данным УЗИ органов малого таза на 5–7 день менструального цикла у пациенток с СГА и ЯГА, характерным оказалось увеличение объема яичников по сравнению с таковым у женщин контрольной группы и пациенток с НГА (во всех случаях $p < 0,001$). У всех женщин с ЯГА наблюдалось увеличение объема яичников ($> 9 \text{ см}^3$) за счет их мелкокистозного изменения, которые также были зарегистрированы и у 16 (40%) пациенток с СГА (табл. 1). Во вторую фазу менструального цикла (21–23 день) полноценное желтое тело (диаметр 20–22 мм) по результату УЗИ было обнаружено у всех женщин с НГА. Напротив, оно отсутствовало у всех 30 пациенток с ЯГА, что свидетельствует об ановуляции. В группе женщин с СГА полноценное желтое тело было выявлено у 7 (18%) женщин, у 8 (20%) пациенток этой группы желтое тело было неполноценным (диаметр < 20 мм, в среднем $14,2 \pm 1,6$ мм), что свидетельствовало о недостаточности лютеиновой фазы, а у 25 (63%) — отсутствовало (ановуляция).

Анализ гормонального профиля во вторую фазу цикла (21–23 день) показал, что для женщин с НГА были характерны овуляторные циклы: уровень E_2 у

Таблица 1

Результаты УЗИ матки и яичников у здоровых женщин и пациенток с различными формами гиперандрогении на 5–7-й день менструального цикла

Параметры	Контрольная группа, $n = 20$	Группа с НГА, $n = 30$	Группа с ЯГА, $n = 30$	Группа с СГА, $n = 40$
Матка, мм:				
длина	54 ± 3	52 ± 3	53 ± 3	$45 \pm 6^* \# \dagger$
переднезадний размер	36 ± 5	36 ± 1	37 ± 2	36 ± 5
ширина	45 ± 2	45 ± 2	45 ± 2	42 ± 6
Толщина эндометрия, мм	$6,0 \pm 0,8$	$4,6 \pm 0,4$	$5,7 \pm 0,4$	$4,9 \pm 2,3^* \dagger$
Размер лидирующего фолликула, мм	6 ± 1	5 ± 1	6 ± 1	$8 \pm 3^* \# \dagger$
Средний объем яичников, см^3	$6,5 \pm 0,4$	$6,0 \pm 1,6$	$13,0 \pm 5,0 \#$	$9 \pm 1,5^* \# \dagger$

Примечание. * $p < 0,05$ — по сравнению с показателем в группе контроля; # $p < 0,05$ — по сравнению с показателем в группе с НГА; † $p < 0,05$ — по сравнению с показателем в группе с ЯГА.

них составил 713 ± 45 пмоль/л (разброс $450 \div 854$ пмоль/л), прогестерона – $53,2 \pm 1,7$ нмоль/л (разброс $34,8 \div 72,9$ нмоль/л; табл. 2). У женщин с ЯГА практически во всех случаях наблюдалась нормоэстрогенная ановуляция: уровень E_2 составил 272 ± 16 пмоль/л (разброс $195 \div 380$ пмоль/л), прогестерона – $1,9 \pm 0,8$ нмоль/л (разброс $0,6 \div 3,0$ нмоль/л). Анализ гормонального профиля у женщин с СГА на 21–23 день менструального цикла показал, что у 15 (38%), 7 (18%) и 3 (8%) женщин отмечалась гипо-, нормо- и гиперэстрогенная ановуляция. При этом уровень E_2 составил 159 ± 46 (разброс $120 \div 218$), 368 ± 108 ($218 \div 539$) и 792 ± 111 пмоль/л ($610 \div 900$ пмоль/л), а уровень прогестерона – $1,6 \pm 1,0$ (разброс $0,8 \div 2,9$), $3,6 \pm 1,4$ ($2,0 \div 4,9$ нмоль/л) и $1,2 \pm 0,9$ нмоль/л ($1,2 \div 3,0$ нмоль/л) соответственно. Кроме того, у 8 (20%) пациенток с СГА была зафиксирована недостаточность лютеиновой фазы, при этом уровень E_2 составил 733 ± 141 пмоль/л ($600 \div 949$ пмоль/л), уровень прогестерона – $22,8 \pm 2,7$ нмоль/л (разброс $19 \div 25$ нмоль/л). У 7 (18%) женщин с СГА наблюдались полноценные овуляции: уровень E_2 составил 635 ± 93 пмоль/л ($400 \div 897$ пмоль/л), а прогестерона – $47,3 \pm 13,1$ нмоль/л (разброс $25,7 \div 62,9$ нмоль/л).

При исследовании гонадотропной функции гипофиза у женщин с ЯГА и СГА выявлялась повышенная секреция ЛГ, существенно превышающая показатель в группе практически здоровых жен-

щин (табл. 3). Индекс ЛГ/ФСГ как показатель нарушения гипоталамус-гипофиз-яичниковой системы в группах с ЯГА и СГА на 5–8-й день менструального цикла также оказался выше, чем у женщин контрольной группы. Вместе с тем базальный уровень E_2 , отражающий интенсивность стероидогенеза в яичниках, у пациенток с НГА и СГА был ниже, чем в контрольной группе (см. табл. 3).

Анализ показателей гормонального профиля выявил повышение уровня андрогенов во всех группах женщин с гиперандрогенией. Как видно из таблиц 2 и 3, у женщин с СГА наблюдались более высокие уровни 17-ОН прогестерона, ДЭА-С, общего и свободного тестостерона, а также дигидротестостерона. Уровень общего тестостерона у женщин с ЯГА был выше соответствующего показателя в группе с НГА ($p < 0,01$) и СГА ($p < 0,05$), но свободная фракция тестостерона и проявления гиперандрогении выше у пациенток с СГА за счет низкого уровня ГСПС по сравнению с остальными группами ($p < 0,01$).

Соотношение уровня общего тестостерона к E_2 на 5–7-й дни менструального цикла оказалось большим у женщин с СГА по сравнению с контрольными значениями ($p < 0,001$), что связано с более низким базальным уровнем E_2 и повышенным уровнем тестостерона у женщин со смешанной формой гиперандрогении (см. табл. 3, рис. 1).

Самый активный андроген, определяющий клинику кожных проявлений гиперандрогении – ди-

Таблица 2

Уровень стероидных гормонов в крови у женщин с различными формами гиперандрогении на 21–23 день менструального цикла

Показатели	Контрольная группа, n = 20	Группа с НГА, n = 30	Группа с ЯГА, n = 30	Группа с СГА, n = 40
E_2 , пмоль/л	570 ± 32	$713 \pm 45^*$	$272 \pm 16^\#$	$540 \pm 81^\#\dagger$
Прогестерон, нмоль/л	58 ± 12	53 ± 11	$1,9 \pm 0,7^*\#$	$24 \pm 13^*\#\dagger$
Прогестерон/ E_2 , нмоль/л	101 ± 8	$75 \pm 7^*$	$6,9 \pm 0,8^*\#$	$48 \pm 43^*\#\dagger$
$T_{\text{общ}}$, нмоль/л	$2,2 \pm 0,1$	$3,1 \pm 0,1^*$	$4,0 \pm 0,7^*\#$	$3,9 \pm 1,5^*$
$T_{\text{общ}}/E_2$, в нмоль/л	$3,2 \pm 0,7$	$4,3 \pm 0,1^*$	$14,8 \pm 1^*\#$	$22 \pm 9^*\#\dagger$
$T_{\text{св}}$, пг/мл	$2,2 \pm 0,4$	$1,8 \pm 0,3$	$2,1 \pm 0,1^*$	$4,9 \pm 3,0^*\#$
$E_2/T_{\text{св}}$, в пг/мл	35 ± 3	$106 \pm 14^*$	$71 \pm 3^*\#$	$37 \pm 13^*\#\dagger$
ДГТ, пг/мл	237 ± 35	$461,5 \pm 11^*$	$402 \pm 96^*$	$500 \pm 89^*$
ДГТ/ E_2 , в пг/мл	$1,5 \pm 0,5$	$2,3 \pm 0,1^*$	$5,4 \pm 0,5^*\#$	$4,6 \pm 0,1^*\dagger$
ДЭА-С, мкмоль/л	$2,9 \pm 1,1$	$7,2 \pm 0,2^*$	$5,4 \pm 1,8^*\#$	$9 \pm 3^*\#\dagger$
17-ОН прогестерон, нмоль/л	$1,6 \pm 0,1$	$11,0 \pm 0,5^*$	$4,6 \pm 1,8^*$	$4,4 \pm 2,5^*\dagger$
Андростендион, нмоль/л	$4,6 \pm 0,9$	$11,0 \pm 0,5^*$	$17,7 \pm 3^*\#$	$12,8 \pm 5,6^*\#\dagger$

Примечание. $T_{\text{общ/св}}$ – общая/сводная фракция тестостерона, ДГТ – дигидротестостерон.

* $p < 0,05$ – по сравнению с показателем в группе контроля; # $p < 0,05$ – по сравнению с показателем в группе с НГА; † $p < 0,05$ – по сравнению с показателем в группе с ЯГА.

Уровень стероидных гормонов в крови у женщин с различными формами гиперандрогении на 5–7 день менструального цикла

Показатели	Контрольная группа, n = 20	Группа с НГА, n = 30	Группа с ЯГА, n = 30	Группа с СГА, n = 40
E ₂ , пмоль/л	258 ± 22	175 ± 20*	151 ± 56*	245 ± 14#†
T _{общ} , нмоль/л	1,2 ± 0,1	2,7 ± 0,2*	4,0 ± 1,5*#	4,2 ± 0,4*
T _{общ} /E ₂ в нмоль/л	7 ± 0,2	15 ± 3*	22 ± 9*#	17 ± 3*#†
T _{св} , пг/мл	2,2 ± 0,4	4,0 ± 0,7*	7,0 ± 3,2*#	6,3 ± 1,0*#†
E ₂ /T _{св} , в пг/мл	33,5 ± 3,5	12,0 ± 1,6*	8,4 ± 4,6*#	10,6 ± 1,0*#†
ГСПС, нмоль/л	66 ± 7	65 ± 6*	38 ± 16*#	59 ± 9#†
ДГТ, пг/мл	237 ± 35	462 ± 35*	500 ± 89*	314 ± 67*#†
ДГТ/E ₂ (пг/мл)	3,4 ± 0,3	9,7 ± 0,3*	10,0 ± 0,1*	4,7 ± 0,4*#†
ДЭА-С, мкмоль/л	2,9 ± 1,2	4,6 ± 0,5	6,7 ± 3*#	4,1 ± 1,4*#†
17-ОН прогестерон, нмоль/л	1,6 ± 0,1	4 ± 0,4*	4,4 ± 2,4*	4,6 ± 0,8*
Андростендион, нмоль/л	4,6 ± 1,0	10,5 ± 2,0*	13,0 ± 5,6*#	17,7 ± 2,8*#†
Кортизол, нмоль/л	378 ± 28	379 ± 28	397 ± 148	358 ± 35
ФСГ мЕД/мл	5,5 ± 0,1	6,3 ± 0,2*	6,3 ± 0,2*	6,5 ± 2,5*
ЛГ мЕД/мл	3,8 ± 0,2	4,6 ± 0,3	8,2 ± 4,7*#	16,3 ± 1,2*#†
ЛГ/ФСГ	0,7 ± 0,02	0,7 ± 0,1	1,3 ± 0,8*#	2,5 ± 0,3*#†

Примечание. T_{общ}/св – общая/сводная фракция тестостерона; ДГТ – дигидротестостерон; ГСПС – глобулин, связывающий половые стероиды.

* p < 0,05 – по сравнению с показателем в группе контроля; # p < 0,05 – по сравнению с показателем в группе с НГА; † p < 0,05 – по сравнению с показателем в группе с ЯГА.

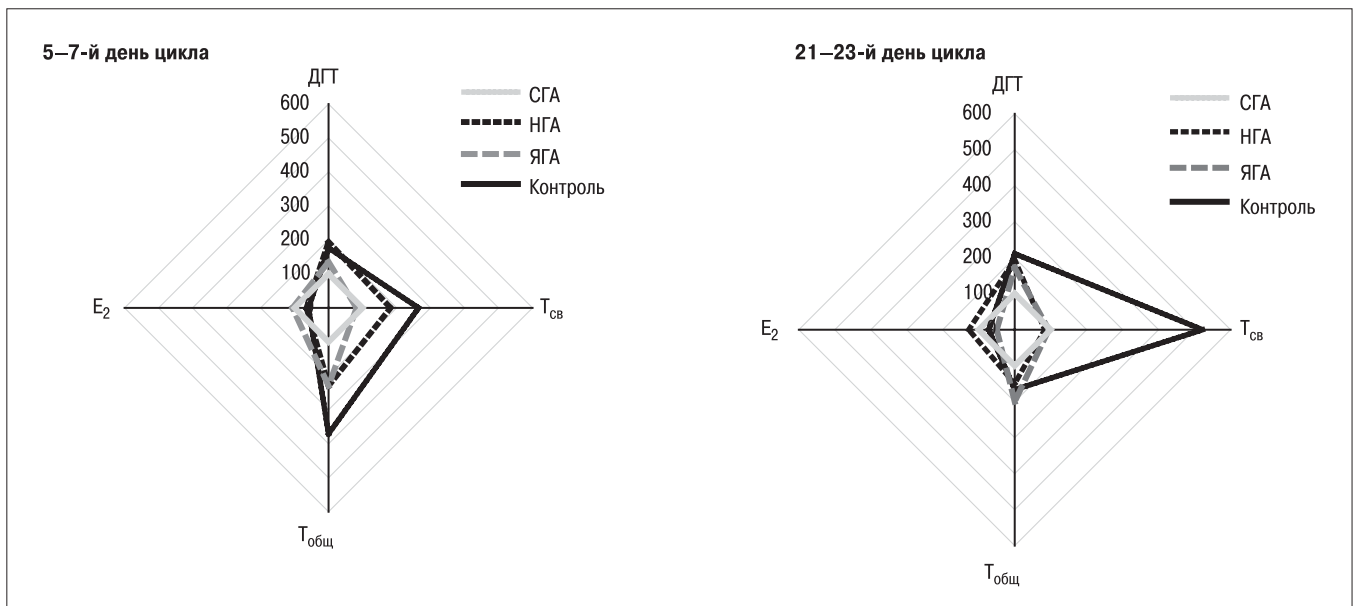


Рисунок 1. Уровень андрогенов у здоровых женщин и пациенток с различными формами гиперандрогении в динамике менструального цикла

гидротестостерон – у пациенток с НГА и СГА был значительно выше, чем у женщин контрольной группы и пациенток с ЯГА. У последних содержание гормона в крови не отличалось от контрольных значений (см. табл. 2, 3; рис. 1). Отношение дигидро-

тестостерона к E₂ на 5–7-й день цикла у пациенток с НГА и СГА было выше контрольных значений (в обоих случаях p < 0,001), что было связано с низким базальным уровнем эстрогенов у женщин с этими формами гиперандрогении (см. табл. 3; рис. 2).

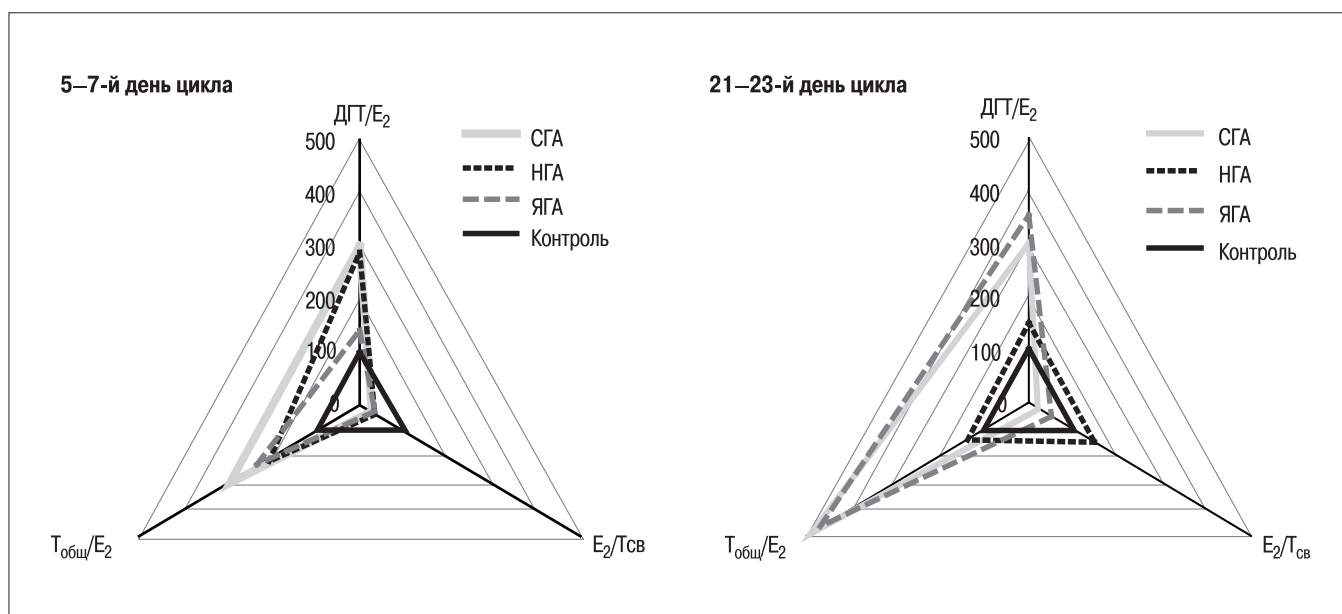


Рисунок 2. Оценка гиперандрогенного состояния у здоровых женщин и пациенток с различными формами гиперандрогении в динамике менструального цикла

Уровень 17-ОН прогестерона у женщин с гиперандрогенией независимо от ее формы был выше, чем у практически здоровых женщин (во всех случаях $p < 0,001$). Таким образом, повышение 17-ОН прогестерона может быть связано не только с гиперфункцией надпочечников, но и функциональной активностью яичников, связанной с недостаточностью 17α -гидроксилазы. Однако при НГА уровень прогестерона во вторую фазу цикла значительно повышается, чего не происходило у женщин с ЯГА, у которых уровень 17-ОН прогестерона практически не изменяется (см. табл. 2, 3; рис. 1, 2). Поэтому важное диагностическое значение при установлении формы гиперандрогении имеет определение уровня 17-ОН прогестерона в динамике менструального цикла.

У пациентов с ЯГА наиболее заметным отклонением от нормы было повышение уровней общего и свободного тестостерона, а также андростендиона ($p < 0,001$). Это еще раз подтверждает, что «яичниковое» происхождение этих гормонов доминирует над уровнем их синтеза в надпочечниках. Сравнительная характеристика гиперандрогенного состояния у женщин с различными формами гиперандрогении в динамике менструального цикла иллюстрирована на рис. 1 и 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетанная форма гиперандрогении является клинически тяжелой и наиболее трудной формой для диагностики и последующей гормональной терапии. У женщин с этой формой гиперандрогении выявляются нарушения как менструальной и репродуктивной функций, так и нарушение метаболизма андрогенов. Это требует патогенетической коррекции нарушенного гормонального гомеостаза и на уровне яичников, и надпочечников. В числе клинко-лабораторных критериев НГА можно выделить следующие: выраженные признаки андрогензависимой дерматопатии с минимальными нарушениями менструальной и репродуктивной функций; нарушение выработки и метаболизма андрогенов (повышение общего и связанного тестостерона, дигидротестостерона, ДЭА-С, 17-ОН прогестерона, а также отношения уровней общего тестостерона к уровню E_2). Клинко-лабораторными критериями ЯГА являются минимальные признаки андрогензависимой дерматопатии с выраженными нарушениями менструальной и репродуктивной функций. У женщин с ЯГА повышена выработка общего и свободного тестостерона, андростендиона, ЛГ, индекса ЛГ/ФСГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Овсянникова Т.В., Прилепская В.Н., Серов В.Н. Гинекологическая эндокринология. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2008; 528.
2. Серов В.М., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. М.: Медпресс-информ, 2004; 528.

3. Соболева Е.Л., Потин В.В., Тарасова М.А. Гирсутизм: пособие для врачей. Под ред. Э.К. Айламазяна. СПб.: Н-Л, 2007; 52.
4. Гаспаров А.С., Кулаков В.И., Серов В.Н. Гинекология. Учебник для студентов медицинских вузов. М.: МИА, 2006; 616.
5. Манушарова Р.А., Черкезова Э.И. Гинекологическая эндокринология. Руководство для врачей. М.: МИА, 2008; 280.
6. Чернуха Г.Е. Гиперандрогении и принципы их терапии у женщин репродуктивного возраста. Качество жизни. Медицина 2004; 3 (6): 17–20.
7. Azziz R., Sanchez L.A., Knochenhauer E.S., et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(2): 453–62.
8. Баджелан Б., Горячкина М.В., Джобавя Э.М. и др. Гиперандрогения и акне в практике гинеколога и дерматолога: вопросы диагностики и терапии. РМЖ 2008; 16(1): 54–6.
9. David A., Ehrmann V.D. Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 2005; 352: 1223–36.
10. Актуальные вопросы в акушерстве, гинекологии и репродуктологии. Под ред. Е.В. Коханевич. М.: Триада-Х, 2006; 480.
11. Hogeveen K.N., Cousin P., Pugeat M., et al. Human sex hormone-binding globulin variants associated with hyperandrogenism and ovarian dysfunction. J Clin Invest 2002; 109(7): 973–81.
12. Доброхотова Ю.Э., Корсунская И.М., Джобавя Э.М., Рагимова З.Э. Андрогензависимая дермопатия как проявление синдрома гиперандрогении: методы коррекции. Гинекология 2006; 5–6(8): 11–3.
13. Дуринян Э.Р., Байбарина Г.В. Патогенез, дифференциальная диагностика и принципы лечения гиперандрогении. Акушерство и гинекология 2002; 4: 62–4.

Полиморфизмы генов, ассоциированные с тромбофилией, и их ассоциация с исходом беременности у ранее нерожавших здоровых женщин

Целью исследования явилось изучение связи между пятью полиморфизмами генов, ассоциированных с тромбофилией, и неблагоприятным исходом беременности у женщин, ранее не рожавших и не имевших в анамнезе, в том числе и семейном, случаев тромбоза венозного русла. В проспективное исследование были включены 2 034 здоровых женщин на сроке до 22 недели беременности. Путем генотипирования определяли наличие мутации Leiden* в гене фактора V, в гене протромбина (фактор II), полиморфизмов C677T и A1298C гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР)** и полиморфизма гена тромбомодулина. Наступление первичной конечной точки исследования регистрировалось при возникновении тяжелой преэклампсии, внутриутробной задержки развития плода, отслойке плаценты, мертворождении или смерти новорожденного. Результаты генотипирования и исходы беременности были известны для 1 707 женщин. Наступление конечной точки было зафиксировано в 136 (8,0%) случаях. Многофакторный анализ показал, что с высоким риском наступления конечной точки была связана только мутация в гене протромбина (обнаружена у 2,4% женщин): отношение шансов составило 3,58 (95% доверительный интервал 1,20–10,61; $p = 0,02$). Напротив, гомозиготы по аллели C в положении 1298 гена МТГФР (у 9,7% женщин) характеризовались низким риском указанных выше событий – отношение шансов 0,26 (0,08–0,86; $p = 0,03$), главным образом, за счет более низкого риска развития внутриутробной задержки развития плода. Таким образом, авторами исследования было отмечено, что у некоторых здоровых женщин без признаков тромбофилии в анамнезе имеется генетическая предрасположенность к ее развитию, что приводит к увеличению риска неблагоприятных исходов первой беременности. Вместе с тем у каждой десятой женщины отмечается наличие протективного генотипа, ассоциированного с относительно низким риском осложнений.

Источник: Obstet Gynecol 2010; 115(1): 5–13. Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women. Said J.M., Higgins J.R., Moses E.K., et al.

* Лейденская мутация фактора V ассоциирована с гиперкоагуляцией, развивающейся вследствие неспособности активированной протеиназы C – фермента с антикоагулянтной активностью, разрушать измененный в результате мутации фактор V – белок свертывающей системы крови. Мутация названа в честь города Лейден (Leiden, Голландия), у жителей которого она была впервые обнаружена.

** МТГФР – фермент, необратимо трансформирующий 5,10-метилентетрагидрофолат в 5-метилентетрагидрофолат, который, в свою очередь, участвует в конвертации гомоцистеина (потенциально токсичной аминокислоты) в метионин. Полиморфизмы гена (замена цитозина [C] в позиции 677 на тимин [T] и аденина [A] в позиции 1298 на C) приводит к снижению активности фермента и, соответственно, к гипергомоцистеинемии, которая, помимо прочего, повышает риск тромбообразования.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, АКТИВНОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ РАЗЛИЧНОГО ПОЛА С ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Изучены особенности клинической картины и активности ювенильного ревматоидного артрита у детей и подростков (n = 117), проживающих в Ростовской области. Установлено, что различия в выявляемости юношеских артритов у мальчиков и девочек формируются в 12–14-летнем возрасте. При этом активность заболевания, анатомический класс и инвалидизация, выраженность болевого суставного синдрома у девочек с ювенильными артритами выше, чем у мальчиков. Как результат для девочек характерна более низкая способность к самообслуживанию. В результате исследования отмечено, что возраст девочек старше 12 лет является пороговым для принятия решения об их включении в программу психологической поддержки параллельно с проведением лечения.

Ключевые слова: дети, девочки, ревматоидный ювенильный артрит, клинические особенности.

Author observed peculiarities of clinical course and activity of juvenile rheumatoid arthritis in children and adolescents (n = 117), living in Rostov region. It was shown that differences in revelation of juvenile arthritis in boys and girls form in 12–14 years old. Activity of disease, anatomic class and disability, significance of pain and disorders in joints in girls with juvenile arthritis is higher than in boys. As a result, girls have lower ability to self-service. Author marked that the age of girls older 12 years old is a threshold for making a decision on their inclusion in program of psychological support during the treatment.

Key words: children, girls, juvenile rheumatoid arthritis, clinical peculiarities.

Е.А.Лигостаева

Областная детская
клиническая
больница,
г. Ростов-на-Дону



для
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

*Лигостаева
Елена Алексеевна,
врач-педиатр,
педиатрическое
отделение Областной
детской больницы
г. Ростова-на-Дону*

*Адрес: 344015
Ростов-на-Дону,
ул. 339 Стрелковой
дивизии, 14*

В настоящее время известно, что ревматоидный артрит чаще развивается у лиц женского пола [1]. Кроме того, активность суставного синдрома при ревматоидном артрите меняется вместе с изменением функционального состояния организма женщины, связанного с ее репродуктивной функцией [2]. Во время беременности больные ревматоидным артритом чувствуют временное улучшение состояния. Однако после рождения ребенка проявления суставного синдрома возвращаются и даже усиливаются.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей клинической картины и активности ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) у детей и подростков разного пола.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 117 детей с ЮРА, находившихся на лечении в Областной детской больнице г. Ростова-на-Дону. Все пациенты клинической группы были классифицированы в соответствии с МКБ-10 (табл. 1).

Таблица 1

Структура заболеваний суставов в группе обследованных детей

Клинический вариант артрита	Класс МКБ-10	Частота, абс. (%)
Юношеский ревматоидный артрит:	М 08.0	94 (80)
– пауциартикулярный юношеский артрит	М 08.4	46 (39)
– юношеский полиартрит (серонегативный)	М 08.3	32 (27)
– юношеский артрит с системным началом	М 08.2	16 (14)
Юношеский анкилозирующий спондилит	М 08.1	18 (15)
Другие юношеские артриты	М 08.8	5 (4)

Для диагностики юношеского анкилозирующего спондилита использовались диагностические критерии, разработанные Европейской группой по изучению спондилоартропатий [3].

При определении функционального класса (ФК) была применена классификация по Штейн-брокеру. Для оценки активности ЮРА использовались интегральные индексы DAS (шкала активности болезни), рекомендованные Европейской лигой против ревматизма для клинических исследований у больных ревматоидным артритом. При этом учитывали следующие показатели: индексы Ричи, Томпсона-Кирвана, Лансбури, число опухших суставов, число активных суставов, число суставов с нарушенными функциями, общая оценка состояния здоровья по адаптированному к детскому возрасту опроснику CHAQ (The Childhood Health Assessment Questionnaire). Способность больного к самообслуживанию оценивали с помощью функционального теста Ли, содержащего 17 вопросов и три варианта ответов на них, где отсутствие затруднений оценивалось как 0 баллов, наличие затруднений – 1 балл, невозможность выполнения – 2 балла (максимальное количество баллов – 34). Оценку боли проводили с помощью 100-мм визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), разделенной на 10 уровней по 10 мм, где 0 – нет боли, а 100 мм – максимально выраженная боль.

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные величины представлены в виде среднего арифметического значения \pm стандартное отклонение. Проверка на нормальность распределения значений количественных признаков выполнена с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Учитывая их параметрическое распределение, гипотеза о равенстве средних в группах сравнения (мальчики и девочки) оценивалась с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. Сравнение дискретных признаков проводилось с использованием критерия Пирсона χ^2 с введением поправки Йейтса на

непрерывность. Во всех процедурах статистического анализа рассчитывали достигнутый уровень значимости (*p*), при этом критический уровень значимости принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение больных клинической группы по возрасту и полу отражено в *таблице 2*. Показано, что девочек было почти вдвое больше, чем мальчиков (64 и 36% соответственно), особенно в группе пациентов старше семи лет. Средний возраст девочек и мальчиков не различался и составил $10,9 \pm 4,8$ и $10,0 \pm 5,2$ лет соответственно ($p > 0,05$).

Особенности клинической характеристики заболевания у мальчиков и девочек с ЮРА отражены в *таблице 3*. Установлено, что у девочек чаще отмечалось тяжелое течение заболевания (III степень активности), имели место выраженные признаки инвалидизации (III–IV ФК активности болезни). Кроме того, у девочек было больше болезненных суставов, выше был и индекс боли. Напротив, у мальчиков количество опухших суставов и индекс экссудации превышали аналогичные показатели девочек. Среди мальчиков и девочек по количеству активных суставов и нарушению функции в них значимых различий установлено не было ($p > 0,05$). Также отсутствовали различия значений суставных индексов ($p > 0,05$).

Особенности субъективной оценки боли, активности заболевания и характеристики качества жизни у девочек и мальчиков клинической группы представлены в *таблице 4*. Показано, что у девочек субъективная оценка боли была выше по сравнению с таковой у мальчиков, а способность к самообслуживанию – ниже. Статистически значимых различий в субъективной оценке мальчиками и девочками активности заболевания и индексов качества жизни обнаружено не было.

Учитывая, что у девочек активность заболевания и инвалидизация выше, объективные и субъективные признаки болевого синдрома ярче, они

Таблица 2

Возрастная характеристика детей с ювенильными артритами

Пол	Возраст, годы				
	0–3	4–6	7–11	12–14	15–17
Девочки, абс. (%)	8 (11)	9 (12)	15 (20)	19 (25)	24 (32)
Мальчики, абс. (%)	5 (12)	9 (21)	6 (14)	7 (17)	15 (36)
Всего	13 (11)	18 (15)	21 (18)	26 (22)	39 (33)
<i>p</i>	1,000	0,275	0,603	0,396	0,841

Таблица 3

Особенности клинического течения ЮРА
у мальчиков и девочек

Показатели	Мальчики, n = 42	Девочки, n = 75
Активность, абс. (%), степень:		
I	1 (2)	1 (1)
II	29 (69)	32 (43)*
III	12 (29)	42 (56)*
Функциональный класс, абс. (%):		
I	2 (5)	1 (1)
II	34 (81)	47 (63)*
III	6 (14)	25 (33)*
IV	–	2 (3)
Течение болезни, абс. (%):		
– медленно прогрессирующее	35 (83)	58 (77)
– быстро прогрессирующее	7 (17)	17 (23)
Количество болезненных суставов	6,1 ± 0,8	7,8 ± 0,6*
Индекс боли	1,1 ± 0,2	2,0 ± 0,3*
Количество опухших суставов	7,2 ± 0,8	4,9 ± 0,5*
Индекс экссудации	2,1 ± 0,1	1,3 ± 0,2*
Количество активных суставов	7,5 ± 1,2	7,9 ± 1,5
Количество суставов с нарушенными функциями	7,2 ± 1,6	7,1 ± 1,3
Индекс Ричи	10,8 ± 1,6	11,9 ± 2,1
Индекс Томпсона-Кирвана	190 ± 12	211 ± 14
Индекс Лансбури	60 ± 17	67 ± 13
DAS4	3,0 ± 0,3	3,5 ± 0,1
DAS28	4,0 ± 0,4	4,5 ± 0,3

Примечание. * $p < 0,05$ – по сравнению с показателем в группе мальчиков.

Таблица 4

Субъективная оценка боли,
активности заболевания и качества жизни
у мальчиков и девочек с ЮРА (в баллах)

Показатели	Мальчики, n = 42	Девочки, n = 75
Субъективная оценка боли	4,7 ± 0,6	6,4 ± 0,7*
Субъективная оценка активности болезни	5,5 ± 0,9	7,1 ± 0,8
Способность к самообслуживанию	25,4 ± 0,8	20,1 ± 1,1*
Индекс качества жизни (HAQ)	2,3 ± 0,7	1,6 ± 0,9

Примечание. * $p < 0,05$ – по сравнению с показателем в группе мальчиков.

нуждаются в более активном врачебном контроле и психологической поддержке. Возраст девочек старше 12 лет является пороговым для принятия решения о проведении обязательных программ психологической поддержки параллельно с назначением лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что среди больных ЮРА, наблюдаемых в условиях стационара, девочек почти вдвое больше, чем мальчиков. Преобладание девочек отмечается, главным образом, в группе детей в возрасте семи лет и старше. Анализ клинической картины ЮРА показал, что у девочек чаще, чем у мальчиков, регистрируются высокая степень активности заболевания, признаки инвалидизации. Как результат способность девочек с ЮРА к самообслуживанию ниже, а выраженность болевого суставного синдрома, а также субъективное переживание боли выше, чем у мальчиков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М. Клинические рекомендации по ведению больных, страдающих ювенильным ревматоидным артритом. Российский педиатрический журнал 2005; 5: 36–40.
2. Клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: GEOTAP-Медиа, 2006.
3. Dongados M., Van der Linden S., Juhlin R. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropath. Arthritis Rheum 1991; 34(10): 1218–27.

ЗНАЧЕНИЕ ЛЕПТИНА В ФОРМИРОВАНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Лептин – пептидный гормон, продуцируемый белой жировой тканью, участвующий в регуляции пищевого поведения и энергообмена. Концентрация лептина в плазме крови пропорциональна количеству жировой ткани в организме. Ожирение характеризуется повышенной концентрацией лептина и нарушением обратной связи между гиперлептинемией и повышенным аппетитом – лептинорезистентностью. Рецепторы к лептину экспрессируются клетками во многих тканях, включая сердечно-сосудистую систему. Гиперлептинемия нередко сочетается с дислипидемией, гипергликемией, артериальной гипертензией, являющихся наряду с ожирением компонентами метаболического синдрома. Высокий уровень лептина в плазме нередко сочетается с эндотелиальной дисфункцией, оксидативным стрессом, провоспалительными и протромботическими нарушениями. Высокий уровень лептина плазмы крови наряду с метаболическим синдромом является предиктором острых сердечно-сосудистых событий. Возможно, что в будущем ингибиторы лептина будут применяться для лечения метаболического синдрома.

Ключевые слова: лептин, метаболический синдром, ожирение, гиперлептинемия, атеросклероз.

Leptine is peptide hormone produced by white fatty tissue and taking part in regulation of nutritive behavior and energy exchange. Concentration on leptine in blood plasma is directly proportional to the volume of fatty tissue in organism. Obesity is characterized by increased concentration of leptine and disorder of feedback between hyperleptinemia and increase appetite - resistance to leptine. Receptors to leptine are expressed by cells in different tissues including cardiovascular system. Hyperleptinemia is frequently combined with dislipidemia, hyperglycemia, arterial hypertension, which are the components of metabolic syndrome along with obesity. High level of leptine in plasma can be combined with endothelial dysfunction, oxidative stress, anti-inflammatory and antithrombotic disorders. High level of leptine in blood plasma is predictor of acute cardiovascular events along with metabolic syndrome. Possibly, inhibitors of leptine will be used in treatment of metabolic syndrome in future.

Key words: leptine, metabolic syndrome, obesity, hyperleptinemia, atherosclerosis.

**Е.А. Чубенко,
О.Д. Беляева,
О.А. Беркович,
Е.И. Баранова**

Санкт-Петербургский
государственный
медицинский
университет
им. акад. И.П. Павлова



**для
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ**

**Чубенко Екатерина
Анатольевна,**
кандидат медицинских
наук, ассистент
кафедры
факультетской
терапии СПбГМУ
им. акад. И.П. Павлова

**Адрес: 194291
Санкт-Петербург,
пр. Просвещения, 41-18**

Ожирение – одна из наиболее значимых проблем здравоохранения не только индустриально развитых стран, но и стран развивающихся. Установлено, что в мире примерно миллиард людей имеют избыточную массу тела (индекс массы тела – ИМТ, 25,0–29,9 кг/м²) и около 300 миллионов страдают ожирением (ИМТ ≥ 30,0 кг/м²) [1]. По данным проспективных исследований, ожирение – независимый фактор сердечно-сосудистого риска [2]. В настоящее время известно, что ожирение часто сочетается с дислипидемией, гипергликемией и высоким артериальным давлением.

В 20-е годы XX века Г.Ф. Ланг обратил внимание на сочетание этих факторов, вызывающих неблагоприятные сердечно-сосудистые последствия. В 1988 г. Reaven предложил термин «метаболический синдром», включающий в себя абдоминальное ожирение, артериальную гипертензию, дислипидемию и гипергликемию. Согласно рекомендациям экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) метаболический синдром характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие артериальной гипертензии [3], нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена. Согласно рекомендациям экспертов Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF) обязательным компонентом метаболического синдрома считается абдоминальное ожирение, которое диагностируется при окружности талии у мужчин ≥ 94 см и ≥ 80 см у женщин (эти значения могут отличаться в различных этнических группах) [41]. Кроме того, для установления метаболического синдрома должны присутствовать еще как минимум два из следующих критериев: 1) триглицериды сыворотки крови натощак ≥ 1,7 ммоль/л; 2) холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) < 1 ммоль/л у мужчин или < 1,3 ммоль/л у женщин; 3) артериальное давление > 130/85 мм рт. ст. или ра-

нее диагностированная гипертензия; 4) глюкоза плазмы крови натощак $> 5,6$ ммоль/л или ранее диагностированный сахарный диабет 2-го типа [4].

Европейское общество кардиологов и Европейское общество артериальной гипертензии (2007) предлагают считать метаболическим синдромом совокупность трех и более факторов из пяти следующих: абдоминальное ожирение (окружность талии у мужчин > 102 см и > 88 см у женщин), повышение глюкозы плазмы крови натощак (5,6–6,9 ммоль/л), артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт. ст., гипертриглицеридемия ($> 1,7$ ммоль/л) и снижение концентрации ЛПВП ($< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,2$ ммоль/л у женщин). Данное определение в настоящее время наиболее признано у кардиологов [5–7].

При метаболическом синдроме нередко выявляются инсулинорезистентность/гиперинсулинемия, признаки оксидативного стресса, активации провоспалительных и протромботических факторов, эндотелиальная дисфункция, гипергомоцистеинемия, гиперурикемия. Многие компоненты метаболического синдрома – независимые факторы риска развития атеросклероза. Именно этим можно объяснить высокую частоту сердечно-сосудистых заболеваний среди лиц, страдающих ожирением [8–11]. Известно, что наличие ожирения приводит к резкому увеличению риска развития ишемической болезни сердца и смерти от этой патологии. Ранее предполагалось, что инсулинорезистентность и гиперинсулинемия ответственны за развитие всех компонентов метаболического синдрома. Однако на сегодняшний день установлено, что наряду с важной ролью инсулина [12] существуют и другие механизмы, приводящие к увеличению количества жировой ткани в организме и повышающие риск развития атеросклероза. В свою очередь, жировая ткань секретирует большое количество адипоцитокинов, многие из которых влияют на чувствительность тканей к инсулину, обладают провоспалительным действием и вызывают активацию тромбоза [13].

Лептин (от греческого «лептос» – тонкий) относится к числу наиболее изученных адипоцитокинов. Это циркулирующий белок с молекулярной массой 16 кДа, состоящий из 167 аминокислот, продуцируемый преимущественно адипоцитами [14], в меньшей степени клетками головного мозга [15, 16], плаценты [17], сердца [18], желудка [19]. Первоначально открытый как дефицитный белок у гомозиготной линии мышей по гену *ob/ob* [14], в дальнейшем лептин продемонстрировал свои свойства ключевого регулятора нейроэндокринных функций и массы тела [20].

Впервые данные о значении лептина и его роли в метаболизме были представлены в нескольких докладах на 23-м Конгрессе Федерации европейских биохимических обществ (ФЕБО) в Базеле в августе 1995 года. В пленарной лекции Фридман [14] сформулировал постулат: белок ОВ секретируется адипоцитами в кровь, его содержание меняется в зависимости от потребностей организма, и он действует как гормон, контролирующий массу жировой ткани [14].

При увеличении массы адипоцитов уровень лептина плазмы возрастает, и центры гипоталамуса получают сигналы к уменьшению потребления пищи и увеличению расхода энергии. Лептин регулирует чувство насыщения на уровне дугообразного ядра гипоталамуса, тесно связанного с паравентрикулярным ядром, стимуляция которого приводит к активации симпатической нервной системы [21]. Этот белок также является модулятором репродуктивной функции, функций щитовидной железы, надпочечников, координируя энергообмен, играя роль в регуляции гемопоза и иммунного статуса [20]. Лептин оказывает и плейотропные эффекты, действуя через семейство I класса цитокиновых рецепторов, включающих рецептор для интерлейкина (ИЛ) 6 [22].

Исследования на клеточных культурах и у экспериментальных животных показали прямую связь между увеличением массы жировой ткани и атерогенезом, обусловленную провоспалительными и протромботическими эффектами лептина [23–25]. Однако в исследованиях, проведенных у людей, наличие этой связи было не столь очевидным. В ряде исследований показано, что после нормализации массы тела взаимосвязь между уровнем лептина и воспалительными маркерами атеросклероза не прослеживалась [13]. Результаты по экзогенному введению лептина обследуемым без ожирения свидетельствуют о повышении уровней фактора некроза опухоли (ФНО) α , растворимого рецептора ФНО α и С-реактивного белка (СРБ) [26, 27]. Вместе с тем не следует отождествлять физиологические эффекты лептина с его эффектами при экзогенном введении.

Жировая ткань – эндокринный орган

Избыток белой жировой ткани приводит к развитию ожирения – патологического состояния, оказывающего влияние практически на все системы и органы. При ожирении возникает патология сердечно-сосудистой системы (эндотелиальная дисфункция, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, застойная сердечная недос-

таточность), дыхательной системы (обструктивное апное/гипопное во время сна, гиповентиляция), желудочно-кишечного тракта (желчнокаменная болезнь, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь), опорно-двигательной системы (остеоартроз), нарушения метаболизма (инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа, гиперхолестеринемия). Ожирение также способствует развитию онкологических заболеваний (повышается риск рака груди, эндометрия, толстой кишки) [28, 29]. Развитие ожирения у человека приводит к увеличению жировой ткани не только в «классических» локализациях (подкожный и интраабдоминальный или висцеральный жир), но также вокруг многих органов. Такие эктопические депо жира формируются вокруг сердца (эпикардиальный жир), кровеносных сосудов (периваскулярная жировая ткань) и почек (почечная жировая ткань). Экспериментальные модели ожирения у кроликов продемонстрировали увеличение массы жировой ткани в области шеи, брыжейки, средостения и в забрюшинном пространстве. Отложение жировой ткани может изменять функцию органа вследствие механического сдавления.

Тем не менее современное представление о роли ожирения в патологии внутренних органов не ограничивается лишь морфологическими изменениями, связанными с накоплением жировой ткани. Белая жировая ткань секретирует цитокины, хемокины и гормоноподобные белки [30]. В соответствии с основными эффектами этих пептидов они подразделяются на молекулы, влияющие главным образом на метаболические процессы (такие, как потребление пищи, массу тела, чувствительность к инсулину), и факторы, модулирующие воспаление [31].

Эктопические скопления жировой ткани, окружающие мышцы, секретируют ФНО α , ИЛ 6, свободные жирные кислоты, что способствует развитию инсулинорезистентности [32]. В висцеральной белой жировой ткани вырабатываются ИЛ 8, белок хемотаксиса моноцитов 1 (MCP 1), лептин, интерферон γ индуцибельный протеин 10 (IP-10), хемокин, выделяемый Т клетками при активации (RANTES, называемый также цитокином A5). Все эти факторы способствуют развитию местного и системного воспаления [27]. Клетки эпикардиальной жировой ткани синтезируют ИЛ 6, ИЛ 1 β , MCP 1, ФНО α , поддерживающие местное воспаление и хемотаксис [33]. Существенную роль в развитии атеросклероза и артериальной гипертензии играет синтез периваскулярной жировой тканью таких факторов, как MCP 1, ИЛ 1/ИЛ 1Ra, ИЛ 6,

ИЛ 8, интерферон γ , IP-10, RANTES, ФНО α [34]. Увеличение объема почечной жировой ткани ассоциируется с увеличением реабсорбции натрия в почечных канальцах и развитием артериальной гипертензии [35].

Лептин и его рецепторы

Лептин структурно гомологичен с ФНО α , ИЛ 6, лейкоз-ингибирующим фактором, колониестимулирующим фактором гранулоцитов, гликопротеином 130 (gp130) и другими семействами цитокинов и вследствие этого считается цитокиноподобной субстанцией [20]. Ядерно-магнитный резонанс и кристаллографический анализ выявили четырехспиральную структуру лептина с четырьмя антипараллельными α -спиралями, соединенными двумя длинными перекрещивающимися плечами и одной короткой петлей.

Лептин кодируется геном LEP, у человека он локализуется в хромосоме 7 α 31.3, состоит из трех экзонов, разделенных двумя интронами [36]. Высказывается предположение, что «инициатором» ожирения является мишень ССАТ/энхансер-связывающего белка α – транскрипционный фактор, вовлеченный в развитие адипоцитов и регуляцию их метаболизма. Повышенная экспрессия гена LEP была выявлена в подкожной жировой ткани и в сальнике у больных ожирением [36].

Уровень лептина в плазме крови достоверно коррелирует с количеством жировой ткани в организме. Объем жировой ткани и пол человека – основные факторы, определяющие экспрессию гена лептина [37]. У женщин уровень лептина плазмы крови выше, чем у мужчин [38], что может быть связано с особенностями распределения жировой ткани, а также стимулирующим эффектом эстрогенов и прогестерона или подавляющим влиянием андрогенов [39]. У женщин уровень лептина зависит от фаз менструального цикла: в лютеиновую фазу его уровень в 1,5 раза выше, чем в фолликулиновую, и уровень лептина в течение цикла коррелирует с концентрацией прогестерона в плазме [6]. Кроме того, изменения лептина синхронны с колебаниями уровня циркулирующего в крови лютеинизирующего гормона. Между уровнем лептина и содержанием кортикотропина и кортизола в плазме крови существует отрицательная корреляционная связь [26]. Выявлены суточные колебания уровня лептина плазмы крови с отчетливым повышением в ночные часы [26].

Важно отметить, что повышение уровня лептина в плазме крови совпадает с приемом пищи. Гиперфагия может привести к повышению уровня

лептина, в то время как голодание или снижение калорийности пищи приводит к снижению его уровня [37, 40]. Также было показано, что у лиц с нарушениями пищевого поведения в виде повышенного аппетита в вечернее и ночное время суток выше средние значения ИМТ, уровня лептина и СРБ плазмы крови натошак [3]. Низкий уровень лептина (при голодании и недостаточном питании) сопровождается развитием иммунодефицита и ослаблением защитных функций организма, включающих атрофию лимфоидной ткани и дисфункцию Т лимфоцитов, что может быть восстановлено посредством экзогенного введения лептина [41]. Снижение уровня лептина в плазме может привести к адаптивному ответу центральной нервной системы на голодание путем снижения репродуктивной функции и функции щитовидной железы [40]. Лептин способствует перераспределению внутрипеченочной глюкозы путем усиления глюконеогенеза и снижения гликогенолиза [42].

Лептин взаимодействует с рецептором на клеточной мембране, что приводит к образованию гомодимера. Рецептор к лептину — это трансмембранный белок, структурно гомологичный с семейством рецепторов к gp130. Известны пять изоформ рецепторов к лептину: Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd и Ob-Re. Ген LEPR кодирует рецептор к лептину. У человека этот ген расположен в хромосоме 1p31 [20, 22, 43]. Экстрацеллюлярный лептин-связывающий домен сходен для всех рецепторов, различия касаются длинного цитоплазматического домена. Внеклеточный домен рецептора содержит два участка связывания цитокинов, один из участков — специфическая зона связывания лептина. Считается, что растворимая форма рецептора (Ob-Re) содержит трансмембранные остатки, тем не менее полностью состоит из внеклеточного домена [44]. Трансмембранный домен включает в себя 23 аминокислоты и внутриклеточный домен, переменный по длине. Внутриклеточный домен обычно связан с одним или двумя доменами, между тем как у большинства рецепторов к gp130 три домена. Цитоплазматический домен позволяет рецептору взаимодействовать с внутриклеточными мессенджерами, такими как киназа митогенактивируемого белка (MAP), субстрат инсулинового рецептора (СИР-1 и СИР-2), оксид азота (NO), киназа Януса (JAK) и фактор трансдукции и активации транскрипции (STAT) [20, 45]. В то время как один домен нужен для активации JAK2 в короткой форме лептинового рецептора (Ob-Rs), второй домен необходим для полной трансдукции сигнала JAK-STAT [46]. При связывании лептина Ob-Rb рецеп-

тор приводит к активации STAT1, STAT3, STAT5 и STAT6 *in vitro* и только STAT3 — *in vivo*. Прямая активация STAT в настоящее время изучена не полностью, но отчасти описана для клеток сердца, головного мозга и других клеточных линий [45, 46]. Ранее проведенные исследования выявили прямую активацию сигнального механизма Ob-Rs через путь MAP киназы [46]. Кроме того, внеклеточная сигнал-регулируемая киназа (ERK) активируется стимуляцией лептином. В эндотелиальных клетках сосудов лептин может активировать пути трансдукции стресс-активируемой протеинкиназы (SAPK) и Jun NH2 — терминальной киназы (JNK) семейства MAP киназ [47]. Пути активации SAPK/JNK киназ связаны с действием лептина, и гиперлептинемия может приводить к увеличению активных форм кислорода. Следовательно, длительное существование гиперлептинемии потенциально опасно. Активация SAPK/JNK может способствовать окислительному эффекту лептина, особенно при продолжительной его циркуляции в больших количествах [47]. Сигнальный путь действия лептина через JAK2/STAT3 может лежать в основе его хронического эффекта на окисление липидов в скелетной мускулатуре [48].

Рецепторы лептина представлены в различных областях мозга, в том числе в гипоталамусе, а также в различных тканях, включая печень, почки, надпочечники, яичники, поджелудочную железу, скелетные мышцы, слепую кишку, легкие и сердце, а также в гемопоэтических клетках, [43, 44, 49, 50]. Растворимая изоформа рецепторов лептина циркулирует в сыворотке крови и выступает в роли лептин-связывающего белка [49]. Исследования, проведенные на мышах, показали, что длинная форма рецептора, признанная наиболее значимой для передачи сигнала, локализована преимущественно в гипоталамусе и отсутствует в большинстве других тканей [50]. Короткие изоформы рецепторов лептина экспрессируются практически во всех тканях и особенно широко представлены в почках, легких и хориоидном сплетении головного мозга [22].

Роль лептина в развитии компонентов метаболического синдрома

Дислипидемия

Дислипидемия является одним из основных и наиболее часто встречающихся диагностических критериев метаболического синдрома. Характерными нарушениями показателей липид-транспортной системы являются гипертриглицеридемия, повышение холестерина липопротеинов низ-

кой плотности (ЛПНП), снижение холестерина ЛПВП. Во многих исследованиях установлена роль лептина в метаболизме липидов в сосудистой стенке. Лептин стимулирует секрецию липопротеинлипазы культивированными макрофагами человека и крыс [12]. Липопротеинлипаза, синтезируемая макрофагами, проатерогенна, так как обеспечивает накопление липопротеинов в субэндотелии; в отличие от этого фермента липопротеинлипаза, связанная с эндотелием, принимает участие в метаболизме липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и хиломикрон. Лептин стимулирует накопление эфиров холестерина в ксантомных клетках, этот феномен наблюдается в условиях высокого уровня глюкозы плазмы крови. Накопление эфиров холестерина в ксантомных клетках на фоне гиперлептинемии и гипергликемии происходит вследствие активации ацетил-КоА, холестерол ацетилтрансферазы и деактивации холестерол эстеразы. Вместе с тем в условиях нормогликемии лептин предотвращает перегрузку макрофагов холестерином [31].

В нескольких клинических исследованиях была показана обратная зависимость между уровнем лептина и холестерина ЛПВП, а также аполипопротеина AI [12]. В работе D.L.Silver и соавт. было показано, что у мышей линии ob/ob с высоким уровнем холестерина ЛПВП лептин ускоряет печеночный клиренс этих липопротеинов, активируя фагоцитарный рецептор типа B1, тем самым снижая уровень ЛПВП в плазме крови [51]. Таким образом, за счет снижения уровня холестерина ЛПВП лептин может ухудшать выведение холестерина из периферических тканей, в том числе из сосудистой стенки.

Состояние гиперлептинемии является значимым фактором в развитии оксидативного стресса и окислительной модификации липопротеинов плазмы крови. Оксидативный стресс и, в частности, окислительная модификация липопротеинов плазмы крови играют важнейшую роль в процессе атерогенеза [12]. Последние исследования на животных и у человека показали, что ожирение связано с хроническим слабо выраженным оксидативным стрессом и эта связь не зависит от других известных факторов риска, таких как гиперлипидемия, гипергликемия и гиперинсулинемия [52]. Однако о проокислительной роли лептина при ожирении известно немного. Для мышей ob/ob (с дефицитом лептина) характерно снижение антиоксидантной защиты, о чем свидетельствует пониженная активность каталазы, глутатион пероксидазы и глутатион редуктазы; экзогенное введение

лептина устраняет эти изменения [12]. У членов турецкой семьи с врожденным дефицитом лептина были отмечены пониженная активность глутатион пероксидазы плазмы крови и эритроцитов, а также сниженная активность супероксид дисмутазы эритроцитов, что свидетельствует о нарушении антиоксидантной защиты [53]. Следует с сожалением констатировать, что эффект заместительной терапии лептином у этих пациентов изучен не был.

В 1999 г. A.Bouloumie и соавт. сообщили, что лептин в концентрации от 1 до 100 нг/мл увеличивает выработку активных форм кислорода в культивированных эндотелиальных клетках пупочной вены человека [47]. В этих исследованиях показано, что лептин запускает выработку H_2O_2 вместо супероксида. Стимуляция образования активных форм кислорода привела к повышению активности JNK, ДНК-связывающей активности двух провоспалительных транскрипционных факторов: активирующего протеина 1 и нуклеарного фактора κB и сверхэкспрессии MCP 1 – хемокина, вовлеченного в атерогенез. В эндотелиоцитах аорты быков лептин в физиологической концентрации (10 нг/мл) увеличивал продукцию активных форм кислорода путем стимуляции митохондриального окисления жирных кислот [47, 54]. Более поздние исследования выявили проокислительный эффект лептина и на примере других клеток, таких как гладкомышечные клетки сосудов и макрофаги [52, 55].

Сведения о влиянии лептина на окислительный стресс *in vivo* немногочисленны. В экспериментальном исследовании на мышцах лептин, вводимый в дозе 0,23 мг/кг через день в течение 15 дней, не оказывал влияния на продукты перекисного окисления липидов в печени, почках и мозге, в то же время лептин усиливал проокислительный эффект этанола. В исследованиях на крысах при подкожном введении лептина (0,25 мг/кг 2 раза в сутки в течение 7 дней) на фоне возрастания концентрации лептина в плазме крови было выявлено увеличение экскреции с мочой 8-изопростана, чувствительного и специфического маркера окислительного стресса *in vivo* [12]. Кроме того, при введении лептина в плазме крови повышается концентрация других продуктов перекисного окисления липидов, таких как малоновый диальдегид, 4-гидроксиалкеналин, гидроперекиси липидов, а также увеличивается число карбонильных групп белков, дающее начало последующему окислению белков, опосредованному активными формами кислорода. Введение лептина ассоциировано с увеличением в почечной ткани малонового диальдегида, 4-гидроксиалкеналей и снижением аконитаз-

ной активности [35]. Приведенные данные свидетельствуют о том, что гиперлептинемия индуцирует окислительный стресс как в плазме, так и в других тканях экспериментальных животных.

В сердечно-сосудистой системе известно несколько потенциальных источников активных форм кислорода: НАДФН-оксидаза, индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS), ксантин оксидаза и митохондриальная дыхательная цепь. О механизме, посредством которого лептин увеличивает образование активных форм кислорода, известно немного, однако вовлечение митохондриальной респираторной цепи и НАДФН-оксидазы было подтверждено в исследованиях *in vitro* [47, 54]. Лептин увеличивает экспрессию и активность НАДФН-оксидазы в изолированных кардиомиоцитах крыс, этот эффект уменьшался под действием антагонистов рецептора эндотелина 1 (ET-1). Поскольку лептин стимулирует продукцию эндотелина 1 (ET-1) в кардиомиоцитах и эндотелиальных клетках [35], то существует предположение, что лептин может стимулировать образование активных форм кислорода посредством эндотелина и НАДФН-зависимого пути. Кроме того, активность iNOS может привести к окислительному стрессу путем образования большого количества NO, а экспрессия iNOS, как уже известно, стимулируется лептином [56].

Взаимосвязь между лептином и окислительным стрессом у человека подтверждена в исследовании E. Роггеса и соавт. [57], в котором была обнаружена корреляция между уровнем лептина плазмы крови и окисленными ЛПНП у 60 здоровых женщин в постменопаузе. Наряду с лептином выявлена корреляция уровня окисленных ЛПНП с общим холестерином и растворимым тромбомодулином. Вместе с тем между ИМТ, отношением окружности талии к окружности бедер, ЛПНП, инсулином плазмы крови натощак и уровнем окисленных ЛПНП корреляции выявлены не были. После 12-недельной программы по снижению массы тела уровень окисленных ЛПНП снизился, и этот показатель коррелировал только со снижением уровня лептина плазмы [57].

Параоксоназа 1 синтезируется в гепатоцитах и секретируется в кровь, циркулируя в дальнейшем в комплексе с ЛПВП. Ранее известный как фермент, разрушающий фосфорорганические инсектициды, параоксоназа 1 оказывает антиатеросклеротическое действие, предотвращая окислительную модификацию липопротеинов плазмы крови, гидролизуя гомоцистеин-тиолактон [58]. Помимо плазмы и печени, параоксоназа 1 в небольших количествах со-

держится в других тканях, где может осуществлять местное антиоксидантное действие. Активность параоксоназы 1 снижена у пациентов практически со всеми факторами сердечно-сосудистого риска, включая гиперлипидемию, ожирение, сахарный диабет и курение [59]. «Нокаутные» по параоксоназе 1 мыши предрасположены к атеросклерозу. В перспективных клинических исследованиях показано, что низкая активность параоксоназы 1 предрасполагает к острым сердечно-сосудистым заболеваниям у человека [59].

Активность параоксоназы 1 и уровень ЛПВП плазмы крови у пациенток с ожирением ниже, чем у женщин с нормальной массой тела, при этом выявлена отрицательная корреляция между этим ферментом и уровнем лептина плазмы. В клиническом исследовании, включавшем 40 больных с выраженным ожирением, хирургическое лечение (гастропластика — уменьшение объема желудка) сопровождалось снижением уровня лептина плазмы, что коррелировало с ростом активности параоксоназы 1 [56]. Эти данные указывают на то, что гиперлептинемия может привести к дефициту параоксоназы 1 и снижению уровня ЛПВП плазмы крови у человека.

Инсулинорезистентность и нарушение углеводного обмена

Выявлено взаимодействие между эффектами лептина и инсулина, следовательно, между гиперлептинемией и гиперинсулинемией [17, 60]. У лиц, страдающих ожирением, нередко одновременно выявляются гиперлептинемия и гиперинсулинемия [17, 61, 62]. У пациентов с артериальной гипертензией выявляется высокий уровень проинсулина, инсулина и лептина, а также регистрируется положительная корреляционная связь между этими показателями [17, 63, 64]. В работе российских авторов под руководством О.В. Бородиной установлено, что повышенный уровень лептина у детей и подростков с ожирением прямо коррелирует с гиперинсулинемией и снижением чувствительности периферических тканей к инсулину [65]. Сигнальные механизмы лептина и инсулина в метаболизме глюкозы и расходе энергии немного отличаются, хотя оба гормона действуют на рецепторы в одной и той же зоне гипоталамуса и приводят к снижению аппетита [66].

Взаимодействие между лептином и инсулином достаточно сложно. При воздействии инсулина и глюкозы на адипоциты синтез лептина может существенно увеличиться [17, 64, 67]. Именно этим можно объяснить возникновение феномена гипер-

лептинемии при сахарном диабете 2-го типа. С другой стороны, повышение уровня лептина в плазме крови приводит к снижению выработки инсулина и увеличению чувствительности к инсулину периферических тканей [60]. В экспериментах на крысах было установлено, что ожирение, вызванное диетой, сопровождается эндотелиальной дисфункцией без развития резистентности к инсулину [62]. В то же время в ряде других исследований длительные гиперфагия и гиперлептинемия индуцировали инсулинорезистентность [68]. Предполагается, что избыточное фосфорилирование СИР-1/СИР-2 вследствие длительной гиперлептинемии и последующая недостаточность фосфатидилинозитол-3-киназной активности могут играть роль в индукции инсулинорезистентности [69]. Роль лептина в высвобождении и действии инсулина до сих пор обсуждается, приводятся противоречивые наблюдения. Полагают, что уровень лептина и длительность его действия могут быть решающими факторами в регуляции активности инсулина и чувствительности к нему периферических тканей [60].

Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия — один из компонентов, составляющих метаболический синдром. Существует достаточно доказательств того, что повышение артериального давления при метаболическом синдроме является следствием абдоминального ожирения, инсулинорезистентности и гиперинсулинемии [70]. Лептин, как и другие биологически активные вещества, обладает некоторыми сосудистыми эффектами и участвует в регуляции тонуса симпатической нервной системы и артериального давления.

Клинические исследования G.Grassi и соавт. и M.Vaz и соавт. [71, 72], основанные на данных микронейрографии и измерении уровня норадреналина плазмы крови, показали, что ожирение у человека связано не с супрессией [73], а с активацией симпатической нервной системы. Исходя из этого, можно предположить существование связи между активностью симпатической нервной системы и уровнем лептина, что было подтверждено в ходе перекрестных исследований. Говоря о регуляции артериального давления, можно сказать, что наибольшее значение повышение уровня лептина и увеличение активности симпатической нервной системы имеют на уровне почек [74].

Активность симпатической нервной системы считается ключевым ингибитором высвобождения лептина. В экспериментальных исследованиях по-

казано, что катехоламины, включая норадреналин, адреналин и изопреналин способны ингибировать синтез лептина. Следовательно, существует отрицательная обратная связь между лептином и симпатической нервной системой [15]. Парадоксально, но лептин способен активировать симпатическую нервную систему на уровне гипоталамуса и стимулировать высвобождение адреналина из мозгового слоя надпочечников.

Регуляторные эффекты лептина на тонус сосудов и артериальное давление были продемонстрированы в эксперименте при введении этого вещества в желудочки мозга, а также при внутривенном введении. Эти данные демонстрируют как центральное, так и периферическое действие лептина. Введение лептина в желудочки мозга приводит к повышению артериального давления, одновременно повышается и активность симпатической нервной системы [75]. Прессорный эффект лептина пропорционален его уровню в цереброспинальной жидкости. У грызунов лептин, введенный внутривенно или в желудочки мозга, существенно увеличивает влияние симпатической нервной системы на уровне почек, в жировой ткани, скелетной мускулатуры и мозговом слое надпочечников [76]. Интересно, что доза лептина, требующаяся для увеличения выброса катехоламинов при внутривенном введении, должна быть примерно в 100 раз выше, чем при введении в желудочки мозга. Следовательно, лептин вызывает активацию симпатической нервной системы преимущественно через центральный механизм действия. Внутривенное введение лептина индуцировало повышение артериального давления и снижение массы тела. После завершения внутривенных инфузий лептина его гипертензивное действие прекращалось [77]. Доказано, что при ожирении гиперинсулинемия приводит к увеличению симпатической активности. В повышении активности симпатической нервной системы при ожирении вероятно взаимосвязь между эффектами лептина и других сигнальных путей.

Гипоталамические рецепторы лептина участвуют в транспорте лептина через гематоэнцефалический барьер [46]. Уровень лептина в цереброспинальной жидкости намного ниже, чем в плазме. Центральное действие лептина связано с увеличением его концентрации в цереброспинальной жидкости, повышением активности JAK/STAT3 и тонуса симпатической нервной системы, что приводит к снижению потребления пищи. JAK/STAT и СИР-2 могут играть роль медиаторов в лептин-индуцированной активации фосфатидилинозитол-3 киназы [78], которая является важным сигнальным

регулятором сосудистого тонуса [74]. Особый путь метаболизма – активация JAK2 лептином, за которым следует фосфорилирование тирозина СИР-2, что приводит к повышению фосфатидилинозитол-3-киназной активности. Считается, что повышение тонуса симпатической нервной системы обуславливает кардиоваскулярный ответ на действие лептина в виде повышения тонуса сосудов и артериального давления. Нужно отметить, что лептин вызывает релаксацию периферического сосудистого русла. Этот феномен обусловлен NO-зависимым или NO-независимым механизмами при отсутствии влияния симпатической нервной системы [46, 77, 79]. Индуцированное лептином высвобождение NO и вазодилатация могут служить противовесом лептин-опосредованному повышению симпатической активности.

Лептин оказывает и прямое воздействие на периферические сосуды посредством влияния на такие медиаторы, как NO и ET-1 [80]. В работе C.Vecchione и соавт. показано, что под влиянием лептина возможно вовлечение AMФ-активированной протеинкиназы в усиление фосфорилирования эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и продукции NO [56]. AMФ-активированная протеинкиназа выступает медиатором метаболического эффекта лептина, включая стимуляцию потребления глюкозы и окисление жирных кислот [54]. AMФ-активированная протеинкиназа стимулирует фосфорилирование eNOS в таких клетках, как эндотелиоциты и миоциты, обеспечивая тем самым важную регуляторную связь между метаболическим стрессом и функцией кардиомиоцитов и клеток сосудистой стенки [47]. Лептин-индуцированная регуляция NO в сердечно-сосудистой системе может быть связана с усиленной экспрессией и активацией AMФ-активированной протеинкиназы. Тем не менее действие NO в регуляции сердечно-сосудистой системы, вызванное лептином, все еще остается спорным.

Интегральный механизм действия лептина на сосудистый тонус и регуляцию артериального давления складывается из прессорного (симпатическая активация) и депрессорного (увеличение NO) эффектов. Современные трансгенные модели лептина и его рецепторов дают возможность оценить роль лептина в регуляции сосудистого тонуса. Трансгенные мыши с повышенным уровнем экспрессии лептина имеют более высокие цифры артериального давления по сравнению с мышами «дикого» типа, несмотря на увеличение количества туловищного жира [18]. Повышение артериального давления сопровождается увеличением экскреции

норадреналина с мочой и нормализуется после блокады α -адренорецепторов или ганглиоблокады [18]. Эти наблюдения доказывают прессорный эффект лептина, осуществляющийся посредством активации симпатической нервной системы [76]. В работе W.Zhang и соавт. умеренная гиперлептинемия, вызванная пересадкой гена аденовируса мышам с ожирением, способствовала снижению массы тела животных, не влияя на уровень артериального давления [81]. Вместе с тем у мышей линии ob/ob с дефицитом лептина и ожирением артериальное давление ниже, чем у мышей «дикого» типа, имеющих выраженное ожирение. Введение лептина мышам ob/ob привело к повышению артериального давления несмотря на снижение потребления пищи и массы тела [18]. J.Wang и соавт. показали, что реакция сосудов на действие лептина не зависит от влияния инсулина на тонус артериол и от наличия инсулинорезистентности [37]. Алиментарное ожирение, сопровождающееся гиперлептинемией и лептинорезистентностью, индуцирует дисфункцию эндотелия [37], но не является причиной развития инсулинорезистентности [62]. Имеются данные и о том, что инсулинорезистентность не является предпосылкой к развитию резистентности сердечно-сосудистой системы к лептину [61]. Таким образом, можно предположить, что лептин и инсулин имеют отличные друг от друга сигнальные механизмы регуляции тонуса сосудов.

С метаболическим синдромом связан высокий риск развития атеросклероза и ишемической болезни сердца. В исследовании популяции по типу случай-контроль A.M.Thogersen и соавт. впервые показали, что лептин плазмы крови значительно выше у пациентов, у которых при проспективном наблюдении в дальнейшем раньше развивался инфаркт миокарда, чем у лиц из группы сравнения [82]. Кроме того, установлено, что, ориентируясь на уровень лептина плазмы крови, можно прогнозировать развитие инфаркта миокарда независимо от традиционных факторов риска. Это открытие позже подтвердилось в более крупном исследовании [82]. Лептин является независимым предиктором инфаркта миокарда у мужчин и женщин с артериальной гипертензией [2]. Наряду с влиянием на метаболизм липидов в сосудистой стенке, окислительной модификацией липопротеинов плазмы крови, снижением параоксоназной активности и холестерина ЛПВП лептин оказывает и другие проатерогенные эффекты, участвуя в процессах гемостаза, активации функции тромбоцитов, воспалении, эндотелиальной дисфункции, гипертрофии гладкомышечных клеток.

Активность тромбоцитов и гемостаз

Длинные изоформы рецептора к лептину у человека экспрессируются на тромбоцитах. Физиологические концентрации лептина не оказывают влияния на функцию тромбоцитов, однако его высокие концентрации, наблюдающиеся у лиц с ожирением (когда уровень этого гормона в плазме превышает физиологический — > 30 нг/мл), увеличивают АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов [13, 83]. Ингибиторы фосфолипазы С, протеин киназы С и фосфолипазы А₂ нивелируют активацию тромбоцитов, вызванную лептином. Кроме того, лептин увеличивает концентрацию внутриклеточного Ca²⁺ в тромбоцитах. Согласно этому можно предположить, что лептин стимулирует разрушение фосфолипидов мембраны посредством фосфолипазы С, приводя к образованию диацилглицерола, который активирует протеин киназу С и инозитол-3-фосфат, стимулирующий высвобождение Ca²⁺ из внутриклеточных запасов [83]. *In vitro* лептин усиливает экспрессию Р-селектина тромбоцитов человека. С помощью JAK2 и СИР-1-зависимого пути лептин активирует фосфатидилинозитол-3-киназу с последующей активацией серин-треониновой протеинкиназы, что усиливает фосфорилирование и активность фосфодиэстеразы-3 и снижает уровень внутриклеточного циклического аденозин монофосфата, который является известным ингибитором активности тромбоцитов.

Исследования *in vivo* подтверждают протромботический эффект лептина. У мышей линий ob/ob и db/db после повреждения сонной артерии, индуцированного трихлоридом железа (FeCl₃), формирование тромба было замедлено по сравнению с контрольной группой [24]. Однократное интраперитонеальное введение лептина в дозе 0,06 мг/кг перед повреждением артерии нормализовало время образования тромба только у ob/ob, но не у мышей линии db/db. В то же время высокие дозы лептина (0,6 мг/кг) способствовали формированию артериального тромбоза, вызванного повреждением, не только у мышей линии ob/ob, но и у животных «дикого» типа. Однократное введение исследуемого гормона не улучшало метаболические изменения, наблюдаемые у ob/ob мышей. Как и ожирение, дефект в тромбообразовании у этих животных также имеет причиной дефицит лептина. Кроме того, лептин в концентрации > 10 нг/мл усиливает эффект АДФ, стимулирующий агрегацию тромбоцитов. Этот феномен установлен у мышей «дикого» типа и мышей ob/ob, но не у db/db мышей, что согласуется с исследованиями на тромбоцитах человека [13, 83].

Влияние лептина на агрегацию тромбоцитов подтверждает и экспериментальное исследование, в котором показано, что у лептин-дефицитных мышей и мышей с дефектом рецепторов к лептину образование тромба после фотохимического повреждения сонной артерии, вызванного локальным воздействием лазера, было ослаблено [23]. Лептин, введенный однократно непосредственно перед повреждением артерии, нормализовал время образования сгустка у животных ob/ob. Кроме того, пересадка костного мозга от мышей db/db мышам «дикого» типа приводит к замедлению тромбообразования. Это означает, что для нормального тромбообразования требуются длинные изоформы рецепторов к лептину, которые экспрессируются на клетках, образовавшихся в костном мозге (предположительно, тромбоцитах). Более того, введение лептин-нейтрализующих антител, блокирующих эндогенный лептин у мышей дикого типа, замедляло артериальное тромбообразование после FeCl₃-индуцированного повреждения. Следовательно, даже в физиологических условиях лептин *in vivo* участвует в регуляции активности тромбоцитов [24].

У пациентов с ожирением выявлена повышенная агрегация тромбоцитов. Агрегация тромбоцитов была сопоставима у пациентов с гиперлептинемией в сочетании с ожирением и у пациентов с наследственным дефицитом лептина [83]. Можно предположить, что помимо лептина имеются и другие факторы, ответственные за гиперактивность тромбоцитов. В исследовании G.Giandomenico и соавт. лептин усиливал агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ, коллагеном и адреналином только у 40% исследуемых лиц («responders»), но не оказал эффекта на тромбоциты, полученные у 60% обследованных («non-responders») [84]. Кроме того, «non-responders» характеризуются низкой экспрессией рецепторов к лептину на изолированных тромбоцитах. Следовательно, можно предположить, что лептин способен потенцировать атеротромбоз только у части пациентов.

О роли эндогенного лептина в регуляции гемостаза у человека известно немного. У 44 женщин с ожирением без традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний лептин плазмы коррелировал с экскрецией с мочой 11-дигидротромбоксана В₂, устойчивого метаболита тромбоксана А₂ и маркера тромбоцитарной активности *in vivo* [85]. Снижение калорийности пищи, сопровождающееся снижением уровня лептина, приводит к снижению тромбоцитарной активности, что находит отражение в снижении концентрации Р-селек-

тина плазмы крови. В некоторых исследованиях показано, что введение лептина в физиологических дозах предотвращает индуцированное голоданием снижение Р-селектина у лиц с ожирением [83]. Можно предположить, что снижение активности тромбоцитов во время ограничения калорийности пищи развивается вследствие снижения уровня лептина плазмы крови [83]. У мужчин с ишемической болезнью сердца лептин положительно коррелирует с концентрацией в плазме ингибитора активатора плазминогена 1 (РАI-1) — главного эндогенного ингибитора фибринолиза [82]. У женщин в пременопаузе наблюдается положительная корреляция между лептином и РАI-1, не зависящая от количества туловищного жира и чувствительности к инсулину [20]. В исследовании HPFS (Health Professionals Follow-up Study) у 268 взрослых мужчин без сердечно-сосудистых заболеваний лептин значимо коррелировал с уровнями фибриногена и фактора Виллебранда (vWF). В шведском популяционном исследовании выявлена положительная связь между уровнем лептина плазмы крови, фибриногена плазмы и РАI-1, а также отрицательная — между лептином и концентрацией в плазме тканевого активатора плазминогена (tPA). Лептин положительно коррелировал с РАI-1 и отрицательно — с t-РА у 74 обследуемых с умеренной артериальной гипертензией и избыточной массой тела [13]. У 51 здоровой женщины с ожирением лептин плазмы крови положительно коррелировал с уровнем vWF и фактора свертывания VIIa, независимо от возраста, ИМТ, отношения окружности талии и окружности бедер, липидного спектра [83]. Объединив эти данные, можно сделать вывод о том, что лептин способен вызвать не только активацию тромбоцитов, но также оказывает неблагоприятное действие на звено коагуляция—фибринолиз, что нередко наблюдается при метаболическом синдроме.

Провоспалительный эффект лептина

Воспалительный процесс в сосудистой стенке играет важную роль в развитии атеросклероза, в дестабилизации и разрыве атеросклеротической бляшки [34]. Установлено, что маркеры системного воспаления, в частности СРБ, являются независимыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. СРБ влияет на многие проатерогенные эффекты, включая снижение продукции эндотелиального NO, активацию гладкомышечных клеток сосудов, стимуляцию адгезии моноцитов к поверхности эндотелия и др. [34].

Как при нормальной массе тела, так и при ожирении лептин плазмы крови коррелирует с уровнем

белков острой фазы, СРБ и сывороточного амилоида А [86, 87]. Интересно, что у лиц с ИМТ < 25 кг/м² СРБ коррелирует с концентрацией лептина, но не с величиной ИМТ [86]. Кроме того, быстрое введение экзогенного лептина значительно увеличивает уровень СРБ в плазме крови у людей с нормальной массой тела. Напротив, лептин вызывает незначительный подъем уровня СРБ у больных с ожирением [27]. Это наводит на мысль, что пациенты с ожирением могут быть резистентны к провоспалительному эффекту лептина. При снижении массы тела наблюдаются снижение уровней лептина и СРБ плазмы крови, а также корреляция между этими показателями. У пациентов с ожирением при кратковременном ограничении потребления пищи концентрации лептина и СРБ снижаются; эти изменения предшествуют значимым изменениями массы тела. Назначение лептина (не только в фармакологических дозах [27], но также в низких дозах, которые предупреждают вызванную голоданием гиполептинемия, но не повышают лептин плазмы до уровня выше физиологического [83]) лицам с ожирением, находящимся на строгой диете, значительно увеличивает концентрацию СРБ в плазме. Таким образом, можно предположить, что лептин оказывает провоспалительный эффект, связанный с избыточной массой тела и ожирением.

Эндотелиальная дисфункция

Эндотелиальная дисфункция определяется как нарушение вазодилатации в ответ на эндотелийзависимые вазодилататоры, в частности, ацетилхолин. Дисфункция эндотелия характеризуется также нарушением антитромбоцитарных, профибринолитических, противовоспалительных и антипролиферативных свойств эндотелия, медиатором которых выступает NO [88]. Таким образом, дисфункция эндотелия — одна из ключевых составляющих в патогенезе неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Эндотелиальная дисфункция предшествует развитию структурных повреждений в стенке сосуда, распространяясь на не пораженные атеросклерозом области сосудистой стенки [88].

На эндотелиоцитах были выявлены рецепторы к лептину, однако эффект последнего на функцию эндотелия остается не до конца изученным. Исследования *in vitro* продемонстрировали, что лептин в высоких концентрациях может вызывать эндотелийзависимую NO-опосредованную вазодилатацию [56, 79]. В соответствии с этим введение лептина в определенных дозах увеличивает концентрацию в плазме метаболитов NO и его вторичного

мессенджера — циклического гуанозинмонофосфата [12, 77]. Однако в исследованиях *in vivo* лептин-индуцированное высвобождение NO в сосудистой стенке практически не доказано, лишь в некоторых сообщениях высказывается предположение, что лептин может стимулировать продукцию NO вне сосуда [89]. Лептин способен активировать iNOS, которая приводит к выработке NO в большом количестве, что, в свою очередь, оказывает повреждающее действие на эндотелий, индуцирует окислительный стресс и приводит к атерогенезу [89]. В эксперименте было показано, что в концентрациях, характерных для ожирения, лептин ослабляет NO-зависимую вазодилатацию, индуцированную ацетилхолином *in vivo* и *in vitro* [90].

Поскольку ожирение сопровождается хронической гиперлептинемией, особый интерес представляет длительное воздействие лептина на функцию эндотелия. У мышей линии ob/ob выявляются признаки эндотелиальной дисфункции, а экзогенное введение лептина улучшает NO-зависимую релаксацию изолированной аорты [35]. Исследования M.Zanetti и соавт. показали, что лептин, введенный крысам с дефицитом массы тела в дозе 0,4 мг/кг/сутки в течение семи дней, улучшил ацетилхолин-индуцированную NO-зависимую релаксацию грудной аорты, экспрессию eNOS и высвобождение метаболитов NO из сосудистой стенки [91]. Вместе с тем эти эффекты были воспроизведены при нормализации режима кормления животных, а лептин не оказывает самостоятельного влияния на функцию эндотелия [91]. В отличие от этого наблюдения в другом исследовании отмечено, что лептин в дозе 0,5 мг/кг/сутки, назначавшийся в течение семи дней, снижает продукцию NO у крыс, тем не менее эти эффекты не были воспроизведены при нормализации калорийности пищи [35]. Хроническая гиперлептинемия оказывает влияние на выработку эндотелием NO посредством различных механизмов, включая увеличение в плазме жирных кислот, улучшение чувствительности к инсулину, снижение секреции грелина и т.д. [12]. Конечный эффект лептина может быть определен исходным метаболическим статусом исследуемых животных.

Данные ряда исследований указывают на то, что лептин может играть роль в дисфункции и повреждении эндотелия у человека. К примеру, уровень лептина плазмы крови обратно пропорционален степени аденозин-индуцированной (NO-зависимой) вазодилатации коронарных артерий у здоровых мужчин с ожирением [92]. У женщин с ожирением уровень лептина был прямо пропорционален уровням двух маркеров повреждения эндо-

телиа: растворимого тромбомодулина (sTM) и сосудистой молекулы клеточной адгезии (VCAM-1) [57]. Выявленная связь не зависела от ИМТ, отношения окружности талии и окружности бедер, уровня СРБ и чувствительности к инсулину. Кроме того, снижение уровня лептина плазмы на фоне снижения массы тела коррелирует со снижением уровней sTM и VCAM-1 [57]. Выявлена отрицательная корреляция между лептином плазмы и продукцией NO у пациентов с ишемической болезнью сердца с рестенозом после коронарной ангиопластики. Напротив, у здоровых мужчин отсутствует корреляция между уровнем лептина и функцией эндотелия, оцениваемой по степени снижения кровотока в плечевой артерии в ответ на введение ингибитора NO-синтазы [63]. Таким образом, в настоящее время роль лептина в регуляции эндотелиальной функции у человека остается спорной.

Гладкомышечные клетки сосудов

Рецепторы к лептину экспрессируются на гладкомышечных клетках сосудов. *In vitro* лептин стимулирует миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток грудной аорты крыс. Пролиферативный эффект лептина также наблюдается в гладкомышечных клетках аорты человека [43].

Лептин стимулирует и гипертрофию гладкомышечных клеток. Стимулом для развития гипертрофии гладкомышечных клеток является растяжение сосудистой стенки, которое в исследованиях на воротной вене кролика индуцировало экспрессию как лептина, так и его рецептора [93]. Лептин-нейтрализующие антитела устраняют вызванную растяжением гипертрофию. Нужно отметить, что лептин стимулирует экспрессию матриксной металлопротеиназы-2 в гладкомышечных клетках сосудов человека. Матриксные металлопротеиназы играют существенную роль в миграции гладкомышечных клеток из средней оболочки сосуда в интиму, а также в разрыве атеросклеротических бляшек [93]. Влияние лептина на миграцию гладкомышечных клеток осуществляется через фосфатидилинозитол-3 киназу, а клеточная гипертрофия — через JAK2 и внеклеточную сигнал-регулируемую киназу [35].

Помимо прямого влияния на пролиферацию гладкомышечных клеток, лептин может стимулировать ремоделирование сосудов, способствуя образованию пролиферативных и профиброзных цитокинов. В частности, лептин стимулирует синтез и секрецию ET-1 в эндотелиальных клетках пупочной вены человека [56]. ET-1 — потенциальный митоген для клеток сосудов; в сердечно-сосудис-

той системе его экспрессия повышается при ожирении. В гладкомышечных клетках воротной вены кролика лептин индуцирует экспрессию генов рецепторов к препроэндотелину 1 и эндотелину ЕТА [93]. Также в этих клетках лептин стимулирует экспрессию рецепторов к ангиотензиногену и ангиотензину II. Подавление синтеза ЕТ-1 и ангиотензина II, а также блокада их рецепторов приводили к исчезновению «гипертрофического» влияния лептина на уровне сосудистой стенки [93].

Трансформирующий ростовой фактор (TGF) β может быть еще одним медиатором проатерогенного эффекта лептина. Лептин стимулирует синтез TGF β эндотелиальными клетками, и его уровень в плазме крови коррелирует с концентрацией TGF β у пациентов с артериальной гипертензией [57]. TGF β может стимулировать рост гладкомышечных клеток и выработку внеклеточного матрикса, тем самым принимая участие в росте атеросклеротических бляшек, но, с другой стороны, TGF β ингибирует местную воспалительную реакцию, стимулируя фиброз и повышая стабильность бляшки. В нестабильных бляшках наблюдается снижение активности внутриклеточной передачи сигнала, стимулированного TGF β [12].

Влияние образа жизни и фармакотерапии на уровень лептина

У больных ожирением и метаболическим синдромом снижение повышенного уровня лептина наряду с уменьшением массы тела и окружности талии может наблюдаться на фоне регулярных физических нагрузок [83]. Соблюдение диеты также может приводить к нормализации уровня лептина плазмы. Снижение уровня лептина наблюдается у людей, соблюдающих диету, богатую рыбьим жиром, содержащим большое количество омега-3 полиненасыщенных жирных кислот [94]. Лептин может быть мишенью действия современных фармакологических препаратов: статинов [95], фибратов

[96], тиазолидиндионов [97], агонистов II-имидазолиновых рецепторов [1], которые снижают продукцию лептина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожирение — одна из наиболее значимых проблем здравоохранения. Абдоминальное ожирение является одним из компонентов метаболического синдрома наряду с артериальной гипертензией, дислипидемией и гипергликемией. Ожирение и метаболический синдром способствуют развитию сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета. Жировая ткань является эндокринным органом, синтезирующим большое количество адипоцитокинов, участвующих в регуляции пищевого поведения, сосудистого тонуса, уровня липидов и воспаления. Лептин — пептидный гормон, продуцируемый белой жировой тканью, принимает участие в регуляции пищевого поведения и энергообмена. Ожирение характеризуется гиперлептинемией и повышенным аппетитом — лептинорезистентностью. Рецепторы к лептину экспрессируются во многих тканях, включая сердечно-сосудистую систему, а гиперлептинемия нередко сочетается с дислипидемией, гипергликемией, артериальной гипертензией. Высокий уровень лептина в плазме также нередко сопровождается активацией симпатической нервной системы, эндотелиальной дисфункцией, оксидативным стрессом, провоспалительными и протромботическими нарушениями. Лептин участвует в регуляции функций иммунной системы, гемопоэза, ангиогенеза, развития костной ткани. Вместе с тем многие аспекты влияния лептина на метаболизм изучены недостаточно. Прогностическая ценность определения лептина плазмы крови должна быть определена при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Понимание сигнальных механизмов лептинорезистентности и поиск методов ее преодоления могут иметь клиническое значение в лечении метаболического синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wofford M.R., Hall J.E. Pathophysiology and treatment of obesity hypertension. *Curr Pharm Des* 2004; 10: 3621–37.
2. Wallace A.M., McMahon A.D., Packard C.J., et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation* 2001; 104: 3052–6.
3. Гамошинская А.А., Казека Г.Р., Бабина Т.Д. Связь уровня лептина крови и ряда других клинических и гормональных показателей с особенностями пищевого поведения у мужчин. *Бюллетень СО РАМН* 2003; 1: 40–4.
4. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Доступно на: http://www.idf.org/webdata/docs/Metac_syndrome_def.pdf.
5. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008; 7(6): 16.

6. Сундукова Е.Л., Миняйлова Н.Н., Ровда Ю.И. Влияние лептина на клинико-метаболические процессы организма, развитие ожирения и синдрома инсулинорезистентности. *Мать и Дитя в Кузбассе* 2008; 32(1): 17–22.
7. Mulé G., Nardi E., Cottone S., et al. Impact of metabolic syndrome on left ventricular mass in overweight and obese hypertensive subjects // *Int J Cardiol* 2007; 121(3): 267–75.
8. De Michele M., Panico S., Iannuzzi A., et al. Association of obesity and central fat distribution with carotid artery wall thickening in middleaged women. *Stroke* 2002; 33: 2923–8.
9. Eckel R.H., Krauss R.M. American Heart Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease. AHA Nutrition Committee. *Circulation* 1998; 97: 2099–100.
10. Manson J.E., Willett W.C., Stampfer M.J., et al. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med* 1995; 333: 677–85.
11. McGill H.C. Jr., McMahan C.A., Herderick E.E., et al., Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation* 2002; 105: 2712–8.
12. Beltowski J. Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006; 189: 47–60.
13. 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.
14. Zhang Y., Proenca R., Maffei M. et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425–32.
15. Eikelis N., Lambert G., Wiesner G. et al. Extraadipocyte leptin release in human obesity and its relation to sympathoadrenal function. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 286: 744–52.
16. Esler M., Vaz M., Collier G. et al. Leptin in human plasma is derived in part from the brain, and cleared by the kidneys. *Lancet* 1998; 351(9106): 879.
17. Toth B., Fischl A., Scholz C. et al. Insulin and leptin receptors as possible new candidates for endocrine control in normal and disturbed human pregnancy. *Mol Hum Reprod* 2009; 15(4): 231–9.
18. Aizawa-Abe M., Ogawa Y., Masuzaki H. et al. Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension. *J Clin Invest* 2000; 105: 1243–52.
19. Bado A., Levasseur S., Attoub S. et al. The stomach is a source of leptin. *Nature* 1998; 394: 790–3.
20. Ahima R.S., Flier J.S. Leptin. *Ann Rev Physiol* 2000; 62: 413–7.
21. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертензия. *Сердце* 2003; 2(3): 102–44.
22. Tartaglia L.A., Dembski M., Weng X., et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995; 83: 1263–71.
23. Bodary P.F., Westrick R.J., Wickenheiser K.J., et al. Effect of leptin on arterial thrombosis following vascular injury in mice. *JAMA* 2002; 287: 1706–9.
24. Konstantinides S., Schafer K., Neels J.G., et al. Inhibition of endogenous leptin protects mice from arterial and venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 2196–201.
25. Matarese G., Moschos S, Mantzoros CS. Leptin in immunology. *J Immunol* 2005; 173: 3137–42.
26. Chan J.L., Bullen J., Stoyneva V., et al. Recombinant methionyl human leptin administration to achieve high physiologic or pharmacologic leptin levels does not alter circulating inflammatory marker levels in humans with leptin sufficiency or excess. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1618–24.
27. Hukshorn C.J., Lindeman J.H., Toet K.H., et al. Leptin and the proinflammatory state associated with human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1773–8.
28. Kopelman P.G. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000; 404: 635–43.
29. Sharma A.M. Obesity and cardiovascular risk. *Growth Horm IGF Res* 2003; 13(Suppl A): 10–7.
30. Торшин И.Ю., Громова О.А. Сосудистые заболевания сердца, мозга и молекулярные гены. Часть 2: Роль молекулярных генов в системе гемостаза и формировании атеросклероза. *Грудный пациент* 2008; 4: 3–14.
31. Schaffler A., Muller-Ladner U., Scholmerich J., et al. Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human diseases. *Endocr Rev* 2006; 27: 449–67.
32. Goodpaster B.H., Thaete F.L., Kelley D.E. Thigh adipose tissue distribution is associated with insulin resistance in obesity and in type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 885–92.
33. Mazurek T., Zhang L., Zalewski A., et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 2003; 108: 2460–6.

34. Yudkin J.S., Eringa E., Stehouwer C.D. «Vasocrine» signalling from perivascular fat: a mechanism linking insulin resistance to vascular disease. *Lancet* 2005; 365: 1817–20.
35. Bełtowski J., Wójcicka G., Marciniak A. et al. Oxidative stress, nitric oxide production, and renal sodium handling in leptin-induced hypertension. *Life Sci* 2004; 74: 2987–3000.
36. Isse N., Ogawa Y., Tamura N., et al. Structural organization and chromosomal assignment of the human obese gene. *J Biol Chem* 1995; 270: 27728–33.
37. Wang J., Obici S., Morgan K., et al. Overfeeding rapidly induces leptin and insulin resistance. *Diabetes* 2001; 50: 2786–91.
38. Considine R.V., Considine E.L., Williams C.J., et al. The hypothalamic leptin receptor in humans: identification of incidental sequence polymorphisms and absence of the db/db mouse and fa/fa rat mutations. *Diabetes* 1996; 45: 992–4.
39. Shimizu H., Shimomura Y., Nakanishi Y., et al. Estrogen increases in vivo leptin production in rats and human subjects. *J Endocrinol* 1997; 154(2): 285–92.
40. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Целиковская А.Л. Влияние лептина на регуляцию массы тела. *Consilium Medicum. Сердечная недостаточность* 2001; 2(3): 309–16.
41. Velloso L.A., Savino W., Mansour E. Leptin action in the thymus. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1153: 29–34.
42. Kamohara S., Burcelin R., Halaas J.L., et al. Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nature* 1997; 389: 374–7.
43. Fei H., Okano H.J., Li C., et al. Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (Ob-R) in mouse brain and other tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 7001–5.
44. Houseknecht K.L., Portocarrero C.P. Leptin and its receptors: regulators of whole-body energy homeostasis. *Domest Anim Endocrinol* 1998; 15: 457–75.
45. Chua S. Jr. Signal transduction pathways for leptin: an embarrassment of riches. *Diabetes* 2009; 58(3): 513–4.
46. Bjorbaek C., Uotani S., da Silva B., et al. Divergent signaling capacities of the long and short isoforms of the leptin receptor. *J Biol Chem* 1997; 272: 32686–95.
47. Bouloumie A., Marumo T., Lafontan M., et al. Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells. *FASEB J* 1999; 13: 1231–8.
48. Akasaka Y., Tsunoda M., Ide T., Murakami K. Chronic leptin treatment stimulates lipid oxidation in immortalized and primary mouse skeletal muscle cells. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1791(2): 103–9.
49. Murakami T., Yamashita T., Iida M., et al. A short form of leptin receptor performs signal transduction. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 231: 26–9.
50. Schwartz M.W., Seeley R.J., Campfield L.A., et al. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *J Clin Invest* 1996; 98: 1101–6.
51. Silver D.L., Wang N., Tall A.R. Defective HDL particle uptake in ob/ob hepatocytes causes decreased recycling, degradation, and selective lipid uptake. *J Clin Invest* 2000; 105: 151–9.
52. Keaney J.F., Larson M. G., Vasan R. S., et al. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 434–9.
53. Oksanen L., Kainulainen K., Heiman M., et al. Novel polymorphism of the human ob gene promoter in lean and morbidly obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21: 489–94.
54. Yamagishi S., Imaizumi T. Diabetic vascular complications: pathophysiology, biochemical basis and potential therapeutic strategy. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 2279–99.
55. Maingrette F., Renier G. Leptin increases lipoprotein lipase secretion by macrophages: involvement of oxidative stress and protein kinase C. *Diabetes* 2003; 52: 2121–8.
56. Vecchione C., Maffei A., Colella S., et al. Leptin effect on endothelial nitric oxide is mediated through Akt-endothelial nitric oxide synthase phosphorylation pathway. *Diabetes* 2002; 51: 168–73.
57. Porreca E., Di Febbo C., Fusco L., et al. Soluble thrombomodulin and vascular adhesion molecule-1 are associated to leptin plasma levels in obese women. *Atherosclerosis* 2004; 172: 175–80.
58. Ng C.J., Shih D.M., Hama S.Y., et al. The paraoxonase gene family and atherosclerosis. *Free Radic Biol Med* 2005; 38: 153–63.
59. Deakin S.P., James R.W. Genetic and environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-1. *Clin Sci* 2004; 107: 435–47.
60. Ookuma M., Ookuma K., York D. Effects of leptin on insulin secretion from isolated rat pancreatic islets. *Diabetes* 1998; 47: 219–23.

61. Hintz K.K., Aberle N.S., Ren J. Insulin resistance induces hyperleptinemia, cardiac contractile dysfunction but not cardiac leptin resistance in ventricular myocytes. *Int J Obesity* 2003; 27: 1196–203.
62. Naderali E.K., Brown M.J., Pickavance L.C., et al. Dietary obesity in the rat induces endothelial dysfunction without causing insulin resistance: a possible role for triacylglycerols. *Clinical Science* 2001; 101: 499–506.
63. Piatti P., Di Mario C., Monti L.D., et al. Association of insulin resistance, hyperleptinemia, and impaired nitric oxide release with instent restenosis in patients undergoing coronary stenting. *Circulation* 2003; 108: 2074–81.
64. Ren J. Leptin and hyperleptinemia – from friend to foe for cardiovascular function. *J Endocrinol* 2004; 181: 1–10.
65. Бородина О.В., Одуд Е.А., Тимофеев А.В. и др. Особенности секреции лептина у детей и подростков с ожирением. *Проблемы эндокринологии* 2003; 49(5): 20–23.
66. Air E.L., Benoit S.C., Clegg D.J., et al. Insulin and leptin combine additively to reduce food intake and body weight in rats. *Endocrinology* 2002; 143: 2449–52.
67. Narkiewicz K., van de Borne P.J., Cooley R.L., et al. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98: 772–6.
68. Zoico E., Di Francesco V., Bissoli L. et al. Interrelationships between leptin resistance, body composition, and aging in elderly women. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56(9): 1768–9.
69. Harvey J., McKay N.G., Walker K.S., et al. Essential role of phosphoinositide 3-kinase in leptin-induced K(ATP) channel activation in the rat CRI-Giinsulinoma cell line. *J Biol Chem* 2000; 275: 4660–9.
70. Первые Российские рекомендации ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). Комитет экспертов ВНОК. М., 2008.
71. Grassi G., Colombo M., Sevalle G., et al. Dissociation between muscle and skin sympathetic activity in essential hypertension, obesity, and congestive heart failure. *Hypertension* 1998; 31: 64–7.
72. Vaz M., Jennings G., Turner A., et al. Regional sympathetic nervous activity and oxygen consumption in obese normotensive human subjects. *Circulation* 1997; 96: 3423–9.
73. Young J.B., Macdonald I.A. Sympathoadrenal activity in human obesity: heterogeneity of findings since 1980. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992; 16: 959–67.
74. Northcott C.A., Poy M.N., Najjar S.M., Watts S.W. Phosphoinositide 3-kinase mediates enhanced spontaneous and agonist-induced contraction in aorta of deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. *Circ Res* 2002; 91: 360–9.
75. Matsumura K., Abe I., Tsuchihashi T., Fujishima M. Central effects of leptin on cardiovascular and neurohormonal responses in conscious rabbits. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 278(5): 1314–20.
76. Camerino C. Low sympathetic tone and obese phenotype in oxytocin-deficient mice. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17(5): 980–4.
77. Fruhbeck G. Pivotal role of nitric oxide in the control of blood pressure after leptin administration. *Diabetes* 1999; 48: 903–8.
78. Kellerer M., Koch M., Metzinger E., et al. Leptin activated PI-3 kinase in C2C12 myotubes via janus kinase-2 (JAK-2) and insulin receptor substrate-2 (IRS-2) dependent pathways. *Diabetologia* 1997; 40: 1358–62.
79. Kimura K., Tsuda K., Baba A., et al. Involvement of nitric oxide in endothelium-dependent arterial relaxation by leptin. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 273: 745–9.
80. Mitchell J.L., Morgan D.A., Correia M.L., et al. Does leptin stimulate nitric oxide to oppose the effects of sympathetic activation? *Hypertension* 2001; 38: 1081–6.
81. Zhang W., Telemaque-Potts S., Anderson P.R., et al. OR-2: adenoviral leptin as gene therapy for obesity related hypertension. *Am J Hypert* 2002; 15: 1–10.
82. Thogersen A.M., Soderberg S., Jansson J.H., et al. Interactions between fibrinolysis, lipoproteins and leptin related to a first myocardial infarction. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004; 11: 33–40.
83. Canavan B., Salem R.O., Schurgin S., et al. Effects of physiologic leptin administration on markers of inflammation, platelet activation and platelet aggregation during caloric deprivation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5779–85.
84. Giandomenico G., Dellas C., Czekay R.P., et al. The leptin receptor system of human platelets. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1042–9.
85. Davi G., Guagnano M.T., Ciabattini G., et al. Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress. *JAMA* 2002; 288: 2008–14.
86. Shamsuzzaman A.S., Winnicki M., Wolk R., et al. Independent association between plasma leptin and C-reactive protein in healthy humans. *Circulation* 2004; 109: 2181–5.
87. van Dielen F.M., van't Veer C., Schols A.M., et al. Increased leptin concentrations correlate with increased concentrations of inflammatory markers in morbidly obese individuals. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 1759–66.

88. Boger R.H., Bode-Boger S.M., Frolich J.C. The l-arginine-nitric oxide pathway: role in atherosclerosis and therapeutic implications. *Atherosclerosis* 1996; 127: 1–11.
89. Naseem K.M. The role of nitric oxide in cardiovascular diseases. *Mol Aspects Med* 2005; 26: 33–65.
90. Knudson J.D., Dincer U.D., Zhang C., et al. Leptin receptors are expressed in coronary arteries, and hyperleptinemia causes significant coronary endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289: 48–56.
91. Zanetti M., Barazzoni R., Vadori M., et al. Lack of direct effect of moderate hyperleptinemia to improve endothelial function in lean rat aorta: role of calorie restriction. *Atherosclerosis* 2004; 175: 253–9.
92. Sundell J., Huupponen R., Raitakari O.T., et al. High serum leptin is associated with attenuated coronary vasoreactivity. *Obes Res* 2003; 11: 776–82.
93. Zeidan A., Purdham D.M., Rajapurohitam V., et al. Leptin induces vascular smooth muscle cell hypertrophy through angiotensin II – and endothelin-1 dependent mechanisms and mediates stretch-induced hypertrophy. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 315: 1075–84.
94. Winnicki M., Somers V.K., Accurso V., et al. Fish-rich diet, leptin, and body mass. *Circulation* 2002; 106: 289–91.
95. Zhao S.P., Wu Z.H. Atorvastatin reduces serum leptin concentration in hypercholesterolemic rabbits. *Clin Chim Acta* 2005; 360: 133–40.
96. Toruner F., Akbay E., Cakir N., et al. Effects of PPAR γ and PPAR α agonists on serum leptin levels in diet-induced obese rats. *Horm Metab Res* 2004; 36: 226–30.
97. De Vos P., Lefebvre A.M., Miller S.G., et al. Thiazolidinediones repress ob gene expression in rodents via activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *J Clin Invest* 1996; 98: 1004–9.

Женщины с фибрилляцией предсердий: выше риск, меньше внимания

По некоторым оценкам, в 1995 г. в США было зарегистрировано 2,2 млн. человек с фибрилляцией предсердий (ФП). В группе пациентов с ФП в возрасте старше 75 лет (медиана возраста возникновения ФП) около 60% – женщины. Известно, что женщины имеют более высокий риск развития инсульта, ассоциированного с ФП, а после перенесенного инсульта чаще теряют трудоспособность и отмечают более низкое качество жизни, чем мужчины. Авторы статьи выполнили обзор исследований (период 1989–2009 гг.), в которых изучались связанные с полом различия в факторах риска ФП, особенностях клинической картины заболевания и его терапии. Анализ исследований показал, что среди женщин чаще регистрируются клинически явные случаи ФП с более высокой частотой рецидивирования, сопровождающиеся более высокой частотой сердечных сокращений. С более высоким риском развития ФП у женщин, по мнению авторов обзора, могут быть связаны флюктуация уровня гормонов (у женщин предменопаузального возраста), относительно низкая частота назначения им статинов, высокая распространенность ожирения. Отмечено, что риск кровотечения у женщин на фоне антикоагулянтной терапии выше, чем у мужчин. Возможно, именно это объясняет нежелание врачей и пациентов пожилого возраста использовать в терапии ФП варфарин даже притом, что он может быть эффективен. Эффективность катетерной радиочастотной абляции, применяемой в терапии ФП, у мужчин и женщин одинаковая. Однако в лечении женщин с ФП абляцию применяют реже и позже. В заключение авторы подчеркивают необходимость профилактики ФП и начала терапии заболевания (с контролем частоты сердечных сокращений и адекватной антикоагуляцией) сразу после диагностики. Это позволит добиться более значительного снижения риска неблагоприятных исходов у женщин и повышения качества их жизни.

Источник: Gend Med 2009 Sep; 6(3): 419–32. Women with atrial fibrillation: Greater risk, less attention. Volgman A.S., Manankil M.F., Mookherjee D., Trohman R.G.

ИНФОРМАЦИЯ

Уважаемые читатели!

В статье Н.И.Волковой «Гиперандрогения как междисциплинарная проблема, современные подходы к диагностике» (Проблемы женского здоровья, 2009, т.4, №4 стр. 46–54) на странице 46 допущена ошибка. Авторы в статье следует читать «Н.И.Волкова, Т.А. Димитриади «Гиперандрогения как междисциплинарная проблема, современные подходы к диагностике».

Приносим авторам свои извинения.

ПЕНТОКСИФИЛЛИН В ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ПОТЕНЦИАЛ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ У ЖЕНЩИН: ФОКУС НА МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ

В последнее время обсуждается новая концепция развития и течения ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин. В ее основе лежит представление о том, что патогенез ИБС у женщин определяется нарушениями микроциркуляции, неразрывно связанными с анатомическими и функциональными особенностями кровоснабжения миокарда. Потенцировать нарушения на этом уровне сердечно-сосудистой системы способны такие факторы, как повышенное тромбообразование, выраженность которого у женщин заметно выше, чем у мужчин, а также увеличивающаяся с возрастом вязкость крови. В статье обсуждается потенциал коррекции нарушений микроциркуляции у женщин с помощью пентоксифиллина – неспецифического ингибитора фосфодиэстеразы. Учтены экспериментальные данные, а также результаты контролируемых исследований эффективности препарата у больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда или госпитализированных для проведения инвазивного восстановления коронарного кровотока.

Ключевые слова: женщины, ишемическая болезнь сердца, пентоксифиллин, микроциркуляция.

At the present times new conception of development and clinical course of coronary heart disease (CHD) in women is discussed. It is based on the fact that pathogenesis of CHD is determined with microcirculation disorders, inseparably related to anatomic and functional peculiarities of myocardium vascularization. Such factors as increased thrombus formation, which significance is higher in women than in men and increased blood viscosity in elderly patients are able to potentiate the disorders at this level of cardiovascular system. The article discusses a potential of correction of microcirculation disorders in women with the use of pentoxiphylline – non-specific inhibitor of phosphodiesterase. Authors took into account experimental data and results of controlled studies of effectiveness of the drug in patients with CHD after myocardial infarction or with need of invasive coronary interventions.

Key words: women, coronary heart disease, pentoxiphylline, microcirculation.

Р.Т.Сайгитов¹,
М.Г.Глезер^{1,2}

¹ Городская
клиническая больница
№ 59, Москва

² Московская
медицинская академия
им. И.М. Сеченова



для
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

**Сайгитов Руслан
Темирсултанович,**
д.м.н., врач-кардиолог
клинико-эксперимен-
тальной лаборатории
ГКБ № 59 Департамен-
та здравоохранения
г. Москвы

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

Пентоксифиллин – неспецифический ингибитор фосфодиэстеразы – фермента, инактивирующего циклические аденозин- и гуанозинмонофосфаты, являющиеся посредниками передачи сигнала с внешней стороны клеточной мембраны (рецептора) к эффекторным системам (белкам) клетки [1]. Блокируя фермент, пентоксифиллин приводит к накоплению циклических нуклеотидов в клетке, что вызывает ее генерализованную реакцию, направленность которой определяется основной функцией клетки. Фосфодиэстераза циклических нуклеотидов представлена ферментами 11 семейств [2], которые экспрессируются клетками всех жизненно важных органов человека: сердца, головного мозга, почек, печени, легких. Кроме того, фосфодиэстераза функционирует в гладкомышечных клетках, тромбоцитах, клетках иммунной системы [3–5].

Различия в экспрессии фосфодиэстеразы у мужчин и женщин не изучены. Лишь в одном недавно опубликованном экспериментальном исследовании (2010 г.) было показано, что экспрессия изоформ фермента PDE (*phosphodiesterase*) 1 и 3, но не PDE 2, 4 и 5, может зависеть от пола. В первом случае (PDE 1) уровень синтезируемого фермента выше у самцов, во втором (PDE 3) – у самок [6]. Кроме того, в исследовании D.A. Varber и соавт. в эксперименте *in vitro* было показано, что синтез циклического гуанозинмонофосфата в артериях самок экспериментальных животных в ответ на стимуляцию натрийуретическим пептидом достигал пика в 4 раза быстрее, чем в артериях самцов [7]. Однако это различие нивелировалось после инкубации фрагментов артерий с ингибитором фосфодиэстеразы.

Широкая экспрессия фосфодиэстеразы, вероятно, предопределила терапевтический потенциал пентоксифиллина. Вместе с тем большинство изученных свойств этого лекарственного средства можно свести к несколь-

ким ключевым: препарат улучшает реологические свойства крови (снижает ее вязкость, изменяя деформируемость эритроцитов, препятствуя агрегации лейкоцитов и тромбоцитов) [1, 8–10], увеличивает перфузию ткани посредством периферической вазодилатации [11, 12], оказывает противовоспалительное действие. Последнее обусловлено блокирующим влиянием пентоксифиллина не только на адгезию и активацию нейтрофилов [9, 13], но и ингибированием синтеза фактора некроза опухоли (ФНО) α и ряда других провоспалительных (интерлейкины – ИЛ 6, 8) и индуцирующих пролиферацию (трансформирующий фактор роста – ТФР β) цитокинов [14, 15], а также проапоптотических факторов [16].

Несмотря на широкие показания для применения пентоксифиллина в клинической практике сравнительный анализ его эффективности у мужчин и женщин ранее не проводился. Вместе с тем потенциал пентоксифиллина в терапии женщин, страдающих от заболеваний сердечно-сосудистой системы, может быть недооценен. И это тем более важно, что на протяжении нескольких десятков лет с нарастающим интересом продолжается обсуждение особенностей развития и течения, а в последние годы и лечения сердечно-сосудистых заболеваний у женщин. И если в первых исследованиях фиксировался лишь сам феномен этих различий, то в дальнейшем усилия исследователей были направлены на изучение генетических основ, патофизиологии и структурных особенностей поражения сосудов с учетом пола человека. Одним из результатов исследований в этой области можно признать обсуждение новой концепции, в основе которой лежит представление о доминировании в числе механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин нарушений микроциркуляции [17, 18]. В большинстве своем эти обсуждения сконцентрированы на анализе патогенеза ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин. Однако имеющиеся данные позволяют рассматривать принципиальные положения концепции значительно шире, принимая во внимание все органы и ткани, патологические изменения в которых происходят вследствие сосудистых причин.

За последние три десятка лет по всему миру выполнено более 300 контролируемых исследований, направленных на изучение эффективности пентоксифиллина в терапии более 20 заболеваний, определяющих худший прогноз и/или снижающих качество жизни человека. Тем не менее основное внимание было уделено влиянию препарата на микрососудистое русло – наиболее сложную часть сер-

дечно-сосудистой системы, характеризующуюся большой протяженностью, сложностью конфигурации и функционирования. Ниже представлен анализ результатов исследований, проведенных в рамках изучения эффективности пентоксифиллина в лечении заболеваний сердца ишемического генеза.

Эффективность добавления пентоксифиллина к терапии больных ИБС до сих пор мало изучена. До настоящего времени не было проведено ни одного контролируемого исследования применения пентоксифиллина у больных со стабильной стенокардией. В нескольких открытых исследованиях было показано, что непродолжительная (от 1 до 6 мес) терапия пентоксифиллином таких больных сопровождается повышением их толерантности к физической нагрузке, снижением количества принимаемых нитратов, уменьшением числа приступов [1, 19–22]. По данным контролируемого исследования J.Kowalski и соавт., этот эффект может быть связан, в том числе, и с тем, что пентоксифиллин способен снизить продукцию нейтрофилами больных ИБС активных форм кислорода, как спонтанную, так и стимулированную, а также праймированную ФНО α [23].

Возможность применения пентоксифиллина в терапии инфаркта миокарда изучалась, главным образом, в экспериментальных условиях [24–28]. В большинстве этих исследований было отмечено, что введение пентоксифиллина животным с экспериментальным инфарктом миокарда и последующей реперфузией приводит к уменьшению размеров поражения левого желудочка [24, 28] и предупреждает резкое снижение его сократительной способности [27]. По данным I.M.Dauber и соавт., положительный эффект введения пентоксифиллина в эксперименте был связан с восстановлением именно микроциркуляции [26]. Одна из причин этого, по мнению L.S.Ritter и соавт., – пентоксифиллин почти втрое снижает агрегацию лейкоцитов в капиллярах, наблюдаемую после реперфузии окклюзированной коронарной артерии [9]. Важной мишенью действия пентоксифиллина при инфаркте миокарда является вязкость периферической крови, которая вместе с числом лейкоцитов периферической крови является независимым (с поправкой на возраст, пол, локализацию инфаркта миокарда и другие известные факторы риска) фактором, ассоциированным у больных, перенесших ИМ, с объемом поражения левого желудочка [29]. Лишь в одном экспериментальном исследовании не было зафиксировано положительного эффекта от введения пентоксифиллина животным с экспериментальным инфарктом миокарда [25]. Вероят-

но, это было связано с поздним введением препарата (через 30 мин после реперфузии), что, по данным М.Zhang и соавт., является значительно менее эффективным, чем введение пентоксифиллина до начала реперфузии [27].

Ряд исследователей связывали положительный эффект применения пентоксифиллина при острой ишемии миокарда с его блокирующим влиянием на синтез ФНО α [15, 27, 28, 30] и С-реактивного белка [15, 31]. По мнению J.Francis и соавт., подобный противовоспалительный эффект пентоксифиллина не только предупреждает реперфузионное повреждение миокарда в острой фазе заболевания, но и препятствует последующему развитию декомпенсации сердечной деятельности [30].

Эффективность пентоксифиллина в рамках контролируемых исследований у больных с инфарктом миокарда/острым коронарным синдромом изучалась дважды. Так, P.Lechleitner и соавт. в небольшом ($n = 40$) рандомизированном исследовании показали, что при пероральном назначении пентоксифиллина (1600 мг в сутки в течение 3 дней) больным инфарктом миокарда (75% получили тромболитическую терапию) сразу после поступления максимальный уровень креатинфосфокиназы был почти вдвое ниже, чем в группе контроля (медиана 464 и 903 Ед/л соответственно; $p < 0,05$), равно как и уровень С-реактивного белка через 48 и 72 часа с момента начала исследования [31].

Еще один пример эффективности пентоксифиллина – двойное слепое плацебоконтролируемое исследование J.L.Fernandes и соавт., в котором изучалось влияние препарата на уровень С-реактивного белка, провоспалительных (ИЛ 6, 12, интерферон γ и ФНО α) и противовоспалительных (ТФР β и ИЛ 10) цитокинов у больных с острым коронарным синдромом [15]. Было показано, что по сравнению с исходным значением на фоне 6-месячной терапии, включавшей пентоксифиллин, происходило снижение уровня провоспалительных молекул – С-реактивного белка ($p = 0,04$), ФНО α ($p < 0,01$), ИЛ 12 ($p = 0,04$). Кроме того, терапия с добавлением пентоксифиллина предупреждала снижение уровня противовоспалительных цитокинов – ТФР β ($p = 0,16$) и ИЛ 10 ($p < 0,01$). Параллельно с этим в группе с пентоксифиллином было отмечено снижение частоты наступления комбинированной конечной точки уже в первые 6 месяцев постгоспитального периода (см. рисунок). Этот факт представляется особенно важным, так как ранее нами было показано, что в указанный период (первые 4–6 месяцев) регистрируется более половины всех случаев смерти и нефатальных сердечно-

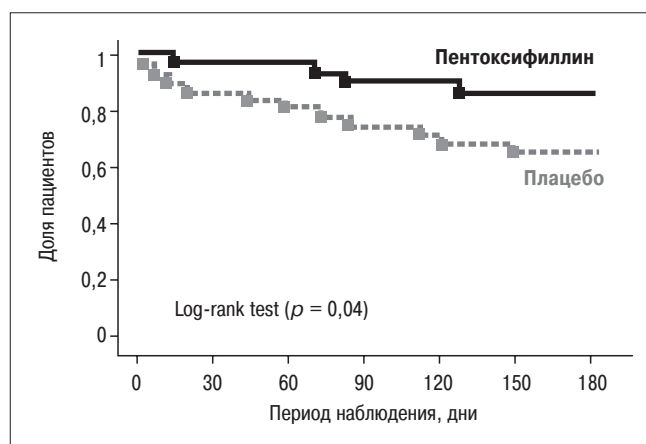


Рисунок. Снижение частоты наступления комбинированной конечной точки в результате применения пентоксифиллина у больных, госпитализированных с острым коронарным синдромом [15]

сосудистых событий, наступление которых отмечается в течение года после выписки из стационара [32].

В контексте изучения эффективности пентоксифиллина в терапии больных ИБС важно оценить преимущества его применения накануне или во время проведения инвазивного восстановления коронарного кровотока. Помимо экспериментальных исследований, известно как минимум о пяти плацебоконтролируемых исследованиях, в которых изучалась профилактическая эффективность пентоксифиллина при проведении аортокоронарного шунтирования [33–37]. В двух исследованиях изучалась эффективность однократного введения пентоксифиллина [37], в двух – его применение в течение 24–48 часов [33, 35], в одном – в течение двух лет после операции [34]. Разными были также дозы, способы и время начала введения препарата: в четырех исследованиях пентоксифиллин вводили сразу после анестезии внутривенно в дозе от 1 до 5 мг/кг массы тела или в фиксированной дозе 200 мг (+100 мг в кардиоплегический раствор) [33, 35–37], в одном исследовании – после операции в суточной дозе 400 мг в течение последующих двух лет [34]. Несмотря на столь разнообразные режимы терапии практически во всех исследованиях были зафиксированы положительные результаты применения пентоксифиллина. В частности, было отмечено, что препарат препятствует повышению общего числа лейкоцитов, уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ 6, ИЛ 8, ФНО α), других маркеров воспаления [35–37]. Этот эффект наблюдался вместе с уменьшением времени нахождения больных на аппарате искусственной вентиляции легких и продолжительности их нахождения в от-

делении реанимации [35, 37], при более существенном увеличении индекса ударного объема сердца [35]. Особенно важно, что 2-летнее применение пентоксифиллина после операции аортокоронарного шунтирования привело к снижению частоты последующей окклюзии шунта [34]. Только в одном исследовании было отмечено, что введение пентоксифиллина в минимальной дозе (1 мг/кг) не оказывало влияния на базальный уровень провоспалительных цитокинов в периферической крови [33]. Вместе с тем в этом же исследовании, но в условиях *in vitro* было в очередной раз продемонстрировано, что пентоксифиллин предупреждает стимулированную продукцию и ФНО α и ИЛ 10 [33].

Следует подчеркнуть, что ни в одном из контролируемых исследований, перечисленных выше и включавших больных ИБС, не анализировался эффект пентоксифиллина с учетом пола больных, хотя терапевтический потенциал препарата у женщин может быть весьма существенным. Как уже отмечалось выше, обнаружены не только различия в уровне некоторых изоформ фосфодиэстеразы у экспериментальных животных разного пола [6]. Показано также, что применение ингибитора PDE 3 сопровождалось снижением проницаемости монослоя из эндотелиальных клеток для альбумина только в линии «женских» (на 11%), но не мужских клеток, хотя исходно проницаемость монослоя этих клеток не различалась [6]. Это наблюдение представляет особенный интерес, так как находит подтверждение и в результатах клинических наблюдений. Так, мета-анализ контролируемых исследований (10 исследований, 476 пациентов) применения пентоксифиллина у больных сахарным диабетом показал, что на фоне его применения (медиа на продолжительности – 6 месяцев) происходит существенное снижение протеинурии – на 276 мг/сут ($p < 0,001$ по сравнению с эффектом плацебо или обычной терапией). Этот эффект пентоксифиллина по данным двух контролируемых исследований ($n = 169$) был сопоставим с влиянием на степень протеинурии каптоприла [38, 39] и был лишь чуть ниже, чем величина снижения протеинурии (308 мг/сут) в исследованиях, тестирующих эффективность комбинации ингибитора АПФ и блокатора ангиотензина II [40]. Более того, в одном контролируемом исследовании ($n = 85$) добавление пентоксифиллина к терапии больных с хроническим заболеванием почек (протеинурия + скорость почечной фильтрации 10–60 мл/мин/1,73 м²) «поверх» лозартана привело к снижению уровня протеинурии через 12 месяцев терапии на 24% по сравнению с исходным значением или на 39% по срав-

нению с изменением показателя в группе плацебо [41]. Важно отметить, что величина этого эффекта коррелировала с изменением уровня провоспалительных цитокинов (в частности, для ФНО α $r = 0,64$; $p < 0,001$). Анализ эффективности пентоксифиллина с учетом пола больных сахарным диабетом был бы крайне важен, так как хорошо известно (по данным мета-анализа), что риск смерти от ИБС у женщин с сахарным диабетом вдвое выше, чем у мужчин с этим заболеванием [42]. И хотя авторами мета-анализа было отмечено, что различия в риске смерти от ИБС связаны с более высокими значениями артериального давления, уровня холестерина и глюкозы [42], «тонкие» механизмы, лежащие в основе высокого риска смерти женщин с сахарным диабетом остаются по-прежнему мало изученными.

Коррекция нарушений микроциркуляторного русла у женщин как перспективное направление их лечения в последнее время активно обсуждается [17, 18]. Так, имеющиеся популяционные данные позволяют утверждать, что у женщин с острым коронарным синдромом частота клинически значимого стеноза ($\leq 70\%$ просвета сосуда) эпикардиальных артерий вдвое, а среди больных с ИБС – втрое ниже, чем у мужчин [43]. И это притом, что внутренний диаметр эпикардиальных сосудов у женщин с ИБС меньше [44, 45], в том числе и с поправкой на массу миокарда левого желудочка [46]. Однако, по некоторым данным, такие различия в диаметре просвета коронарных сосудов между мужчинами и женщинами обнаруживаются только на уровне их проксимальных отделов [47]. Более того, S.H.Nan и соавт. показали, что у больных ИБС без значимой обструкции коронарных сосудов ($< 30\%$) степень изменения диаметра эпикардиальной артерии, но не сосудов микроциркуляторного русла, в ответ на введение ацетилхолина (эндотелийзависимая вазодилатация) или нитроглицерина (эндотелийнезависимая вазодилатация) у мужчин и женщин не различалась [48].

Ранее сравнительный анализ диаметра и плотности сосудов (число артериол на единицу площади/объема миокарда) микроциркуляторного русла у мужчин и женщин не проводился. Проведение прямой (*in vivo*) визуализации микроциркуляторного русла в настоящее время возможно только в экспериментальных условиях, но не у человека. В этой связи широкое распространение получил способ интегральной оценки функционального состояния микроциркуляторного русла, основанный на вычислении так называемого резерва или индекса микроциркуляции (коронарного, церебрального,

мышечного) [49, 50]. Показатель рассчитывается как отношение максимальной интенсивности кровотока, достигаемой фармакологическими средствами (аденозин, дипиридамо́л, ацетозаламид, релаксин) или при проведении «нагрузочных» тестов (температурная проба, тест с гипервентиляцией, с физической нагрузкой) к его значению в покое. Анализ коронарного резерва у здоровых лиц показывает, что этот показатель у мужчин и женщин не различается [51–53]. Однако в группе больных ИБС без значимой обструкции коронарных сосудов величина коронарного резерва у женщин ниже, чем у мужчин [48, 54], хотя эти результаты не были подтверждены на примере больных с синдромом Х [55].

Еще одним фактором патогенеза, раскрывающим потенциал применения пентоксифиллина у женщин с ИБС, является источник окклюзии коронарного сосуда. Структура причин развития ИМ раздельно у мужчин и женщин изучалась лишь в небольшом числе исследований. Анализ результатов этих исследований показал, что патоморфологическая основа ИМ у мужчин и женщин не одинакова. Так, по данным E.Arbustini и соавт., эрозии атеросклеротической бляшки среди женщин, умерших вследствие ИМ, обнаруживаются вдвое чаще, чем у мужчин (в 37 и 19% случаев соответственно) [56]. Почти такое же соотношение случаев эрозии как причины ИМ и последующего летального исхода отмечено и в исследовании S.Kojima и соавт. (31 и 15% случаев соответственно) [57]. Среди умерших вследствие внезапной коронарной смерти с установленным острым окклюдующим тромбом доля женщин с эрозией бляшки еще выше (65% в сравнении с 27% в группе мужчин) [58]. Причем, по этим же данным, у женщин <50 лет эрозия бляшки является доминирующей причиной (установлена в 93% случаях) формирования тромба и последующей внезапной смерти. Среди женщин старше 50 лет этот показатель существенно ниже – эрозия была отмечена в 38% случаев. В группе мужчин частота эрозии бляшки в указанных возрастных группах не различалась (27% соответственно) [58]. Наличие флотирующих тромбов при отсутствии разрыва бляшки (предположительно вследствие эрозии) как причины смерти молодых женщин было описано также в исследовании M.Knoess и соавт. [59]. Авторы проанализировали и опубликованные ранее данные, подчеркнув, что наличие тромба при отсутствии разрыва бляшки, в том числе и при наличии множественного атеросклеротического поражения сосудов более характерно для молодых женщин, чем для мужчин.

Большее патогенетическое значение эрозии атеросклеротической бляшки у женщин может быть обусловлено тромбообразованием, интенсивность которого у женщин существенно выше, чем у мужчин. Так, в эпидемиологическом исследовании T.Meade и соавт. было показано, что интенсивность индуцированной агрегации тромбоцитов у женщин младше 65 лет почти на 25% выше, чем у мужчин [60]. Этот результат был подтвержден и в исследовании J.Lawrence и соавт. [61]. Кроме того, известно, что тромбоциты женщин, находящихся в периоде пременопаузы, содержат больше GPIIb-IIIa рецепторов (на 40–45%), способных связывать фибриноген, и GPIIb-IIIa-активированных рецепторов (на 50–80%), чем тромбоциты мужчин [62].

Принципиальное значение агрегации тромбоцитов в патогенезе развития ОКС (определена в первые 3 ч с момента развития острой ишемии миокарда) была показана K.Eto и соавт. [63]. Исследователям удалось установить, что у здоровых людей спонтанная агрегация тромбоцитов практически отсутствует. Напротив, у пациентов с нестабильной стенокардией уровень спонтанной агрегации в 13, а у больных ИМ – в 20 раз выше, чем у лиц контрольной группы, а у пациентов с ИМ выше, чем при нестабильной стенокардии ($p < 0,01$). И это притом, что число тромбоцитов в периферической крови у пациентов с ОКС и здоровых лиц было одинаковым. Кроме того, для образования мелких (≤ 100 клеток), но не крупных агрегатов тромбоцитов у пациентов с ОКС требовалась почти в 50 раз меньшая концентрация эпинефрина и в 10–30 раз меньшая концентрация аденозинмонофосфата, чем в группе контроля [63]. По данным S.Naque и соавт., образование мелких агрегатов тромбоцитов в значительной степени ингибируется тестостероном, возможно, как результат именно у женщин (доноры) уровень агрегатов средних размеров после индукции их формирования с помощью аденозинмонофосфата был существенно выше, чем у мужчин [64]. Важность представленных выше наблюдений обусловлена тем фактом, что именно у женщин микротромбы коронального происхождения вдвое чаще приводят к развитию мозгового инсульта, чем у мужчин [65, 66].

Связь величины адгезии и интенсивности агрегации тромбоцитов с уровнем фибриногена у здоровых молодых женщин, но не молодых мужчин или пожилых женщин, отмечена в исследовании J.Emery и соавт. [67]. Более того, по данным мета-анализа, проведенного исследовательской группой Fibrinogen Studies Collaboration, именно женский пол, особенно при наличии высокого индекса мас-

сы тела, ассоциирует с высоким уровнем фибриногена [68]. Уровень фибриногена, а также фактора VIIa, по данным V.Kalaria и соавт. (анализировались еще и уровень фактора Виллебранда, фактора VII, ингибитора активатора плазминогена и D-димера), у женщин, перенесших ИМ, также выше, чем у мужчин. При этом независимым предиктором постгоспитальных случаев смерти у женщин являлся высокий уровень фактора VIIa, у мужчин — уровень D-димера [69]. Хотя в последнем случае различия между мужчинами и женщинами были статистически незначимым.

Терапевтический потенциал пентоксифиллина в предупреждении развития острой ишемии миокарда у женщин (особенно при наличии эрозии интимы сосудов и склонности к тромбообразованию) может быть обоснован как минимум двумя факторами. Во-первых, известно, что пентоксифиллин ингибирует адгезию лейкоцитов [9], предупреждает их активацию провоспалительными цитокинами [9, 13], в том числе и ингибируя синтез последних [14, 15], а также существенно снижает интенсивность кислородного «взрыва», вызываемого активацией нейтрофилов [70]. При наличии эрозии интимы коронарного сосуда эти факторы могут быть патогенетически важными как для развития и поддержания локального воспаления в самой атеросклеротической бляшке, так и создания условий для ее разрыва [71]. Во-вторых, хорошо известен антиагрегантный эффект пентоксифиллина, который неразрывно связан с улучшением реологии периферической крови при его применении [1, 8]. Важность этого эффекта обусловлено тем, что с возрастом даже у женщин без сердечно-сосудистой патологии происходит повышение вязкости крови, чего не наблюдается у мужчин [72]. Это «возрастное» повышение вязкости крови у женщин, но не у мужчин, по данным D.W.Brown и соавт., связано с высоким риском смерти от ИБС [73]. Интересно отметить, что механизмы изменения вязкости крови у мужчин и женщин, вероятно, неодинаковы. Так, если у женщин вязкость крови определяется

эндогенными факторами (например, уровнем провоспалительных цитокинов) [74], то для мужчин характерно транзитное стресс-индуцированное повышение вязкости [75].

Справедливость выводов о преимуществе применения пентоксифиллина у женщин с ИБС пока остается не уточненной. Однако первые попытки коррекции нарушений микроциркуляции у женщин с ИБС с применением селективного ингибитора фосфодиэстеразы уже предприняты [76]. Насколько эффективен этот подход, и есть ли у него преимущества перед неспецифическим ингибированием фосфодиэстеразы (т.е. ингибированием всех ее изоформ), еще предстоит изучить.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние десятилетия представления о патогенезе ИБС у женщин претерпели существенные изменения. Все больше сторонников находит концепция о нарушениях микроциркуляции у женщин как ведущей причины ишемии и соответственно дисфункции миокарда. Нарушение вазодилатации сосудов микроциркуляторного русла в сочетании с повышенным тромбообразованием и чрезмерной вязкостью крови при наличии эрозии атеросклеротической бляшки — все это определяет высокий риск нефатальных осложнений и смерти женщин от ИБС. Коррекция этих нарушений с применением методов и средств, эффективных у мужчин, у женщин часто оказывается безуспешной. Поиск новых решений лечения ИБС у женщин заставляет обратить внимание на препараты, действующие на уровне микроциркуляторного русла, улучшающие реологию крови и обладающие антиагрегантными свойствами. Потенциал применения у больных ИБС ингибитора фосфодиэстеразы — пентоксифиллина, объединяющего все эти эффекты, пока изучен недостаточно. Однако патогенетические механизмы развития ИБС у женщин позволяют предполагать, что в истории изучения этого препарата будет открыта новая страница.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ward A., Clissold S.P. Pentoxifylline. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy. *Drugs* 1987; 34(1): 50–97.
2. Fawcett L., Baxendale R., Stacey P., et al. Molecular cloning and characterization of a distinct human phosphodiesterase gene family: PDE11A. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 3702–7.
3. Fischmeister R., Castro L.R., Abi-Gerges A., et al. Compartmentation of cyclic nucleotide signaling in the heart: the role of cyclic nucleotide phosphodiesterases. *Circ Res* 2006; 99(8): 816–28.
4. Reneerkens O.A., Rutten K., Steinbusch H.W., et al. Selective phosphodiesterase inhibitors: a promising target for cognition enhancement. *Psychopharmacology (Berl)* 2009; 202(1–3): 419–43.

5. Rao Y.J., Xi L. Pivotal effects of phosphodiesterase inhibitors on myocyte contractility and viability in normal and ischemic hearts. *Acta Pharmacol Sin* 2009; 30(1): 1–24.
6. Wang L., Wong T.Y., Sharrett A.R., et al. Relationship between retinal arteriolar narrowing and myocardial perfusion: multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension* 2008; 51(1): 119–26.
7. Barber D.A., Burnett J.C. Jr., Fitzpatrick L.A., et al. Gender and relaxation to C-type natriuretic peptide in porcine coronary arteries. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32(1): 5–11.
8. Muller R. Hemorheology and peripheral vascular diseases: A new therapeutic approach. *J Med* 1981; 12: 209–35.
9. Ritter L.S., Wilson D.S., Williams S.K., et al. Pentoxifylline reduces leukocyte retention in the coronary microcirculation early in reperfusion following ischemia. *Int J Microcirc Clin Exp* 1996; 16(4): 170–9.
10. Manrique R.V., Manrique V. Platelet resistance to prostacyclin. Enhancement of the antiaggregatory effect of prostacyclin by pentoxifylline. *Angiology* 1987; 38: 101–8.
11. Hoeffner U., Aarhus L.L., Katusic Z.S., Vanhoutte P.M. Pharmacology of pentoxifylline in isolated canine arteries and veins. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 14: 899–907.
12. Kamphuis J., Smits P., Thien T. Vascular effects of pentoxifylline in humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24: 648–54.
13. Zhang M., Xu Y.J., Mengi S.A., et al. Therapeutic potentials of pentoxifylline for treatment of cardiovascular diseases. *Exp Clin Cardiol* 2004; 9(2): 103–11.
14. Strieter R.M., Remick D.G., Ward P.A., et al. Cellular and molecular regulation of tumor necrosis factor- α production by pentoxifylline. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 155: 1230–6.
15. Fernandes J.L., de Oliveira R.T., Mamoni R.L., et al. Pentoxifylline reduces pro-inflammatory and increases anti-inflammatory activity in patients with coronary artery disease--a randomized placebo-controlled study. *Atherosclerosis* 2008; 196(1): 434–42.
16. Sliwa K., Woodiwiss A., Candy G., et al. Effects of pentoxifylline on cytokine profiles and left ventricular performance in patients with decompensated congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002; 90(10): 1118–22.
17. Pepine C.J. Ischemic heart disease in women: facts and wishful thinking. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(10): 1727–30.
18. Bairey Merz C.N., Shaw L.J., Reis S.E., et al. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(3 Suppl): 21–9.
19. Insel J., Halle A.A., Mirvis D.M. Efficacy of pentoxifylline in patients with stable angina pectoris. *Angiology* 1988; 39(6): 514–9.
20. Атрощенко Е.С. Влияние курсового лечения пентоксифиллином (тренталом) на состояние микроциркуляции и центральной гемодинамики больных хронической болезнью сердца. *Терапевтический архив* 1985; 1: 43–6.
21. Казловский В.И. Побочные эффекты микроциркуляторного русла в период терапии обзиданом больных с ишемической болезнью сердца и возможности их коррекции тренталом. *Кардиология* 1993; 33(2): 9–12.
22. Тепляков А.Т., Гарганеева А.А., Соловьев О.В., Браславская Т.Г. Влияние трентала 400 на состояние тканевого транскапиллярного обмена кислорода при сочетанном атеросклерозе коронарных артерий и артерий нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия* 1996; 2(3): 22.
23. Kowalski J., Kosmider M., Pasnik J., et al. Pentoxifylline decreases neutrophil respiratory bursts in patients with stable angina. *Fundam Clin Pharmacol* 1999; 13(2): 237–42.
24. Gallenkämper W., Rücker W., Schrör K. Cardioprotective actions of pentoxifylline in an animal model of acute myocardial ischaemia. *Br J Pharmacol* 1984; 81(4): 575–81.
25. Campbell C.A., Clavenna C.F., Wynne J., Kloner R.A. Pentoxifylline does not reduce infarct size in a canine model of acute myocardial infarction. *Br J Pharmacol* 1988; 93(3): 587–90.
26. Dauber I.M., Lesnefsky E.J., Ashmore R.C., et al. Coronary vascular injury due to ischemia-reperfusion is reduced by pentoxifylline. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260(3): 1250–6.
27. Zhang M., Xu Y.J., Saini H.K., et al. Pentoxifylline attenuates cardiac dysfunction and reduces TNF- α level in ischemic-reperfused heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289(2): 832–9.
28. Jiang R., Deneve J., Eldaif S., et al. Pentoxifylline reduces myocardial infarction by attenuating the inflammatory response of ischemia-reperfusion injury. *FASEB J* 2008; 22: 750–3.
29. Cecchi E., Liotta A.A., Gori A.M., et al. Relationship between blood viscosity and infarct size in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2009; 134(2): 189–94.

30. Francis J., Chu Y., Johnson A.K., et al. Acute myocardial infarction induces hypothalamic cytokine synthesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286(6): 2264–71.
31. Lechleitner P., Genser N., Mair J., et al. Pentoxifylline influences acute-phase response in acute myocardial infarction. *Clin Investig* 1992; 70(9): 755.
32. Сайгитов Р.Т. Острый коронарный синдром: клинико-генетические аспекты прогнозирования и профилактики. М., 2007; 48.
33. Kleinschmidt S., Wanner G.A., Bussmann D., et al. Proinflammatory cytokine gene expression in whole blood from patients undergoing coronary artery bypass surgery and its modulation by pentoxifylline. *Shock* 1998; 9(1): 12–20.
34. Angelides N.S., Minas C. Can aortocoronary and peripheral venous bypass graft patency be improved by the administration of pentoxifylline on a long-term basis? *Cardiologia* 1999; 44(12): 1059–64.
35. Boldt J., Brosch C., Lehmann A., et al. Prophylactic use of pentoxifylline on inflammation in elderly cardiac surgery patients. *Ann Thorac Surg* 2001; 71(5): 1524–9.
36. Çağlı K., Ulaş M.M., Ozişik K., et al. The intraoperative effect of pentoxifylline on the inflammatory process and leukocytes in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 2005; 20(1): 45–51.
37. Heinze H., Rosemann C., Weber C., et al. A single prophylactic dose of pentoxifylline reduces high dependency unit time in cardiac surgery – a prospective randomized and controlled study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32(1): 83–9.
38. Rodríguez-Morán M., Guerrero-Romero F. Pentoxifylline is as effective as captopril in the reduction of microalbuminuria in non-hypertensive type 2 diabetic patients—a randomized, equivalent trial. *Clin Nephrol* 2005; 64(2): 91–7.
39. Aminorroaya A., Janghorbani M., Rezvanian H., et al. Comparison of the effect of pentoxifylline and captopril on proteinuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nephron Clin Pract* 2005; 99(3): 73–7.
40. Jennings D.L., Kalus J.S., Coleman C.I., et al. Combination therapy with an ACE inhibitor and an angiotensin receptor blocker for diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Diabet Med* 2007; 24(5): 486–93.
41. Lin S.L., Chen Y.M., Chiang W.C., et al. Effect of pentoxifylline in addition to losartan on proteinuria and GFR in CKD: a 12-month randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2008; 52(3): 464–74.
42. 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.
43. Shaw L.J., Shaw R.E., Merz C.N., et al. Impact of ethnicity and gender differences on angiographic coronary artery disease prevalence and in-hospital mortality in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry. *Circulation* 2008; 117(14): 1787–801.
44. Roberts C.S., Roberts W.C. Cross-sectional area of the proximal portions of the three major epicardial coronary arteries in 98 necropsy patients with different coronary events. Relationship to heart weight, age and sex. *Circulation* 1980; 62(5): 953–9.
45. Kornowski R., Lansky A.J., Mintz G.S., et al. Comparison of men versus women in cross-sectional area luminal narrowing, quantity of plaque, presence of calcium in plaque, and lumen location in coronary arteries by intravascular ultrasound in patients with stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1997; 79(12): 1601–5.
46. Kucher N., Lipp E., Schwerzmann M., et al. Gender differences in coronary artery size per 100 g of left ventricular mass in a population without cardiac disease. *Swiss Med Wkly* 2001; 131(41–42): 610–5.
47. Dodge J.T. Jr., Brown B.G., Bolson E.L., Dodge H.T. Lumen diameter of normal human coronary arteries. Influence of age, sex, anatomic variation, and left ventricular hypertrophy or dilation. *Circulation* 1992; 86(1): 232–46.
48. Han S.H., Bae J.H., Holmes D.R. Jr., et al. Sex differences in atheroma burden and endothelial function in patients with early coronary atherosclerosis. *Eur Heart J* 2008; 29(11): 1359–69.
49. Pries A.R., Habazettl H., Ambrosio G., et al. A review of methods for assessment of coronary microvascular disease in both clinical and experimental settings. *Cardiovasc Res* 2008; 80(2): 165–74.
50. Wintermark M., Sincic R., Sridhar D., Chien J.D. Cerebral perfusion CT: technique and clinical applications. *J Neuroradiol* 2008; 35(5): 253–60.
51. Uren N.G., Camici P.G., Melin J.A., et al. Effect of aging on myocardial perfusion reserve. *J Nucl Med* 1995; 36(11): 2032–6.
52. Chareonthaitawee P., Kaufmann P.A., Rimoldi O., Camici P.G. Heterogeneity of resting and hyperemic myocardial blood flow in healthy humans. *Cardiovasc Res* 2001; 50(1): 151–61.
53. Czernin J., Müller P., Chan S., et al. Influence of age and hemodynamics on myocardial blood flow and flow reserve. *Circulation* 1993; 88(1): 62–9.
54. Kern M.J., Bach R.G., Mechem C.J., et al. Variations in normal coronary vasodilatory reserve stratified by artery, gender, heart transplantation and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28(5): 1154–60.

55. Rosen S.D., Uren N.G., Kaski J.C., et al. Coronary vasodilator reserve, pain perception, and sex in patients with syndrome X. *Circulation* 1994; 90(1): 50–60.
56. Arbustini E., Dal Bello B., Morbini P., et al. Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction. *Heart* 1999; 82(3): 269–72.
57. Kojima S., Nonogi H., Miyao Y., et al. Is preinfarction angina related to the presence or absence of coronary plaque rupture? *Heart* 2000; 83: 64–8.
58. Virmani R., Kolodgie F.D., Burke A.P., et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(5): 1262–75.
59. Knoess M., Otto M., Kracht T., Neis P. Two consecutive fatal cases of acute myocardial infarction caused by free floating thrombus in the ascending aorta and review of literature. *Forensic Sci Int* 2007; 171(1): 78–83.
60. Meade T.W., Vickers M.V., Thompson S.G., et al. Epidemiological characteristics of platelet aggregability. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290(6466): 428–32.
61. Lawrence J.B., Leifer D.W., Moura G.L., et al. Sex differences in platelet adherence to subendothelium: relationship to platelet function tests and hematologic variables. *Am J Med Sci* 1995; 309(4): 201–7.
62. Faraday N., Goldschmidt-Clermont P.J., Bray P.F. Gender differences in platelet GPIIb-IIIa activation. *Thromb Haemost* 1997; 77(4): 748–54.
63. Eto K., Takeshita S., Ochiai M., et al. Platelet aggregation in acute coronary syndromes: use of a new aggregometer with laser light scattering to assess platelet aggregability. *Cardiovasc Res* 1998; 40(1): 223–9.
64. Haque S.F., Matsubayashi H., Izumi S., et al. Sex difference in platelet aggregation detected by new aggregometry using light scattering. *Endocr J* 2001; 48(1): 33–41.
65. Petty G.W., Brown R.D. Jr., Whisnant J.P., et al. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence and risk factors. *Stroke* 1999; 30(12): 2513–6.
66. Kolominsky-Rabas P.L., Weber M., Gefeller O., et al. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke* 2001; 32(12): 2735–40.
67. Emery J.D., Leifer D.W., Moura G.L., et al. Whole-blood platelet aggregation predicts in vitro and in vivo primary hemostatic function in the elderly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15(6): 748–53.
68. Kaptoge S., White I.R., Thompson S.G., et al. Associations of plasma fibrinogen levels with established cardiovascular disease risk factors, inflammatory markers, and other characteristics: individual participant meta-analysis of 154,211 adults in 31 prospective studies: the fibrinogen studies collaboration. *Am J Epidemiol* 2007; 166(8): 867–79.
69. Kalaria V.G., Zareba W., Moss A.J., et al. Gender-related differences in thrombogenic factors predicting recurrent cardiac events in patients after acute myocardial infarction. The THROMBO Investigators. *Am J Cardiol* 2000; 85(12): 1401–8.
70. Horton J.W., White D.J. Free radical scavengers prevent intestinal ischemia-reperfusion-mediated intestinal dysfunction. *J Surg Res* 1993; 55: 282–9.
71. Farb A., Burke A., Tang A., Liang Y., Mannan P., Smialek J., Virmani R. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core: a frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 1996; 93: 1354–63.
72. Vayá A., Simó M., Santaolalia M., et al. Plasma viscosity and related cardiovascular risk factors in a Spanish Mediterranean population. *Thromb Res* 2007; 120(4): 489–95.
73. Brown D.W., Giles W.H., Croft J.B. Hematocrit and the risk of coronary heart disease mortality. *Am Heart J* 2001; 142(4): 657–63.
74. Rothenbacher D., Müller-Scholze S., Herder C., et al. Differential expression of chemokines, risk of stable coronary heart disease, and correlation with established cardiovascular risk markers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26(1): 194–9.
75. Ross A.E., Flaa A., Høieggen A., et al. Gender specific sympathetic and hemorrheological responses to mental stress in healthy young subjects. *Scand Cardiovasc J* 2001; 35(5): 307–12.
76. Denardo S.J., Wen S., Handberg E.M., et al. Effect of phosphodiesterase type 5 (pde-5) inhibition on coronary microvascular dysfunction in women: an ancillary study from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(Suppl.1): 174.

ОСТРЫЕ НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У ЖЕНЩИН: ПРЕДПОСЫЛКИ ДЛЯ ВЫДЕЛЕНИЯ ЦЕРЕБРО-РЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА И МЕТОДЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

В статье проанализированы причины, особенности патогенеза и клинического течения острого нарушения мозгового кровообращения у женщин. Дано научное обоснование выделения понятия церебро-рэнального синдрома и проанализированы методы профилактики и лечения церебро-рэнальных и других сердечно-сосудистых осложнений при артериальной гипертензии. Статья адресована врачам общей практики, кардиологам, нефрологам и неврологам.

Ключевые слова: женщины, острое нарушение мозгового кровообращения, церебро-рэнальный синдром, лечение.

The article gives an analysis of causes, peculiarities of pathogenesis and clinical course of acute ischemic attacks in women. Authors give scientific ground of separation of the term «cerebro-renal syndrome» and analyze methods of prophylactic and treatment of cerebro-renal and other cardiovascular complications of arterial hypertension. The article aimed at general practitioners, cardiologists, nephrologists and neurologists.

Key words: women, acute ischemic attack, cerebro-renal syndrome, treatment.

**Т.В.Кирсанова,
Н.В.Латышева,
О.Н.Ткачева**

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



для
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Ткачева

Ольга Николаевна,
д.м.н., профессор,
руководитель
терапевтического
отделения Научного
Центра акушерства,
гинекологии
и перинатологии
им. Кулакова

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

Ежегодно более 15 млн. человек во всем мире переносят острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), причем для 5 млн. из них оно является фатальным, а для других 5 — глубоко и длительно инвалидизирующим [1]. В развитых странах инсульт вышел на третье место по распространенности среди причин смертности населения, при этом ежегодно от инсульта умирает в полтора раза больше женщин, чем мужчин [2]. Кроме того, инсульты у женщин протекают более тяжело [3] и в полтора-два раза чаще рецидивируют [2]. Необходимо отметить, что, несмотря на традиционное мнение о преобладании мужских «молодых» инсультов [2], появляются данные об увеличении частоты инсультов у женщин молодого и среднего возраста, что делает вопрос о необходимости профилактики ОНМК у женщин крайне актуальным. Данные когортного исследования, проведенного в 1999–2004 гг., показывают, что у женщин в возрасте 45–54 лет вероятность ОНМК в 2 раза выше по сравнению с мужчинами [4]. Распространенность ишемического инсульта у молодых женщин составляет 4,3–11 случаев на 100 тыс. женщин в год [5, 6]. У женщин почти в 1,5 раза чаще развиваются обширные инсульты, в то же время у мужчин в 1,4 раза чаще наблюдаются необширные эмболические и лакунарные инсульты [7].

Среди причин таких различий, прежде всего, обсуждается роль половых гормонов. Так, описано влияние эстрогенов как на сосудистую стенку, так и на тромбоцитарное и плазменное звенья гемостаза, что приводит к повышению свертывания крови и, как следствие, к тромбообразованию [8–10]. Вместе с тем эстрогены обладают антиатерогенным эффектом, снижая риск развития атеросклероза. Андрогены обладают противоположным эффектом, дополнительно повышая тонус сосудов и приводя к повышению проатерогенных липопротеидов [11]. Поэтому ведущая роль в раннем женском тромбообразовании принадлежит нарушению гемокоагуляционных механизмов. Другой причиной половых различий в тяжести и частоте рецидивирования ОНМК может являться сложность догоспитальной диагностики женского инсульта, т.к. у женщин чаще по сравнению с мужчинами выявляются неклассические, трудно классифицируемые неврологические симптомы [12].

В настоящее время Американской ассоциацией по изучению инсульта выделяются общие факторы риска ишемического инсульта, включающие артериальную гипертензию (АГ), атеросклероз, пороки клапанов сердца, сахарный диабет, мерцательную аритмию, повышение свертываемости крови, повышение уровня гомоцистеина, липопротеидов низкой плотности и пожилой возраст [13]. Показано, что в структуре значимости различных факторов риска ишемического инсульта у женщин ведущее место принадлежит АГ, которая в 1,2 раза чаще по сравнению с мужчинами приводит к ишемическим инсультам [14]. Таким образом, распространенность и тяжесть ОНМК у женщин может расти вследствие того, что факторы риска инсульта не распознаются вовремя или проводится их неадекватная коррекция. Эти данные указывают на необходимость подбора адекватной антигипертензивной терапии. Кроме того, у женщин выше частота поражения сосудов головного мозга среднего и малого диаметра [14].

На сегодняшний день накоплен довольно большой объем материала о частом сочетании микроангиопатического поражения головного мозга и почек тромботической природы, например, при антифосфолипидном синдроме, и достигающего 100% при таких состояниях, как синдром Снеддона (сочетание ишемического инсульта и генерализованного сетчатого ливеда) и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура [15–18]. В последнее время широко обсуждается кардио-ренальный синдром, демонстрирующий важность патогенетической связи поражения сердца и почек. Вероятно, справедливо обсуждать и наличие церебро-ренального синдрома (рис. 1). О существовании патогенетической связи между поражением головного мозга и почек свидетельствует высокая частота нефро-

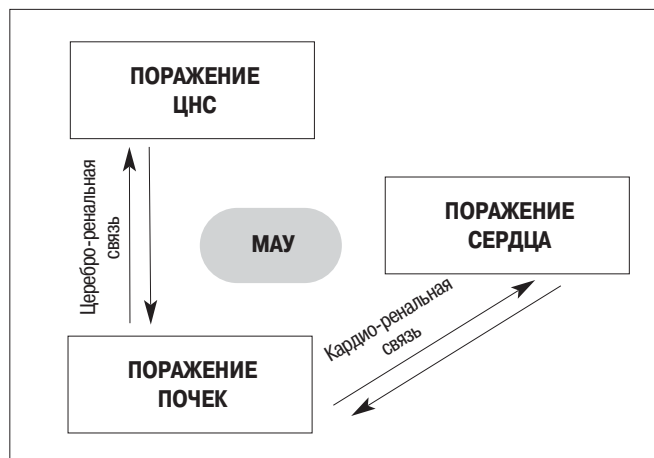


Рисунок 1. Патогенетические параллели развития церебро- и кардио-ренального синдромов

склероза, обнаруженная у пациентов с фатальными ОНМК, которую невозможно объяснить только тяжестью и выраженностью АГ [19]. Важность этой связи подтверждает высокая частота микроальбуминурии (МАУ) у пациентов с ОНМК в отсутствие сахарного диабета и заболеваний почечной паренхимы. МАУ в 3 раза чаще встречалась у пациентов, перенесших инсульт, в сравнении с пациентами, у которых отмечались только факторы риска его развития. Имеются данные о том, что МАУ является значимым независимым предиктором развития ишемического инсульта, повышая риск его развития в среднем в 5 раз [3, 20–22].

Вероятно, в основе церебро-ренального синдрома лежит определенное сходство особенностей регионарного кровотока головного мозга и почек, обусловленных свойствами самого сосудистого эндотелия этих органов [23]. В последние годы было установлено, что эндотелиальные клетки микроциркуляторного русла различных органов по-разному реагируют на одни и те же стимулы, причем в почечных и церебральных сосудах тип ответа одинаков [24, 25]. В исследовании D.Mitra и соавт. было показано, что плазма больных тромботической тромбоцитопенической пурпурой инициировала повреждение клеток эндотелия только церебральных и почечных артерий, что, по-видимому, вносило свой вклад в нарушение локального процесса гемокоагуляции [26]. Эти результаты коррелировали с локализацией микротромбов, позволяя предположить, что фенотип эндотелиальных клеток определяется характером ответа последних на разнообразные стимулы [26].

МАУ является наиболее ранним маркером поражения почек. Прогностической значимости этого фактора в отношении смертности, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями, уделяют большое внимание уже более 15 лет [27]. Существует гипотеза, что МАУ представляет собой проявление генерализованной эндотелиальной дисфункции и повышает риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у больных АГ [28]. Риск всех сердечно-сосудистых заболеваний возрастает прямо пропорционально увеличению МАУ. Таким образом, МАУ считается признанным маркером начального ухудшения почечной функции, которая является независимым и крайне значимым фактором риска развития мозгового инсульта.

Гипотеза формирования церебро-ренального синдрома у больных с АГ предполагает, что одним из методов профилактики инсульта может быть использование антигипертензивных препаратов с неф-

ропротективными свойствами. Доказанным нефропротективным эффектом обладает комбинация ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и недигидропиридиновых антагонистов кальция (АК) за счет благоприятных эффектов обоих компонентов на внутриклубочковое давление, мезангиальный матрикс и экскрецию альбумина с мочой (рис. 2). Известно, что эстрогены повышают уровень ангиотензина II в плазме [29], что позволяет обсуждать особую эффективность ингибиторов АПФ у женщин детородного возраста. Нейропротективный эффект комбинации ингибитора АПФ и недигидропиридинового АК всесторонне изучен. Преимущества комбинированного препарата Тарка (трандолаприл 2 мг + верапамил СР 180 мг) были продемонстрированы в исследовании BENEDICT, в котором отмечалось замедление на фоне терапии появления микроальбуминурии у пациентов с сахарным диабетом [30]. В исследовании PROCOPA выраженный антипротеинурический эффект при назначении комбинации трандолаприл + верапамил СР был показан у пациентов с паренхиматозными болезнями почек [31]. Аддитивность антигипертензивных эффектов компонентов препарата Тарка объясняет целый ряд их свойств. Так, известно, что верапамил СР снижает общее периферическое сопротивление сосудов, подавляя стимулирующее влияние симпатической нервной системы, в то время как трандолаприл подавляет эффекты ангиотензина II. При этом оба компонента обладают наиболее продолжительным антигипертензивным действием в своих классах, что позволяет при однократном приеме препарата обеспечить пациенту с АГ высокоэффективный 24-часовой контроль АД с равномерным снижением давления на протяжении суток [32].

Таким образом, инсульт является сложной и нерешенной в настоящее время проблемой. Продолжается изучение патогенетической связи между

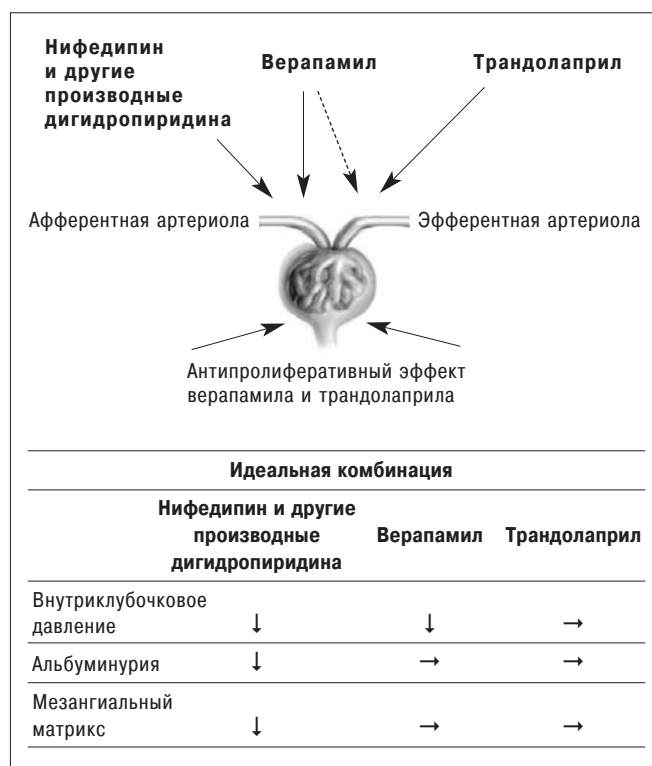


Рисунок 2. Нейропротективные эффекты ингибиторов АПФ и АК

поражением головного мозга и почек. Существует мнение, что в основе церебро-ренального синдрома лежит определенное сходство особенностей регионального кровотока головного мозга и почек, обусловленных свойствами самого сосудистого эндотелия этих органов. Антигипертензивные препараты с нефропротективным эффектом, вероятно, могут выступать в качестве средства церебропротекции. Комбинация трандолаприла 2 мг и верапамила СР (Тарка®) 180 мг обладает существенным нефропротективным эффектом и может быть использована для профилактики и лечения церебро-ренального синдрома у пациенток с АГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mackay J., Mensah G. The atlas of heart disease and stroke. Geneva: World Health Organization, 2004.
2. Rosamond W., Flegal K., Furie K., et al. Heart disease and stroke statistics – 2008 update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2008; 117: 25–146.
3. Beamer N.B., Coull B.M., Clark W.M., Wynn M. Microalbuminuria in ischemic stroke. Arch Neurol 1999; 56(6): 699–702.
4. Towfighi A., Saver J.L., Engelhardt R., Ovbiagele B. A midlife stroke surge among women in the United States. Neurology 2007; 69(20): 1898–904.
5. Bushnell C.D. Stroke in women: risk and prevention throughout the lifespan. Neurol Clin 2008; 26(4): 1161–76.
6. Kristensen B., Malm J., Calberg B., et al. Epidemiology and etiology of ischaemic stroke in young adults aged 18 to 44 years in Northern Sweden. Stroke 1997; 28: 1702–9.
7. Förster A., Gass A., Kern R., et al. Gender differences in acute ischemic stroke: etiology, stroke patterns and response to thrombolysis. Stroke 2009; 40(7): 2428–32.

8. Bailey A.L., Scantlebury D.C., Smyth S.S. Thrombosis and antithrombotic therapy in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29(3): 284–8.
9. Bushnell C.D., Hurn P., Colton C., et al. Advancing the study of stroke in women: Summary and recommendations for future research from an NINDS-sponsored multidisciplinary working group. *Stroke* 2006; 37: 2387–99.
10. Kaptoge S., White I.R., Thompson S.G., et al. Associations of plasma fibrinogen levels with established cardiovascular disease risk factors, inflammatory markers, and other characteristics: individual participant meta-analysis of 154, 211 adults in 31 prospective studies: the fibrinogen studies collaboration. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 867–79.
11. Liu Y., Ding J., Bush T. Relative androgen excess and increased cardiovascular risk after menopause: a hypothesized relation. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 489–94.
12. Labiche L.A., Chan W., Saldin K.R., Morgenstern L.B. Sex and acute stroke presentation. *Ann Emerg Med* 2002; 40: 453–60.
13. Goldstein L.B. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. *Stroke* 2006; 37: 1583.
14. Bushnell C.D. Stroke and the female brain. *Nat Clin Pract Neurol* 2008; 4(1): 22–33.
15. Калашникова Л.А. Неврология антифосфолипидного синдрома. М.: Медицина, 2003; 256.
16. Кирсанова Т.В. Поражение почек при синдроме Снеддона. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. М., 2010; 24.
17. Козловская Н.Л. Нефропатия, ассоциированная с антифосфолипидным синдромом: клинико-морфологическая характеристика, диагностика, лечение. Автореф. дисс. ...докт. мед. наук. М., 2006. 47.
18. Козловская Н.Л., Шилов Е.М., Метелева Н.А. и др. Клинико-морфологические особенности нефропатии при первичном и вторичном антифосфолипидном синдроме. *Терапевтический архив* 2007; 6: 16–25.
19. Abboud H., Labreuche J., Duyckaerts C., et al. Prevalence of nephroangiosclerosis in patients with fatal stroke. *Neurology* 2009; 72: 899–904.
20. Niewada M., Kobayashi A., Sandercock P.A., et al. Influence of gender on baseline features and clinical outcomes among 17,370 patients with confirmed ischaemic stroke in the international stroke trial. *Neuroepidemiology* 2005; 24: 123–8.
21. Stowik A. Microalbuminuria in nondiabetic patients with acute ischemic stroke: prevalence, clinical correlates, and prognostic significance. *Cerebrovasc Dis* 2002; 14: 15–21.
22. Yuyun M.F., Khaw K.-T., Luben R., et al. Microalbuminuria and stroke in a British population: the European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) population study. *J Int Med* 2004; 255: 247–56.
23. Rosenberg R.D., Aird W.C. Vascular-bed-specific hemostasis and hypercoagulable states. *N Engl J Med* 1999; 340: 1555–64.
24. Gille J., Swerlick R.A., Lawley T.J., Caughman S.W. Differential regulation of vascular cell adhesion molecule-1 gene transcription by tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 alpha in dermal microvascular endothelial cells. *Blood* 1996; 87: 211–7.
25. Silverman M.D., Manolopoulos V.G., Unsworth B.R., Lelkes P.I. Tissue factor expression is differentially modulated by cyclic mechanical strain in various human endothelial cells. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996; 7(3): 281–8.
26. Mitra D., Jaffe E.A., Weksler B., et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and sporadic hemolytic-uremic syndrome plasmas induce apoptosis in restricted lineages of human microvascular endothelial cells. *Blood* 1997; 89: 1224–34.
27. Ruilope L.M., Suarez C. Microalbuminuria: predictive factor of renal and cardiovascular risk. *Rev Clin Esp* 1993; 192(9): 415–6.
28. Fliser D., Ritz E. Does essential hypertension cause progressive renal disease? *J Hypertens Suppl* 1998; 16: 13–5.
29. Fischer M., Baessler A., Schunkert H. Renin angiotensin system and gender differences in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 2002; 53: 672–7.
30. Ruggenti P., Fassi A., Ilieva A.P., et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *NEJM* 2004; 351(19): 1941–51.
31. The PROCOPA Study Group. Dissociation between blood pressure reduction and fall in proteinuria in primary renal disease: a randomized double – blind trial. *J Hypert* 2002; 20: 729–37.
32. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Савченко М.В. и др. От верапамила и трандолаприла к их фиксированной комбинации – препарату Тарка. *Фарматека* 2002; 6: 3–17.

НЕДЕРЖАНИЕ МОЧИ: ВОЗМОЖНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ

Недержание мочи у женщин является одним из самых распространенных урогинекологических заболеваний. К консервативным методам лечения стрессового недержания мочи относятся поведенческая терапия, упражнения для укрепления мышц промежности, метод биологической обратной связи, электростимуляция мышц тазового дна, применение пессариев и окклюзирующих устройств, заместительная гормональная терапия (эстрогенотерапия) в пери- и постменопаузе, назначение α -адреномиметиков и ингибиторов обратного захвата серотонина. Обоснованное и комбинированное использование консервативной терапии может существенно улучшить качество жизни женщин с недержанием мочи в случаях, когда оперативное лечение не показано или риск операции превышает риск сохранения имеющихся проблем.

Ключевые слова: женщины, недержание мочи, лечение.

Urinary insufficiency in women is one of the most wide-spread urogynaecological diseases. Conservative methods of treatment of stress urinary incontinence are behavioral therapy, exercises for the strengthening of perineal muscles, method of biological feedback, electrostimulation of perineal muscles, use of pessary and occlusion instruments, substitutive hormonal therapy (estrogenotherapy) in peri- and postmenopause, administration β -adrenoceptor agonists and inhibitors of serotonin recapture. Proper and combined use of conservative treatment is able to improve the quality of life of women with urinary incontinence in the cases when operative treatment is not recommended, or the risk of operation exceeds the risk of maintenance of present problems.

Key words: women, urinary incontinence, treatment.

**А.В.Серегин,
Л.А.Синякова,
З.А.Довлатов,
Т.А.Матвеевская**

Российская
медицинская академия
последипломного
образования, Москва



**ДЛЯ
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ**

**Серегин
Александр Васильевич,
д.м.н., профессор
кафедры урологии
РМАПО, заведующий
отделением урологии
ГКБ им. С.П.Боткина**

Адрес: 125101 Москва,
2-й Боткинский проезд,
д. 5

Н а сегодняшний день недержание мочи у женщин является одним из самых распространенных урогинекологических заболеваний. Это заболевание не ведет к летальному исходу или серьезным нарушениям общего состояния здоровья, но существенно снижает качество жизни больных и приводит пациентов к социальной изоляции.

Распространенность недержания мочи среди женщин широко варьирует и по данным зарубежных авторов составляет от 5 до 72% [1]. Наиболее частыми типами недержания мочи считаются стрессовое, императивное и смешанное (сочетание стрессового и императивного недержания). При этом у 22% женщин, обратившихся с симптомами недержания мочи к врачу, отмечается преимущественно urgentный компонент недержания мочи, стрессовый компонент встречается у 49%, смешанный — у 29% пациенток [1].

Известно, что недержание мочи наступает в результате нарушения функции мочевого пузыря. Так, причиной императивного недержания может быть нестабильность детрузора, его гиперрефлексия, стрессового (недержания мочи при напряжении) — недостаточность внутреннего сфинктера, чрезмерная подвижность шейки мочевого пузыря. Чаще стрессовым недержанием (потеря мочи при кашле, чихании, физической нагрузке) страдают женщины, имеющие в анамнезе травмы промежности и тазового дна, патологические роды и гинекологические операции. Заболевание может прогрессировать под влиянием гормональных нарушений, тяжелых физических нагрузок. Однако часто недержание мочи отмечают и не рожавшие женщины, что связано с врожденной неполноценностью тканей тазового дна.

Консервативное лечение применяют в течение 2–6 месяцев при I–II степени тяжести стрессового недержания мочи, при этом положительные результаты терапии достигаются в 42–82% случаев [2]. При выборе тактики лечения необходимо учитывать пожелания пациентки, ее субъективную оценку качества жизни. Отягощенный соматический анамнез (бронхиальная астма, тяжелые формы сахарного диабета, пороки сердца и т.д.), который препятствует выполнению оперативной коррекции недержания мочи, также является показанием для консервативного лечения этого состояния.

К консервативным методам лечения стрессового недержание мочи относятся поведенческая терапия, упражнения для укрепления мышц промежности, метод биологической обратной связи, электростимуляция мышц тазового дна, применение пессариев и окклюзирующих устройств, заместительная гормональная терапия (эстрогенотерапия) в пери- и постменопаузе, назначение α -адреномиметиков и ингибиторов обратного захвата серотонина [2].

Поведенческая терапия подразумевает изменение образа жизни, отказ от курения, снижение массы тела у больных с ожирением (вес у большинства пациенток превышает норму на 30%), рациональное потребление жидкости, отказ от употребления алкоголя, кофе, регулярное опорожнение кишечника, лечение легочных заболеваний. Необходима тренировка мочевого пузыря, которая заключается в постепенном удлинении промежутков времени между мочеиспусканиями, результатом чего является увеличение функциональной емкости мочевого пузыря. Мочеиспускание «по часам» позволяет сократить количество выделяемой мочи.

Лечебная физкультура (ЛФК), направленная на укрепление мышц промежности и тазового дна, занимает неотъемлемую часть комплексного лечения указанных форм недержания мочи. Метод показан при нарушении активного удержания мочи и отсутствии выраженных анатомических дефектов. Гимнастические упражнения оказывают стимулирующее действие на мышцы брюшного пресса и тазового дна. Существует целый ряд авторских методик – лечебная физкультура по Д.Н.Атабекову, гимнастика по Ф.А.Юнусову, упражнения Н.Кегеля. Целью ЛФК являются улучшение кровоснабжения органов малого таза, укрепление мышечно-связочного аппарата, восстановление тонуса мышц тазового дна, коррекция замыкательной функции сфинктеров уретры, нормализация анатомических взаимоотношений между шейкой мочевого пузыря, уретрой и симфизом, укрепление опоры проксимального отдела мочеиспускательного канала, что способствует удержанию мочи [3]. Занятия целесообразно выполнять ежедневно в течение 15–45 минут. Положительные эффекты наблюдаются через 4–6 недель, а полный курс упражнений составляет не менее шести месяцев. При правильной и регулярной тренировке мышц тазового дна эффективность упражнений достигает 40–60%. Лучшие результаты наблюдаются у женщин в перименопаузе, чем в постменопаузе. Ключевыми факторами успеха являются мотивация пациентки на проведение упражнений и тщательное выполнение рекомендаций врача. Вероятность успеха возрастает при использовании методов биологической обратной связи.

Принцип биологической обратной связи основан на эффекте рефлекторного торможения сокращений детрузора при произвольных и достаточных по силе сокращениях мышц тазового дна. Идея биологической обратной связи состоит в получении визуального или слухового сигнала от датчика, введенного во влагалище или прямую кишку, о состоянии мышц тазового дна. При данном методе пациентка обучается сокращать и расслаблять мышцы промежности и таким образом улучшать механизм удержания мочи [4].

Электростимуляция мышц тазового дна показана пациенткам, неспособным самостоятельно выполнять вышеуказанные упражнения. Известно несколько различных вариантов электрической стимуляции: промежностный, влагалищный, анальный, сакральный. Механизм действия данного вида лечения включает непрямую стимуляцию мускулатуры тазового дна через ветви полового нерва. Целесообразно проведение электростимуляции области расположения мочевого пузыря, при которой наблюдаются увеличение функциональной емкости, повышение тонуса сфинктеров за счет нормализации оксигенации тканей и обменных процессов, улучшение кровоснабжения мышц тазового дна. Курс терапии должен проводиться длительно, в течение 5–6 месяцев. Эффективность данного метода лечения может достигать 50–70%.

Влагалищные и промежностные окклюзирующие и поддерживающие устройства также широко применяются с целью коррекции стрессовой и смешанной форм недержания мочи. При всем разнообразии моделей маточных колец общий принцип эффективности терапии заключается в создании дополнительной опоры для органов малого таза. Установка пессария позволяет восстановить топографо-анатомические взаимоотношения между влагалищем, уретрой и мочевым пузырем. В настоящее время пессарии изготавливаются разных размеров и форм и требуют индивидуального подбора. Поддерживающие устройства применяются преимущественно у пациенток с легкой и средней степенью недержания мочи, с пролапсом тазовых органов I степени, недержанием мочи вследствие гипермобильности уретры и при наличии ограничений для выполнения оперативного лечения. Главными недостатками вышеуказанных приспособлений являются возможность развития кольпитов, пролежней, инфекционных осложнений, повреждения слизистой оболочки влагалища; определенный дискомфорт больным причиняет и необходимость их извлечения перед мочеиспусканием, а затем обратной установки. С целью избежания осложнений необходимы тщательная гигиена, санация влагалища, сочетание этих мероприятий с заместительной гормональной терапией. В последнее время хорошо заре-

комендовали себя электронные пессарии, действие которых основано на механической компрессии уретры, однако наличие вышеописанных проблем значительно сужает возможность использования влагалищных устройств с целью коррекции инконтиненции.

При недержании мочи, наступившем в период менопаузы, в ряде случаев успешно применяется заместительная гормональная терапия. Удовлетворительные результаты получены при применении эстрогенов с целью заместительной гормональной терапии, что сопровождается значимым увеличением внутриуретрального давления. Механизм действия эстрогенов на структуры урогенитального тракта заключается в улучшении кровообращения, трофики и сократительной активности мышц тазового дна, нормализации сокращения детрузора. Независимо от способа введения эстрогенов (орального, влагалищного, трансдермального, внутримышечного) отмечается положительный эффект в коррекции стрессового и смешанной форм недержания мочи у женщин старшей возрастной группы. К наиболее широко применяемым препаратам относятся эстриол, тиболон, а также комбинация левоноргестрела и эстрадиола. В результате терапии повышается чувствительность к α -адреноагонистам, что является основанием для сочетанного применения заместительной гормональной терапии и α -адреномиметиков.

С целью повышения тонуса сфинктерного аппарата уретры применяют α -адреномиметики и ингибиторы обратного захвата серотонина. Гладкие мышцы уретры сокращаются в ответ на стимуляцию α -адренорецепторов, увеличивая таким образом уретральное сопротивление. Из адреномиметических препаратов применяется эфедрин, доза которого для взрослых составляет 25–50 мг 4 раза в сутки, мидодрин – в индивидуально подобранной дозировке с обязательным контролем артериального давления.

Из препаратов группы ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина применяется дулоксетин. На сегодняшний день лечебный эффект

данного препарата при стрессовом недержании мочи связан с улучшением сократительной способности уретры, поддержанием высокого тонуса уретры во время фазы наполнения мочевого пузыря. Препарат назначают с однократной дозы 25 мг на ночь, затем каждый третий день ее повышают на 25 мг до тех пор, пока пациенты начинают удерживать мочу, либо до достижения максимальной суточной дозы 150 мг. Согласно мнению P.Norton и соавт. для достижения пролонгированного лечебного эффекта необходимо длительное применение дулоксетина [5].

Консервативная терапия ургентной формы недержания мочи направлена на увеличение максимальной цистометрической емкости мочевого пузыря, снижение числа мочеиспусканий в сутки, уменьшение эпизодов недержания мочи, снижение количества и уменьшение степени интенсивности императивных позывов, уменьшение эпизодов ноктурии. С этой целью применяются, например, М-холинолитики (толтеродин, оксибутинин, солифенацин), назначение которых при доминировании ургентных симптомов недержания мочи часто оказывается успешным. Длительность курса лечения и дозировка препарата оцениваются индивидуально. Трициклические антидепрессанты, в частности имипрамин, снижают сократимость мочевого пузыря и увеличивают уретральную резистентность.

Таким образом, суммируя данные литературы, можно отметить, что консервативные методы лечения стрессовой и смешанной форм недержания мочи показаны, главным образом, при легкой степени инконтиненции и у пациенток с повышенным риском осложнений оперативного лечения. Нельзя не согласиться с мнением ряда авторов, высказывающихся в пользу того, что наилучшие результаты могут быть достигнуты при применении комплекса вышеописанных мероприятий с учетом индивидуальных особенностей пациенток, их физического и интеллектуального уровня, а также переносимости лекарственных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hunskaar S., Burgio K., Diokno A.C., et al. Epidemiology and natural history of urinary incontinence. In Abrams P., Cardozo L., Khoury S., Wein A. [eds]: Incontinence (2nd edition) 2nd International Consultation on Incontinence. United Kingdom, Health Publications, 2002; 165–201.
2. Abrams P., Artibani W. Understanding Stress Incontinence. London, 2004; 66–70.
3. Hay-Smith E.J., Bo K., Berghmans L.C., et al. Pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev 2007; (1): CD001407.
4. Kelleher C., Cardozo L., Kobashi K., Lucente V. Solifenacin: as effective in mixed urinary incontinence as in urge urinary incontinence. Int Urogynecol J 2006; 17: 382–8.
5. Norton P.A., Zinner N.R., Yalcin I., Bump R.C.; Duloxetine Urinary Incontinence Study Group. Duloxetine versus placebo in the treatment of stress urinary incontinence. Am J Obstet Gynecol 2002; 187(1): 40–8.