

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 соблюдени-
ем законодательства
в сфере массовых комму-
никаций и охране куль-
турного наследия

Регистрационный номер
ПИ №ФС77-40789
от 8 июля 2010 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 «Медиком»

Адрес: 127473 Москва,
а/я 82
Телефон: (499) 972-9645
Факс: (499) 978-1676
E-mail: redaktorpjz@
yandex.ru

Журнал входит в Пере-
чень ведущих научных
журналов и изданий ВАК,
в которых должны быть
опубликованы основные
результаты диссертаций
на соискание ученой сте-
пени доктора и кандидата
наук.

Полнотекстовые версии
всех номеров журнала
размещены на сайте
Научной Электронной
Библиотеки:
<http://www.elibrary.ru>.

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)
А.И. Чесникова (Ростов-на-Дону)

Научный редактор
Р.Т. Сайгитов, д.м.н.

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**»

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

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

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

E-mail: redaktorpjz@
yandex.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)
A.I. Chesnikova (Rostov-na-Donu)

Research Editor
R.T. Saygitov, PhD

Managing Editor
T.V. Solov'eva

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

М.Г.Глезер, Р.Т.Сайгитов

Антиангинальная эффективность и переносимость ивабрадина в терапии пациентов со стабильной стенокардией: результаты исследования КОНТРОЛЬ..... 5

З.М.Пустотина, Н.В.Ларева, А.В.Говорин, К.Г.Шаповалов

Особенности микроциркуляции и структурно-функциональные изменения левого желудочка у женщин с хирургическим климаксом..... 18

Е.Ю.Майчук, С.В.Моисеенко, И.В.Воеводина, Т.В.Митрохина, С.В.Юренева, М.А.Тыкоцкая

Динамика факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с длительной хирургической менопаузой..... 25

Н.В.Ларёва, А.В.Говорин, Е.В.Лузина

Расстройства депрессивного спектра у женщин в постменопаузе и их влияние на клиническое течение климактерия..... 31

М.А. Яхияев

Связь концентрации некоторых микроэлементов в объектах биосферы с распространенностью гипертонической болезни..... 40

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Р.Т.Сайгитов, М.Г.Глезер

Перемежающая хромота у женщин: общее и особенности 47

З.С. Гусейнова

К вопросу об обследовании женщин с гиперандрогенией, имеющих неразвивающуюся беременность в анамнезе 60

ОБМЕН ОПЫТОМ

М.А.Беневская

Значение психоэмоциональных расстройств у больных инфарктом миокарда..... 68

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Н.Ш.Загидуллин, Ш.З.Загидуллин

Преодоление гипокалиемии при использовании тиазидных диуретиков..... 71

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

M. G. Glezer, R. T. Saygitov

Antianginal action of ivabradine in men and women with stable angina treated with beta-blocker: results of CONTROL study..... 5

Z. M. Pustotina, N. V. Lareva, A. V. Govorin, K. G. Shapovalov

Microcirculation, structural and functional alterations of left ventricle in women with surgical menopause..... 18

Ye. Yu. Maychuk, S. V. Moiseyenko, I. V. Voyevodina, T. V. Mitrokhina, S. V. Yureneva, M. A. Tykotskaya

Dynamics of risk factors of cardiovascular diseases development in women with prolonged surgical menopause..... 25

N. V. Laryova, A. V. Govorin, Ye. V. Luzina

Depressive disorders in women in postmenopause..... 31

M. A. Yakhiyayev

Correlation between concentration of several microelements in biosphere objects and prevalence of arterial hypertension..... 40

REVIEWS

R. T. Saygitov, M. G. Glezer

Intermittent claudication in women: common approach and peculiarities 47

Z. S. Guseynova

On observation of women with hyperandrogenism and recurrent miscarriage 60

EXCHANGE OF EXPERIENCE

M. A. Benevskaya

Psychoemotional disorders and their meaning in patients with myocardial infarction..... 68

DOCTOR'S GUIDE

N. Sh. Zagidullin, Sh. Z. Zagidullin

Preventing of hypokalaemia while treating with thiazide diuretics..... 71

АНТИАНГИНАЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИВАБРАДИНА У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ, ПОЛУЧАЮЩИХ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОР.

Результаты исследования КОНТРОЛЬ

Снижение частоты приступов боли в грудной клетке является важной задачей терапии больных со стабильной стенокардией. **Цель исследования:** изучить антиангинальную эффективность и безопасность комбинации бета-адреноблокатора (БАБ) и ивабрадина у мужчин и женщин со стабильной стенокардией. **Методы:** исследование было многоцентровым проспективным (12 недель) открытым в параллельных группах с последовательным включением пациентов. В исследование включали больных со стабильной стенокардией II–III функционального класса, с числом приступов стенокардии ≥ 3 в неделю и ЧСС ≥ 70 уд/мин на фоне терапии БАБ. При включении в исследование врач распределял больных в 2 группы в соотношении 1:4 – в группу произвольной терапии (лечение на усмотрение врача) и в группу ивабрадина. **Первичный критерий эффективности:** изменение числа приступов стенокардии в неделю (по данным «Дневника пациента»). **Результаты:** соответствовали критериям включения и приняли участие в исследовании 1777 больных (51% женщин). Данные о частоте приступов стенокардии получены для 145 больных (50% женщин) в группе произвольной терапии и 651 больного (53% женщин) – в группе ивабрадина. На фоне проводимой терапии частота приступов стенокардии у мужчин в группе произвольной терапии снизилась (медиана) с 6 (3;11) до 4 (1;10), в группе ивабрадина – с 7 (3;14) до 1 (0;4) ($p < 0,05$). У женщин в группе произвольной терапии частота приступов стенокардии снизилась с 6 (3;16) до 3 (1;11), в группе ивабрадина – с 6 (3;13) до 1 (0;3) ($p < 0,01$). По сравнению с группой произвольной терапии число мужчин без приступов стенокардии в течение последней недели исследования в группе ивабрадина было вдвое больше (20 и 43%) – скорректированное отношение шансов (ОШ) составило 3,48 (95% ДИ 0,88 – 13,71; $p = 0,074$), в группе женщин – в 4 раза больше (11 и 44%) – ОШ 8,39 (95% ДИ 2,36 – 29,83). Частота нежелательных лекарственных реакций в группе ивабрадина у мужчин и женщин была одинаковой (8,6 и 8,9% соответственно; $p = 0,890$), тогда как в группе произвольной терапии этот показатель был выше у женщин (13,8% в сравнении с 6,2% в группе мужчин; $p = 0,048$). **Заключение:** лечение больных со стабильной стенокардией (≥ 3 приступов в неделю, ЧСС ≥ 70 уд/мин), включающее БАБ и ивабрадин, позволяет добиться в течение 12 недель более существенного снижения частоты ангиальных приступов у мужчин и женщин, по сравнению с произвольной тактикой лечения.

Ключевые слова: женщины, стабильная стенокардия, приступы, бета-адреноблокаторы, ивабрадин, лечение.

One of main goals in treatment of patients with stable angina is decrease of pain attacks frequency. Objective: to study of antianginal action and safety of combination of beta-blocker and ivabradine in women and men with stable angina. **Methods:** multicenter prospective (12 weeks) open-labeled study of parallel groups with consecutive inclusion of patients. Studied patients had stable angina II–III functional class with angina attacks ≥ 3 weekly and heart rate ≥ 70 beat/min during treatment with beta-blockers. Groups were formed according 1:4 ratio – group of usual therapy and group of ivabradine. **Main outcome:** changing of weekly angina attacks according to the patient's diary. **Results:** 1,777 patients (51% women) were included to the study according inclusion criteria. Information on angina attacks frequency was obtained in 145 patients (50% women) in usual therapy group and in 651 patients (53% women) in ivabradine group. Administered treatment resulted in decrease of angina attacks frequency in men from (median) 6 (3; 11) to 4 (1; 10) in group of usual therapy and from 7 (3; 14) to 1 (0; 4) in ivabradine group ($p < 0.05$). In women treatment caused decrease of attacks frequency from 6 (3; 16) to 3 (1; 11) and from 6 (3; 13) to 1 (0; 3) respectively ($p < 0.01$). By the last week the quantity of men without angina attacks increased two times higher (from 20 in usual care to 43% in ivabradine group) – OR 3.48 (0.88 – 13.71; $p = 0.074$), and the quantity of women without attacks increased 4 times higher (from 11 to 44%, respectively) – OR 8.39 (2.36 – 29.83). The rate of adverse effects in ivabradine group was equal in men and women (8.6 and 8.9% correspondingly, $p = 0.890$), and in usual treatment group it was higher in women (13.8% vs. 6.2% in men, $p = 0.048$). **Conclusion:** combined treatment with beta-blocker and ivabradine during 12 weeks resulted in significant decrease of angina attacks frequency in men and women with stable angina.

Key words: women, stable angina, attacks, beta-blockers, ivabradine, treatment.

М.Г.Глезер,
Р.Т.Сайгитов
от имени участников
исследования
КОНТРОЛЬ

Первый Московский
государственный ме-
дицинский универси-
тет им. И.М.Сеченова
Городская клиничес-
кая больница №59,
Москва

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается важнейшей медико-социальной проблемой в ведущих индустриально развитых странах мира [1]. Несмотря на успехи, достигнутые в лечении заболевания, прогноз для больных ИБС остается неблагоприятным: в течение одного года летальные исходы и нефатальные сердечно-сосудистые осложнения заболевания регистрируются почти у 10% больных [2]. Одним из факторов риска неблагоприятного развития ИБС является высокая частота сердечных сокращений (ЧСС) [3]. Известно также, что величина ЧСС прямо пропорциональна и частоте приступов стенокардии [4, 5]. Причины этого – снижение на фоне высокой ЧСС скорости коронарного кровотока [6] при одновременном уве-

личении потребности миокарда в кислороде [7]. Кроме того, в ряде исследований отмечена ассоциация высокой ЧСС с прогрессированием атеросклероза [8, 9] и нестабильностью атеросклеротической бляшки [10].

К лекарственным средствам с отрицательным хронотропным эффектом относят β -адреноблокаторы (БАБ), недигидропиридиновые антагонисты кальция и недавно введенный в клиническую практику блокатор I_f -каналов – ивабрадин. Несмотря на имеющийся выбор препаратов из класса БАБ, у значительного числа пациентов с ИБС повседневная ЧСС превышает уровень 80 уд/мин [4, 5, 11]. Недостаточный контроль ЧСС, вероятно, является результатом того, что в своей повседневной практике врачи не ставят перед собой цель достижения определенных величин ЧСС, считая данный показатель недостаточно воспроизводимым и не являющимся самостоятельным фактором риска [12]. По другим данным, причиной высокой ЧСС может быть отмена БАБ (более чем у 40% больных ИБС в течение года), что может быть связано с недостаточной эффективностью и плохой переносимостью препаратов этого класса [4]. Кроме того, известно, что увеличение доз БАБ и антагонистов кальция недигидропиридинового ряда, а тем более их комбинирование может приводить к чрезмерному снижению артериального давления (АД), нарушению атриовентрикулярной проводимости, снижению сократительной способности миокарда. Возможно, вследствие этих причин российские врачи часто назначают БАБ в половинных дозах [4]. С другой стороны отмечена безопасность и вместе с тем, высокая эффективность комбинации БАБ с блокатором I_f -каналов – ивабрадином (исследование ASSOCIATE) [13]. Этот терапевтический подход позволяет увеличить время выполняемой физической нагрузки до появления приступа стенокардии или появления депрессий сегмента ST [13].

Эффективность монотерапии ивабрадином (но не его комбинации с БАБ) у женщин со стабильной стенокардией ранее была изучена при объединении результатов 5 исследований, продолжительностью 3–4 месяца [14]. Было показано, что снижение частоты приступов стенокардии в группе женщин (–56%) было сопоставимо с таковым в общей группе больных (–59%). Однако обращает на себя внимание, что доля женщин, в этих исследованиях, была относительно небольшой (< 20%) [14], тогда как в российской амбулаторной практике женщин в структуре больных стабильной стенокардией в два раза больше [4]. Следовательно, на сегодняшний день, актуально не только изучение

эффективности комбинации ивабрадина с БАБ у женщин, но и ее анализ в условиях широкой клинической практики.

Целью настоящего исследования явилось изучение антиангинальной эффективности и безопасности ивабрадина в комбинированной терапии мужчин и женщин со стабильной стенокардией II–III функционального класса, получающих БАБ.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование КОНТРОЛЬ (Комбинированной Терапии с бета-адреноблокатором у пациентов со стабильной стенокардией: антиангинальная эффективность и переносимость) – многоцентровое проспективное открытое в параллельных группах с последовательным включением пациентов.

Место проведения

В исследовании (период проведения 2008–2009 гг.) приняли участие 505 врачей из 89 городов и иных населенных пунктов Российской Федерации.

Участники исследования

Больных в исследование включали на основании следующих критериев:

- наличие стенокардии напряжения II–III функционального класса (ФК) по классификации Канадского кардиологического общества;
- длительность анамнеза стабильной стенокардии ≥ 3 месяцев;
- число приступов стенокардии ≥ 3 в неделю;
- синусовый ритм при ЧСС ≥ 70 уд/мин;
- применение в регулярной терапии стабильной стенокардии БАБ;
- возраст ≥ 18 лет;
- знание языка, достаточное для проведения анкетирования;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование не включали больных при наличии противопоказаний к применению ивабрадина (известная гиперчувствительность к препарату; АД < 90/50 мм рт. ст., хроническая сердечная недостаточность – ХСН III–IV ФК по классификации NYHA; тяжелая печеночная недостаточность; наличие постоянной формы мерцательной аритмии, синдрома слабости синусового узла, синоатриальной блокады, атриовентрикулярной блокады II–III степени, наличие искусственного водителя ритма; одновременный прием сильных ингибиторов СYP3A4, в т.ч. кетоконазола, итраконазола, кларитромицина, эритромицина, джозамицина, телитромицина, нелфинавира, ритонавира, нефазо-

дона; непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозогалактозная недостаточность; беременность, период лактации). Кроме того, в исследование не включали больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) или нарушение мозгового кровообращения ранее чем за 6 месяцев до начала исследования; с сахарным диабетом в стадии декомпенсации; с заболеваниями щитовидной железы, сопровождающимися нарушением ее функции (тиреотоксикоз, либо некомпенсированный гипотиреоз); женщин детородного возраста, не использующих адекватных методов контрацепции, а также больных, страдающих алкоголизмом или психическими расстройствами.

Схема исследования

В группу «произвольной» терапии (лечение на усмотрение врача) включали каждого первого пациента, подходящего по критериям включения/исключения для участия в исследовании; последующих 4-х пациентов врач включал в группу, получавших ивабрадин (Кораксан). В последующем больные должны были совершить минимум 2 визита к врачу: через 4 и 12 недель (рис. 1). Пациенты группы ивабрадина совершали один дополнительный визит через 2 недели со дня включения в исследование. Все визиты совершались в утренние часы, с 9:00 до 11:00 часов.



Рисунок 1. Схема проведения исследования
КОНТРОЛЬ

Примечание. * с момента включения пациента в исследование.

Лечение

Лечение больных, включенных в группу произвольной терапии, врач планировал по своему усмотрению. Больные, включенные в группу ивабрадина, прием препарата начинали сразу после первого визита (упаковка препарата выдавалась на руки). Начальная суточная доза препарата (10 или 15 мг/сут) выбиралась врачом самостоятельно. Через 2 недели пациенты этой группы приходили на визит к врачу для контроля ЧСС. При не достижении целевого уровня ЧСС (55–60 уд/мин) у больных, получавших ивабрадин в суточной дозе 10 мг, врачам рекомендовалось увеличить дозу препарата до 7,5 мг 2 раза в сутки. При стойком (зафиксированном на двух последовательных визитах) снижении ЧСС < 50 уд/мин препарат отменяли. В день визита пациенту рекомендовалось принимать препараты на приеме у врача.

Критерии эффективности лечения

Вся информация об эффективности и переносимости проводимого лечения, полученная в ходе повторных визитов вносилась лечащим врачом в индивидуальные регистрационные карты. Первичным критерием эффективности считалось изменение числа приступов стенокардии в неделю. В качестве вторичных критериев эффективности учитывались:

- изменение числа принятых таблеток (доз спрея) короткодействующих нитратов;
- частота достижения целевого уровня ЧСС;
- частота обращений за медицинской помощью по экстренным показаниям (госпитализация, вызов «Скорой помощи»);
- изменение оценки качества жизни (в настоящей публикации не рассматривается).

Антиангинальная эффективность лечения и число принятых таблеток (доз спрея) короткодействующих нитратов определялись организаторами исследования на основании данных «Дневника пациента», зафиксированных в течение первой и последней недель исследования. Целевым считали уровень ЧСС в покое, зафиксированный на приеме у врача, в диапазоне от 55 до 60 уд/мин.

Анализ эффективности проводимого лечения включал определение частоты наступления смерти и развития основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (нефатальные ИМ или инсульт, нестабильная стенокардия – НС, экстренная реваскуляризация).

Критерии переносимости

В ходе исследования (через 2, 4 и 12 недель) в индивидуальной регистрационной карте врачи на основании опроса больных отмечали возникнове-

ние нежелательных лекарственных реакций, их предполагаемые причины и потребовавшиеся средства (меры) для их купирования. В качестве нежелательной лекарственной реакции врачам предлагалось учитывать любые потенциально вредные для организма человека реакции (состояния), в том числе и изменения биохимических параметров, которые возникли в период исследования.

Статистический анализ

Анализ результатов исследования выполнен с помощью пакета программ SPSS 15.0 (SPSS Inc., США). Количественные переменные представлены в виде среднего арифметического значения \pm стандартное отклонение; при оценке различий средних – в виде среднего арифметического значения и 95% доверительного интервала (ДИ). Сравнение количественных переменных в анализируемых группах (мужчины и женщины, произвольное лечение и ивабрадин) проводили с применением *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок (с поправкой Левене при неравенстве дисперсий), при изучении изменения количественных показателей в ходе лечения – с помощью *t*-критерия Стьюдента для парных выборок. В ряде случаев описание количественных признаков проводилось с помощью медианы (25;75 перцентиль). Сравнение таких показателей проведено с помощью *U*-теста Манна-Уитни (при сравнении независимых групп) и критерия Вилкоксона (при парных сравнениях). Сравнение дискретных признаков в независимых группах выполнено с помощью критерия хи-квадрат с поправкой на непрерывность по Йейтсу или с помощью точного критерия Фишера (при числе наблюдений в одной из ячеек 4-польной таблицы < 5). Статистически значимыми считали различия переменных при $p < 0,05$. Выделение независимых признаков, определявших исходные различия сравниваемых групп (мужчин и женщин), выполнено с помощью многофакторного логистического регрессионного анализа. Выбор независимых предикторов проводился путем пошагового исключения статистически незначимых признаков (при $p \geq 0,10$). Ассоциацию независимых показателей с зависимым бинарным признаком определяли с помощью однофакторного логистического регрессионного анализа с вычислением отношения шансов (ОШ) и соответствующего 95% ДИ. Атрибутивное значение независимых переменных оценивалось по величине «объясненной» регрессионным уравнением дисперсии зависимого признака (R^2), рассчитанной по Найджелкерку (диапазон возможных значений от 0 до 100%).

Различия групп мужчин и женщин в частоте наступления клинически значимых событий или в

величине изменения количественных показателей корректировались с учетом независимых факторов, ассоциированных с полом больного. Аналогичные различия групп лечения (произвольная терапия и ивабрадин) корректировались с учетом исходного уровня ЧСС, систолического АД, наличия сахарного диабета и хронических обструктивных болезней легких – ХОБЛ (подробнее см. [15]). Коррекция различий в частоте дискретных признаков выполнена с помощью бинарной логистической регрессии, в величине количественных показателей – с помощью обобщенной линейной модели (Generalized Linear Models).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Соответствие критериям

Всего в исследование был включен 2 421 больной, из которых критериям включения/исключения соответствовали 1 777 (73%) пациентов (74% мужчин и 73% женщин; $p = 0,577$). Из числа критериев включения стенокардию напряжения II–III ФК имели 2 302 (95,1%) больных, ЧСС ≥ 70 уд/мин – 2 289 (94,5%) больных, использовали в регулярной терапии стабильной стенокардии БАБ – 2 158 (89,1%) больных. Из числа критериев исключения ХСН III–IV ФК имелась у 209 (8,6%) больных, нарушения ритма (постоянная форма мерцательной аритмии, синдром слабости синусного узла, атрио-вентрикулярная блокада II–III степени) – у 4 (0,2%) пациентов.

Больные ($n = 644$), не включенные в исследование, были сопоставимы с остальной группой по возрасту, величине АД, большинству биохимических характеристик, учтенных в исследовании, а также по эффективности ранее проводимого лечения, степени тяжести и стабильности состояния, оцененных врачами. Вместе с тем, эти больные имели более низкие значения ЧСС (83 ± 14 и 86 ± 10 уд/мин, соответственно; $p < 0,001$), чаще страдали от атеросклероза артерий нижних конечностей (13,5 и 8,7%; $p < 0,001$), ХОБЛ (13,5 и 8,6%; $p < 0,001$) и бронхиальной астмы (8,1 и 2,8%; $p < 0,001$). Основная причина невключения этих больных в исследование – отсутствие в регулярной терапии БАБ (59% всех случаев).

Анамнестическая характеристика

Общая характеристика больных, включенных в анализ результатов лечения, представлена в *таблице 1*. Женщин было чуть более половины (51%), из них 742 (82%) – в периоде постменопаузы; работали на момент включения в исследование 351 (39%) женщина и 460 (54%) мужчин ($p < 0,001$). Исходно женщины были старше, имели более высокие зна-

Таблица 1

Общая характеристика больных, включенных в исследование КОНТРОЛЬ

Показатель (нет данных, абс.)	Мужчины, $n = 869$	Женщины, $n = 908$	p
Возраст, годы ($n = 74$)	57±9	61±9	0,001
– пожилые (≥ 65 лет), абс. (%)	153 (18)	296 (34)	0,001
Систолическое АД, мм рт. ст. ($n = 6$)	143 ± 20	148 ± 20	0,001
Диастолическое АД, мм рт. ст. ($n = 6$)	87±11	89±11	0,001
ЧСС, уд/мин ($n = 10$)	85±10	86±10	0,021
ИМТ, кг/м ² ($n = 45$)	27,8 ± 3,9	29,3 ± 5,0	0,001
– ≥ 30 кг/м ² , абс. (%)	217 (26)	357 (40)	0,001
Окружность талии, см ($n = 226$)	95 ± 13	92 ± 13	0,001
– $> 88_{\text{женщ}}/102_{\text{мужч}}$, абс. (%)	199 (26)	507 (64)	0,001
Анамнез стенокардии, годы ($n = 44$)	5 (2;7)	5 (2;8)	0,020
– стенокардия III ФК, абс. (%) ($n = 94$)	286 (34)	250 (29)	0,027
АГ, абс. (%)	768 (88)	855 (94)	0,001
Анамнез АГ, годы ($n = 84$)	8 (5;10)	10 (6;15)	0,001
ХСН, абс. (%)	664 (76)	704 (78)	0,613
Аритмия, абс. (%)*	93 (11)	116 (13)	0,200
Инфаркт миокарда, абс. (%)	410 (47)	174 (19)	0,001
Нестабильная стенокардия, абс. (%)	270 (31)	239 (26)	0,031
Инсульт, абс. (%)	23 (3)	38 (4)	0,099
ТИА, абс. (%)	24 (3)	63 (7)	0,001
Реваскуляризация миокарда, абс. (%)	123 (14)	28 (3)	0,001
Коронароангиография, абс. (%)	203 (23)	58 (6)	0,001
Сахарный диабет 1/2 типа, абс. (%)	118 (14)	184 (20)	0,001
Атеросклероз артерий НК, абс. (%)	114 (13,1)	40 (4,4)	0,001
Тромбофлебит вен НК, абс. (%)	30 (3)	90 (10)	0,001
ХОБЛ, абс. (%)	83 (10)	70 (8)	0,194
Бронхиальная астма, абс. (%)	14 (2)	35 (4)	0,006
Хроническое заболевание почек, абс. (%)	36 (4)	71 (8)	0,002
Хроническое заболевание печени, абс. (%)	32 (4)	27 (3)	0,483
Курение, абс. (%)	254 (29)	34 (4)	0,001

Таблица 1 (продолжение)

Показатель (нет данных, абс.)	Мужчины, n = 869	Женщины, n = 908	p
Наследственность, абс. (%) **			
– по мужской линии	242 (28)	204 (22)	0,010
– по женской линии	110 (13)	248 (27)	0,001
Ревматизм, абс. (%)	20 (2)	36 (4)	0,061
Онкологическое заболевание, абс. (%)	15 (2)	41 (5)	0,001

Примечание. Здесь и в последующих таблицах: ИМТ – индекс массы тела, ФК – функциональный класс, АГ – артериальная гипертензия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ТИА – транзиторная ишемическая атака, НК – нижние конечности, ХОБЛ – хронические обструктивные болезни легких.

* больные с постоянной формой мерцательной аритмии, синдромом слабости синусового узла и АВ блокадой II–III степени не учитывались; ** случаи ИМ, инсульта, смерти от сердечно-сосудистой причины (известно или предположительно) у родственников первой степени родства (у отца, брата и/или сына в возрасте < 55 лет; у матери, сестры и/или дочери в возрасте < 65 лет).

чения АД и ЧСС, индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии. В группе женщин было больше больных с АГ в анамнезе, перенесших нарушение мозгового кровообращения, с сахарным диабетом, тромбозом вен нижних конечностей, бронхиальной астмой, хроническим заболеванием почек, семейным анамнезом ранних сердечно-сосудистых событий по женской линии и онкологическим заболеванием. В группе мужчин чаще встречались больные с признаками более выраженного

атеросклеротического поражения сосудов: со стабильной стенокардией III ФК, ИМ и НС в анамнезе, атеросклерозом артерий нижних конечностей. У мужчин чаще проводили диагностическую коронароангиографию и реваскуляризацию миокарда. Около 30% мужчин курили. Кроме того, мужчины чаще, чем женщины, указывали на семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых событий по мужской линии.

Многофакторный анализ показателей, представленных в таблице 1¹, показал, что у женщин, по сравнению с мужчинами, независимо от других учитываемых в исследовании характеристик чаще имелось указание на семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых событий по женской линии, был выше ИМТ, значения ЧСС, женщины были старше и чаще страдали от тромбоза вен нижних конечностей. Кроме того, у женщин был более длительный анамнез АГ. В свою очередь, с мужским полом ассоциировали: привычка курения, ИМ в анамнезе, атеросклероз артерий нижних конечностей. У мужчин чаще проводили диагностическую коронароангиографию (табл. 2).

Терапия в начале исследования

Частота назначения отдельных БАБ, а также их дозы, в группах мужчин и женщин были одинаковыми. Более половины больных применяли бисопролол, каждый третий – метопролол, каждый десятый – небиволол, частота назначения других БАБ не превышала 5% (табл. 3).

¹ Размер окружности талии не учитывался из-за большого числа пропущенных значений.

Таблица 2

Независимые факторы, ассоциированные с женским полом по данным регрессионного анализа

Показатель	χ^2 (Wald)	ОШ (95% ДИ)	p
Курение (0 – нет; 1 – да)	267, 536	0,13 (0,11–0,17)	0,001
Наследственность* (0 – нет; 1 – да)	25,799	2,66 (1,82–3,88)	0,001
ИМТ	20,927	1,08 (1,05–1,12)	0,001
ИМ в анамнезе (0 – нет; 1 – да)	20,655	0,49 (0,36–0,67)	0,001
Атеросклероз артерий НК (0 – нет; 1 – да)	17,254	0,32 (0,19–0,55)	0,001
Коронароангиография (0 – нет; 1 – да)	16,445	0,40 (0,26–0,62)	0,001
ЧСС (исходно)	10,927	1,03 (1,01–1,04)	0,001
Возраст	6,964	1,02 (1,01–1,04)	0,008
Тромбоз вен НК (0 – нет; 1 – да)	6,383	2,19 (1,19–4,03)	0,012
Анамнез АГ	4,285	1,02 (1,00–1,04)	0,038

Примечание. * случаи ИМ, инсульта, смерти от сердечно-сосудистой причины (известно или предположительно) у матери, сестры и/или дочери в возрасте < 65 лет. Величина ОШ для количественных признаков (ИМТ, ЧСС, возраст, анамнез АГ) рассчитана на единицу повышения соответствующего показателя. Приведенные в таблице факторы объясняли различия групп (R^2) на 53%.

Таблица 3

БАБ, применяемые на момент начала исследования

Препарат	Мужчины, абс. (%)	Женщины, абс. (%)	<i>p</i>	Средняя доза (медиана), мг	Диапазон доз, мг
Бисопролол	475 (55)	460 (51)	0,101	6 (5)	1,25–20
Метопролол	251 (29)	297 (33)	0,090	69 (50)	12,5–200
Небиволол	82 (9)	72 (8)	0,296	5 (5)	2,5–20
Другой БАБ*	61 (7)	79 (9)	0,220	–	12,5–100

Примечание. * карведилол (3%), атенолол (3%), бетаксолол (1,5%), пропранолол (0,3%).

Помимо БАБ (критерий включения) в регулярной терапии сердечно-сосудистого заболевания (стабильной стенокардии и/или АГ) мужчины и женщины одинаково часто применяли ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), пролонгированные нитраты и препараты метаболического действия (в основном триметазидин) (табл. 4). Вместе с тем, женщины чаще применяли блокаторы кальциевых каналов (БКК), антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА II) и тиазидные диуретики; мужчины – антиагреганты (в основном аспирин) и липидснижающие (в основном статин) препараты. При коррекции с учетом факторов, ассоциированных с полом (см. табл. 2), а также с учетом величины АД и применяемого БАБ было установлено, что женщины чаще применяли тиазидные диуретики – ОШ 1,46 (1,08–1,97), и сартаны – ОШ 1,92 (1,07–3,45). Частота применения лекарственных препаратов других фармакологических групп у мужчин и женщин была одинаковой.

Таблица 4

Терапия мужчин и женщин со стенокардией до включения в исследование

Препараты	Мужчины (<i>n</i> = 869), абс. (%)	Женщины (<i>n</i> = 908), абс. (%)	<i>p</i>
Пролонгированные нитраты	416 (48)	438 (48)	0,915
ИАПФ	613 (71)	613 (68)	0,184
БКК	105 (12)	146 (16)	0,019
Сартаны (АРА II)	50 (6)	93 (10)	0,001
Тиазидные диуретики	249 (29)	403 (44)	0,001
Антиагреганты	723 (83)	652 (72)	0,001
Липидснижающие препараты	561 (65)	429 (47)	0,001
Метаболические препараты	183 (21)	216 (24)	0,186

Примечание. БАБ – β-адреноблокаторы, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БКК – блокаторы кальциевых каналов, АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Приверженность мужчин и женщин к проводимому лечению, оцененная врачами, не различалась. При этом привержен («принимал назначенные препараты регулярно») к проводимой терапии сердечно-сосудистого заболевания был 781 (45%) больной; принимали препараты регулярно, но иногда (по разным причинам) пропускали прием, – 816 (47%) больных, допускал (по разным причинам) значительные перерывы в приеме лекарств – 151 (8%) больной. Кроме приверженности в исследовании врачи оценивали и свое представление об эффективности проводимого до начала исследования лечения сердечно-сосудистого заболевания (по 10-балльной шкале, где 1 – минимальная, а 10 – максимально возможная эффективность). Врачебная оценка эффективности лечения у мужчин и женщин не различалась (в обоих случаях $5,3 \pm 1,7$ балла; $p = 0,417$).

Антиангинальная эффективность лечения

Антиангинальная эффективность проводимой терапии оценивалась на основании данных «Дневника пациента». Следует отметить низкую приверженность больных, включенных в исследование, к заполнению дневника. Так, в течение 1-й недели все поля раздела «Приступы» в дневнике заполнили только 796 (45%) больных (мужчины и женщины одинаково часто; $p = 0,304$), в течение последней – 323 (18%) пациента (16% мужчин и 20% женщин; $p = 0,032$), 1-й и последней недель – 316 (18%) больных (16% мужчин и 20% женщин; $p = 0,035$). У больных, не заполнивших дневник в течение последней недели исследования, медианы исходного числа приступов стенокардии и таблеток (доз спрея) короткодействующих нитратов составила 5 (2;10) и 1 (0;8). У больных, полностью заполнивших дневник в течение 1-й и последней недель исследования, приступы стенокардии отмечались существенно чаще – 9 (5;18) в неделю ($p < 0,001$). Чаще эти больные использовали для купирования приступов и короткодействующие нитраты – 8 (0;17) таблеток или доз спрея ($p < 0,001$).

Больные в сравниваемых группах (как мужчины и женщины, так и группы лечения) были сопоставимы по исходному числу приступов стенокардии,

равно как и по числу таблеток (доз спрея) короткодействующих нитратов принятых по поводу приступа стенокардии (во всех случаях $p > 0,200$). Через 12 недель терапии снижение числа приступов в неделю было отмечено у больных (и мужчин и женщин) обеих групп лечения (табл. 5). Снижение частоты приступов стенокардии в группе произвольной терапии у мужчин составило 54% (95% ДИ 41–67), у женщин – 57% (95% ДИ 48–65); в группе ивабрадина – 81% (95% ДИ 76–86) и 83% (95% ДИ 79–88) соответственно. При коррекции с учетом исходных различий групп лечения² было отмечено, что добавление ивабрадина позволило достичь дополнительного снижения частоты приступов стенокардии в одинаковой мере и у мужчин – разница средних 27% (95% ДИ 13–41), и у женщин – 27% (95% ДИ 17–36). Снижение абсолютного числа приступов у мужчин и женщин было одинаковым, однако преимущество добавления ивабрадина было подтверждено статистически (при $p = 0,048$) только в общей группе – с учетом исходных различий разница средних составила 3 приступа (95% ДИ 0–6).

Ни одного приступа стенокардии в течение последней недели исследования не было отмечено у 4 (20%) мужчин и 4 (11%; $p = 0,553$) женщин группы произвольной терапии и у 51 (43%) мужчины и 64 (44%; $p = 0,886$) женщин в группе ивабрадина. По сравнению с группой произвольной терапии шансы (скорректированные с учетом исходных

² скорректировано с учетом исходного уровня ЧСС, систолического АД, наличия сахарного диабета и ХОБЛ.

различий групп лечения) добиться этого результата у мужчин в группе ивабрадина были выше в 3,48 раза (95% ДИ 0,88 – 13,71; $p = 0,074$), в группе женщин – в 8,39 раза (95% ДИ 2,36–29,83).

Схожий результат был получен и при анализе изменения числа таблеток (доз спрея) короткодействующих нитратов, принимаемых больными по поводу приступов стенокардии (см. табл. 5).

Изменение ЧСС

Уровень исходной ЧСС (измеренной врачами), как уже отмечалось (см. табл. 1), был выше у женщин. И хотя различие было незначительным, оно сохранилось на протяжении всего исследования (табл. 6). Величина снижения ЧСС на фоне применения ивабрадина у мужчин и женщин не различалась. Наибольшее снижение ЧСС было зафиксировано уже в течение первых 2 недель терапии в обеих группах лечения. Снижение ЧСС в последующем было менее выраженным, хотя и статистически значимым ($p < 0,001$). К концу терапии разница средних значений ЧСС в группе произвольной терапии и ивабрадина составила около 10 уд/мин.

Целевой уровень ЧСС (55–60 уд/мин) на 2, 4 и 12 неделях исследования был достигнут соответственно у каждого десятого, четвертого, и 40% больных из группы ивабрадина (рис. 2). На каждом визите этот уровень ЧСС был зафиксирован у одинакового числа мужчин и женщин как в группе произвольной терапии (везде $p > 0,450$), так и в группе ивабрадина (везде $p > 0,100$). При коррекции с учетом исходных различий мужчин и женщин было показано, что после 2 недель терапии в группе ивабра-

Таблица 5

Число приступов стенокардии и таблеток (доз спрея) короткодействующих нитратов в неделю по результату 12-недельной терапии (по данным «Дневника пациента»)

Период	Произвольная терапия		Ивабрадин	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Число приступов стенокардии напряжения				
Исходно, абс. ¹	6 (3;11) (n = 72)	6 (3;16) (n = 73)	7 (3;14) (n = 306)	6 (3;13) (n = 345)
Исходно, абс. ²	10 (4;15) (n = 20)	10 (5;18) (n = 37)	9 (5;19) (n = 117)	9 (5;18) (n = 142)
Через 12 недель, абс.	4 (1;10) (n = 20)	3 (1;11) (n = 38)	1 (0;4) (n = 120)*	1 (0;3) (n = 145)***
Δ, абс.	-4 (-8; -2)	-4 (-10; -2)	-7 (-14; -4)*	-7 (-15; -4)**
Число таблеток (доз) короткодействующих нитратов				
Исходно, абс. ¹	3 (0;11) (n = 72)	4 (0;16) (n = 73)	4 (0;12) (n = 306)	3 (0;11) (n = 345)
Исходно, абс. ²	9 (3;15) (n = 20)	9 (2;17) (n = 37)	8 (0;19) (n = 117)	8 (0;17) (n = 142)
Через 12 недель, абс.	3 (0;10) (n = 20)	3 (1;11) (n = 38)	0 (0;3) (n = 120)*	0 (0;1) (n = 145)***
Δ, абс.	-4 (-8;0)	-6 (-11;0)	-7 (-15;0)	-7 (-14;0)

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – по сравнению с показателем у мужчин/женщин в группе произвольной терапии.

¹ учитывались больные, полностью заполнившие дневник в течение 1-й недели; ² учитывались больные, полностью заполнившие дневник в течение 1-й и последней недель исследования.

Таблица 6

Изменение ЧСС (уд/мин) в ходе исследования

Группа	Пол	Период наблюдения			
		Исходно	Через 2 недели	Через 4 недели	Через 12 недель
Произвольная терапия	Мужчины	83 ± 10	77 ± 9	75 ± 9	73 ± 9
	Женщины	84 ± 9	77 ± 10	75 ± 8	73 ± 9
Ивабрадин	Мужчины	85 ± 11	72 ± 10	66 ± 8	63 ± 7
	Женщины	87 ± 10*	73 ± 10*	67 ± 9	64 ± 8*
Разница средних#	Мужчины	2 (0–4) (n = 144/719)	6 (5–8) (n = 108/707)	10 (8–11) (n = 139/689)	11 (10–12) (n = 135/656)
	Женщины	3 (1–5) (n = 144/760)	5 (4–7) (n = 107/751)	9 (7–10) (n = 140/716)	10 (9–11) (n = 144/677)

Примечание. * $p < 0,05$ – по сравнению с показателем в группе мужчин; # величина разницы средних скорректирована с учетом исходного уровня ЧСС, систолического АД, наличия сахарного диабета и ХОБЛ.

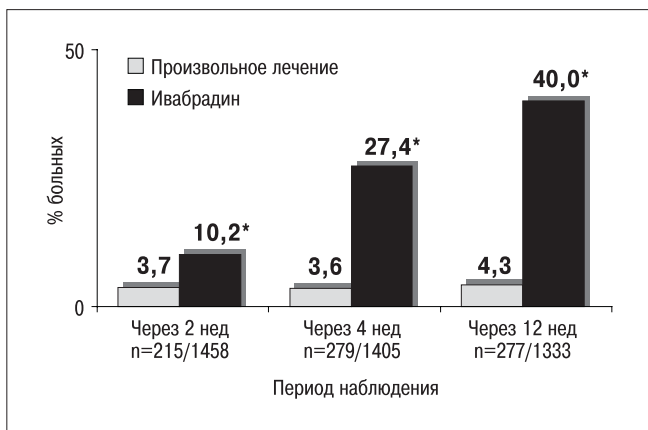


Рисунок 2. Достижение целевого уровня ЧСС (55–60 уд/мин) у больных в сравниваемых группах

Примечание. * $p < 0,001$ – по сравнению с показателем в группе произвольной терапии.

дина, но не произвольной терапии, целевой уровень ЧСС у женщин фиксировался в 2,25 (1,31–3,88) раза чаще, чем у мужчин. На последующих визитах эти различия обнаружены не были.

Исходная величина пульса (среднее от всех измерений в течение первой недели исследования), измеренная больными самостоятельно, у мужчин и женщин в общей группе (в обоих случаях 83 ± 10), равно как и в группах лечения, не различалась (везде $p > 0,350$). Одинаковым был пульс и у больных, включенных в группы произвольной терапии и ивабрадина (82 ± 9 и 83 ± 10 уд/мин соответственно; $p = 0,088$). Снижение частоты пульса (измеренного больными) в результате лечения было сопоставимо со снижением ЧСС, измеренного врачами. К концу исследования в группе произвольной терапии среднее снижение пульса составило 12 уд/мин (95% ДИ 9–15) или 13,6% от исходного уровня, в

группе с ивабрадином – 22 уд/мин (95% ДИ 21–23) или 25,5% соответственно. Различий в величине снижения пульса у мужчин и женщин в группах лечения обнаружено не было (везде $p > 0,250$). Интересно отметить, что величина снижения пульса больше коррелировала со снижением числа приступов стенокардии, чем снижение ЧСС, зафиксированное врачом (по Спирмену $r = 0,411$ и $0,266$ соответственно, в обоих случаях $p < 0,001$; рис. 3).

Сердечно-сосудистые события и обращения за медицинской помощью

Всего, за весь период исследования было зарегистрировано 4 случая смерти, из них 3 от сер-

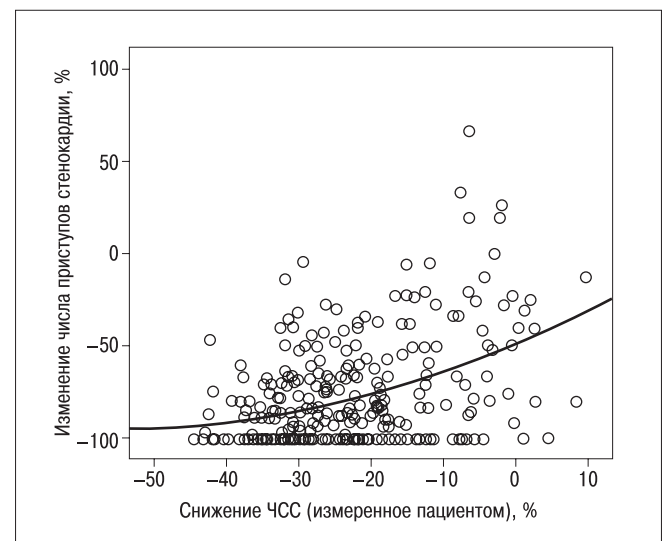


Рисунок 3. Снижение числа приступов стенокардии на фоне снижения частоты пульса (по данным «Дневника пациента»)

Примечание. Значение [–100] по шкале ординат (изменение числа приступов стенокардии) указывает на отсутствие приступов в течение последней недели исследования. Атрибутивное значение (R^2) снижения ЧСС равно 16%.

дечно-сосудистых причин, развилось 10 нефатальных ИМ и инсультов, было выполнено 6 экстренных реваскуляризации, — частота этих событий в группах лечения была одинаковой (табл. 7). В группе ивабрадина был зарегистрирован более низкий риск возникновения НС — ОШ, скорректированное с учетом исходных различий групп лечения, составило 0,29 (95% ДИ 0,12–0,63). Кроме того, больные, получавшие в дополнение к проводимой терапии ивабрадин, реже госпитализировались — скорректированное ОШ 0,48 (95% ДИ 0,30–0,79), и вызывали «Скорую помощь» по причине болезни сердца и/или высокого АД — скорректированное ОШ 0,45 (95% ДИ 0,33–0,61).

Различий в частоте наступления смерти и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений, зафиксированных в течение всего срока исследования, у мужчин и женщин обнаружено не было (везде $p > 0,100$). Относительно высокая частота вызовов «Скорой помощи» (по причине сердечно-сосудистого заболевания) была отмечена в группе женщин, получавших ивабрадин (15,9% в сравнении с 10,7% в группе мужчин; $p = 0,004$), хотя в группе произвольной терапии частота наступления этой конечной точки в сравниваемых группах была одинаковой (25,3 и 25,5% соответственно; $p = 1,000$). После коррекции с учетом факторов, определяющих различия групп, разделенных по полу (см. табл. 2), указанные выше различия нивелировались — ОШ 0,91 (0,58–1,42). При оценке величины эффекта терапии, включавшей ивабрадин, было показано, что снижение частоты госпитализации было подтверждено статистически только в группе мужчин — ОШ 0,35 (0,18–0,67), но не женщин —

ОШ 0,68 (0,33–1,41)³. Снижение частоты вызовов «Скорой помощи» в группе мужчин соответствовало ОШ 0,32 (0,20–0,52), в группе женщин — 0,54 (0,35–0,83)².

Дозирование ивабрадина в ходе исследования

В соответствии с протоколом исследования больные, включенные в группу ивабрадина, первые 2 недели получали препарат в дозе 5 мг 2 раза в сутки. Через 2 недели увеличение дозы ивабрадина до 7,5 мг 2 раза в сутки потребовалось, по решению врачей, 659 (44,3%) больным, доза оставлена прежней (10 мг/сут) в 718 (48,3%) случаях, препарат отменен у 14 (0,9%) больных. Информация об изменении дозировки ивабрадина не была указана в 95 (6,4%) случаях. Еще через 2 недели увеличение дозы ивабрадина до 7,5 мг 2 раза в сут потребовалось 231 (15,5%) больному. Доза оставлена прежней (10 или 15 мг/сут) в 1047 (70,5%) случаях, препарат отменен у 27 (1,8%) больных. Информация об изменении дозировки ивабрадина не была указана в 181 (12,2%) случае. Итого, 5 мг ивабрадина 2 раза в сутки к концу исследования получали 570 (38%) больных, 7,5 мг 2 раза в сутки — 766 (52%) больных, препарат был отменен у 41 (3%) случае. Данные, которые позволили бы судить об изменении дозировки препарата, отсутствовали у 109 (7%) больных. Различий в дозировании препарата у мужчин и женщин обнаружено не было.

Нежелательные лекарственные реакции

Частота отдельных, а также суммарная частота всех нежелательных лекарственных реакций, в

³ величина эффекта скорректирована с учетом исходного уровня ЧСС, систолического АД, наличия сахарного диабета и ХОБЛ.

Таблица 7

Частота случаев смерти и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов со стабильной стенокардией за период проведения исследования

Исходы	Произвольная терапия, <i>n</i> = 291	Ивабрадин, <i>n</i> = 1 486	<i>p</i>
Смерть от ССЗ, абс. (%)	—	3 (0,2)	1,000
Смерть от других причин, абс. (%)	—	1 (0,1)	1,000
ИМ, абс. (%)	1 (0,3)	6 (0,4)	1,000
Инсульт, абс. (%)	1 (0,3)	2 (0,1)	0,989
НС, абс. (%)	10 (3,4)	16 (1,1)	0,005
Экстренная реваскуляризация миокарда, абс. (%)	1 (0,3)	5 (0,3)	1,000
Госпитализация, абс. (%)*	25 (8,6)	74 (5,0)	0,021
Вызов «Скорой помощи», абс. (%)*	74 (25,4)	198 (13,3)	0,001

Примечание. ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ИМ — инфаркт миокарда, НС — нестабильная стенокардия; * обращения за медицинской помощью по экстренным показаниям по причине сердечно-сосудистого заболевания.

сравниваемых группах не различались (табл. 8). Нарушение зрительного восприятия как наиболее типичного побочного эффекта, наблюдаемого при приеме ивабрадина, было отмечено менее чем у 1% больных. Анализ частоты наступления нежелательных лекарственных реакций с учетом пола показал, что в группе произвольной терапии эти события вдвое чаще регистрировались у женщин (13,8% в сравнении с 6,2% в группе мужчин; $p = 0,048$). Коррекция с учетом исходных характеристик больных в сравниваемых группах указанные различия не изменила – ОШ развития любой нежелательной лекарственной реакции на фоне произвольной терапии у женщин было в 4,82 (1,47–15,79) раза выше, чем у мужчин. Подобных различий в частоте нежелательных лекарственных реакций у мужчин и женщин в группе ивабрадина отмечено не было ($p = 0,890$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В успешном устранении приступов стенокардии несомненна роль снижения высокой ЧСС, что сопровождается уменьшением потребности миокарда в кислороде и устраняет имеющееся несоответствие между потребностью и доставкой крови к сердцу. Более того, имеются данные в пользу того, что снижение ЧСС позволяет предупреждать прогрессирование атеросклероза [8, 9], а также снижает вероятность разрыва атеросклеротической бляшки

[10]. Тем не менее, у пациентов, включенных в исследование КОНТРОЛЬ и имеющих ≥ 3 приступов стенокардии в неделю, даже на фоне приема БАБ средний уровень ЧСС был > 80 уд/мин, что отмечено и в результатах другого российского исследования, в которое включали больных со стенокардией напряжения [4]. Однако следует учесть, что значительное число больных получают БАБ в средних и даже минимальных дозах. Причины этого не совсем ясны, но эта тенденция прослеживается в целом ряде других исследований, как российских, так и зарубежных [4, 5]. Не исключено, что этот факт может быть связан с плохой переносимостью высокодозовой терапии с применением БАБ или опасениями развития побочных эффектов [4]. Последнее нашло подтверждение и в настоящем исследовании: врачи чаще назначали ивабрадин больным с более низким АД, атеросклерозом артерий нижних конечностей, ХОБЛ [15]. Не исключено, что повышение дозы БАБ у таких больных может быть сопряжено с ухудшением течения заболевания и, как результат, отменой БАБ. В этой связи следует отметить, что произвольная терапия, проводимая врачами в настоящем исследовании, сопровождалась вдвое большим риском возникновения нежелательных лекарственных реакций именно у женщин. И хотя мы не анализировали, было ли это связано с титрацией БАБ, эта причина представляется наиболее вероятной, так как перечень приме-

Таблица 8

Нежелательные лекарственные реакции, зарегистрированные в течение всего исследования

Описание	Произвольная терапия ($n = 291$), абс. (%)	Ивабрадин ($n = 1486$), абс. (%)	p
Брадикардия	4 (1,4)	34 (2,3)	0,504
Другие нарушения ритма сердца	2 (0,7)	10 (0,7)	1,000
Нарушение зрительного восприятия	0	12 (0,8)	0,234
Гипотония	1 (0,3)	15 (1,0)	0,494
Головные боли	4 (1,4)	14 (0,9)	0,519
Головокружение	4 (1,4)	13 (0,9)	0,505
Слабость, утомляемость	5 (1,7)	16 (1,1)	0,370
Со стороны ЖКТ	2 (0,7)	11 (0,7)	0,647
Аллергические реакции	2 (0,7)	7 (0,5)	0,647
Неврологическая симптоматика	0	2 (0,1)	1,000
Появление признаков СН	6 (2,1)	10 (0,7)	0,051
Метаболические нарушения*	2 (0,7)	2 (0,1)	0,128
Кашель	3 (1,0)	4 (0,3)	0,091
Всего**	29 (10,0)	130 (8,7)	0,580

Примечание. ЖКТ – желудочно–кишечный тракт, СН – сердечная недостаточность; * нарушения, связанные с изменением биохимических показателей крови, ** в том числе и не описанные подробно.

няемых БАБ и их дозировка у мужчин и женщин со стабильной стенокардией, на старте исследования, не различались.

В исследовании КОНТРОЛЬ была оценена возможность достижения большего отрицательного хронотропного эффекта и улучшения клинического течения ИБС при применении ивабрадина в комбинации с БАБ. Ранее, на примере общей группы больных со стабильной стенокардией, было показано, что эта тактика позволяет не только снизить ЧСС и частоту ангиальных приступов, но и частоту возникновения НС, а также частоту обращений за медицинской помощью по экстренным показаниям (госпитализации, вызов скорой помощи) [15]. Этот же результат был подтвержден и при анализе результатов исследований в группах мужчин и женщин. Важно, что при добавлении ивабрадина к терапии, включавшей БАБ, существенно больше стало больных, у которых в течение последней недели не было отмечено ни одного приступа стенокардии. Причем этот результат на фоне добавления ивабрадина был наибольшим именно в группе женщин. Причины этого определить в рамках настоящего исследования не удалось: исходная частота приступов у мужчин и женщин была одинаковой, величина снижения ЧСС у женщин не отличалась от таковой в группе мужчин, сопоставимыми были и дозы ивабрадина, примененные в ходе исследования.

Преимущество добавления ивабрадина в терапию больных со стабильной стенокардией перед титрацией БАБ может определяться следующими факторами. Во-первых, ивабрадин не влияет на центральную гемодинамику, то есть не изменяет АД, сердечный выброс и периферическое сопротивление. В связи с чем, он может быть с успехом использован в тех ситуациях, когда назначение БАБ (или БКК) ограничено, например, у пациентов с гипотонией. Кроме того при сравнительном изучении действия ивабрадина и пропранолола на коронарную гемодинамику при нагрузке было показано, что ивабрадин в отличие от БАБ не препятствует увеличению скорости коронарного кровотока и диаметра коронарных артерий, а также снижению их сопротивления во время физической нагрузки [16]. Полагают, что противоположное действие БАБ на коронарный кровоток отчасти обусловлено их стимулирующим влиянием на α_2 -рецепторы сосудов [17]. Таким образом, антиангинальный эффект ивабрадина с одной стороны обусловлен снижением ЧСС, с другой стороны, в отличие от БАБ, — поддержанием адекватного коронарного кровотока во время нагрузки. Установлено, что разница в скорости коронарного кровотока во время нагрузки при назначении ивабрадина и атиенолола может достигать 40%, что, несомненно, важно для пациентов со сниженным коронарным резервом [18]. Для женщин этот эффект возможно является наиболее важным, т.к. неоднократно показано, что именно у женщин с ИБС происходит существенное снижение коронарного резерва, причем более выраженное, чем у мужчин [19, 20]. У здоровых мужчин и женщин подобных различий не наблюдается [21, 22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что профиль факторов риска у женщин со стабильной стенокардией хуже, чем у мужчин. Вместе с тем, клинические проявления атеросклероза у мужчин обнаруживаются чаще. Добавление в терапию пациентов со стабильной стенокардией, получающих БАБ, ивабрадина позволяет добиться дополнительного снижения приступов стенокардической боли, в одинаковой степени и у мужчин и у женщин. Этот результат был зафиксирован на фоне сопоставимого снижения ЧСС и достижения его целевого уровня у 40% больных. Комбинированное лечение, включавшее БАБ и ивабрадин, позволило добиться существенного снижения риска развития НС и обращений за медицинской помощью по экстренным показаниям, чем терапия без ивабрадина. Все это указывает на целесообразность добавления ивабрадина к терапии мужчин и женщин со стабильной стенокардией при отсутствии достаточного отрицательного хронотропного и антиангинального эффекта от лечения с применением БАБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lloyd-Jones D., Adams R., Carnethon M., et al. Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119(3): 480–6.
2. Daly C.A., De Stavola B., Sendon J.L., et al. Predicting prognosis in stable angina--results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ* 2006; 332(7536): 262–7.
3. Cook S., Togni M., Schaub M.C., et al. High heart rate: a cardiovascular risk factor? *Eur Heart J* 2006; 27(20): 2387–93.
4. Карпов Ю.А., Деев А.Д. Программа АЛЬТЕРНАТИВА – исследование антиангинальной эффективности и переносимости кораксана (ивабрадина) и оценка качества жизни пациентов со стабильной стенокардией: результаты эпидемиологического этапа. *Кардиология* 2008; 5: 30–35.
5. Seabra-Gomes R. Characterization of an ambulatory population with stable coronary artery disease and importance of

- heart rate: the PULSAR registry. *Rev Port Cardiol* 2010; 29(4): 483–508.
6. Colin P., Ghaleh B., Monnet X., et al. Effect of graded heart rate reduction with ivabradine on myocardial oxygen consumption and diastolic time in exercising dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 308: 236–40.
 7. Baumgart D., Ehring T., Krajcar M., Heusch G. A proischemic action of nisoldipine: relationship to a decrease in perfusion pressure and comparison to dipyridamole. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 1254–9.
 8. Beere P.A., Glagov S., Zarins C.K. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. *Science* 1984; 226: 180–2.
 9. Perski A., Olsson G., Landou C., et al. Minimum heart rate and coronary atherosclerosis: independent relations to global severity and rate of progression of angiographic lesions in men with myocardial infarction at a young age. *Am Heart J* 1992; 123(3): 609–16.
 10. Heidland U.E., Strauer B.E. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation* 2001; 104: 1477–82.
 11. Eslam R.B., Siostrzonek P., Eber B., et al. ProCor: An extramural screening on heart rate reduction in patients with chronic stable angina pectoris in Austria. *Wien Klin Wochenschr* 2010; 122(15–16): 486–93.
 12. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Частота сердечных сокращений и смертность от сердечно–сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования. *Кардиология* 2005; 10: 45–50.
 13. Tardif J.C., Ponikowski P., Kahan T. Efficacy of the If current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009; 30: 540–8.
 14. Tendera M., Borer J.S., Tardif J.C. Efficacy of I(f) inhibition with ivabradine in different subpopulations with stable angina pectoris. *Cardiology* 2009; 114(2): 116–25.
 15. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Антиангинальная эффективность и переносимость ивабрадина в терапии пациентов со стабильной стенокардией: результаты исследования КОНТРОЛЬ. *Кардиология* 2010; (11): 65–75.
 16. Simon L., Ghaleh B., Puybasset L., et al. Coronary and hemodynamic effects of S 16257, a new bradycardic agent, in resting and exercising conscious dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 275: 659–6.
 17. Baumgart D., Haude M., Goerge G., et al. Augmented alpha-adrenergic constriction of atherosclerotic human coronary arteries. *Circulation* 1999; 99: 2090–7.
 18. Colin P., Ghaleh B., Monnet X., et al. Contributions of heart rate and contractility to myocardial oxygen balance during exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284: 676–82.
 19. 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.
 20. Han S.H., Bae J.H., Holmes D.R., et al. Sex differences in atheroma burden and endothelial function in patients with early coronary atherosclerosis. *Eur Heart J* 2008; 29(11): 1359–69.
 21. 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.
 22. 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.

ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ЖЕНЩИН С ХИРУРГИЧЕСКИМ КЛИМАКСОМ

В настоящей работе представлены результаты обследования 70 женщин с хирургическим климаксом: 45 — с постгистерэктомическим синдромом (после гистерэктомии с сохранением одного или двух яичников), 25 — после гистерэктомии с резекцией обоих яичников (хирургическая менопауза). Частота встречаемости геометрических моделей левого желудочка (ЛЖ) в этих группах была различной: у женщин с постгистерэктомическим синдромом чаще встречались нормальная геометрия (51%) и концентрическое ремоделирование ЛЖ (31%), у женщин с хирургической менопаузой — концентрическая гипертрофия (32%) и концентрическое ремоделирование ЛЖ (40%). Установлено, что у женщин с хирургической менопаузой имели место нарушения микроциркуляции с повышением нейрогенного и миогенного сосудистого тонуса и формированием патологических типов микроциркуляции, преимущественно застойно-стазического. При этом у женщин с патологическим гемодинамическим типом микроциркуляции в 3 раза чаще встречалось концентрическое ремоделирование ЛЖ (у 44% в сравнении с 14% в группе женщин с нормальным типом микроциркуляции; $p = 0,029$).

Ключевые слова: женщины, хирургический климакс, постгистерэктомический синдром, микроциркуляция, ремоделирование, левый желудочек.

The article presents results of observation of 70 women with surgical menopause: 45 patients with hysterectomy syndrome (experienced hysterectomy with preservation of one or both ovaries), 25 — experienced hysterectomy with resection of both ovaries (surgical menopause). The rate of revelation of left ventricle geometric model in those groups was different: in women with hysterectomy syndrome normal geometry (51%) and concentric remodeling of left ventricle (31%) were prevalent. In women with surgical menopause concentric hypertrophy (32%) and concentric remodeling of left ventricle (40%) were shown. Women with surgical menopause had disorders of microcirculation with increased neurogenetic and myogenetic vascular tonus and formation of pathological types of microcirculation (predominantly stagnant). Women with pathological homodynamic type of microcirculation frequently had concentric remodeling of left ventricle (44% vs. 14% in women with normal type of microcirculation; $p = 0.029$).

Key words: women, surgical climax, hysterectomy syndrome, microcirculation, remodeling, left ventricle.

З.М.Пустотина,
Н.В.Ларёва,
А.В.Говорин,
К.Г.Шаповалов

Читинская
государственная
медицинская академия



Для
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Пустотина
Зинаида Михайловна,
аспирант кафедры
терапии ФПК и ППС
ЧГМА

Адрес: 672090 г. Чита,
ул. Горького, 39-а,
e-mail: pustotinazm@
yandex.ru

Наиболее частой гинекологической операцией в большинстве стран мира является гистерэктомия с удалением или сохранением придатков [1–3]. В России на гистерэктомию приходится 38% от всех полостных хирургических вмешательств, при этом средний возраст оперированных женщин составляет около 40 лет [1, 4]. Общеизвестным является тот факт, что гистерэктомия с придатками может влиять на многие аспекты женского здоровья, вызывая ранние симптомы менопаузы (вазомоторные, психоэмоциональные, урогенитальные расстройства), а затем и поздние осложнения (сердечно-сосудистые заболевания, постменопаузальный остеопороз, болезнь Альцгеймера) [5]. В последние годы появились работы, указывающие, что хирургическое удаление матки, даже с сохранением яичниковой ткани, у 60–85% женщин сопровождается появлением нейровегетативных и психоэмоциональных нарушений, изменениями липидного и белкового обмена, способствуя развитию сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, артериальной гипертензии (АГ) [4, 6, 7].

На сегодняшний день нет единой точки зрения в отношении механизма развития вегето-невротических расстройств и метаболических нарушений при удалении матки с сохранением яичников. По мнению одних авторов, гистерэктомия оказывает повреждающее действие на гипоталамно-гипофизарную систему, вызывая нарушение обратных рецепторных связей [4, 8]. Другие считают, что одномоментное удаление матки и миоматозных узлов, являющихся локальным депо эстрогенов, приводит к нарушению сформированного гормонального баланса. Третьи полагают, что гистерэктомия с

сохранением придатков матки способствует уменьшению продукции овариальных гормонов, что связывают с расстройством гемодинамики в результате лигирования сосудов, питающих половые железы [8, 9]. Из этого следует, что климактерические расстройства и различные сердечно-сосудистые нарушения могут развиваться как после гистерэктомии с удалением придатков, так и при сохранении последних.

Механизмы формирования различных сердечно-сосудистых нарушений у женщин с хирургическим климаксом являются в последние годы предметом интенсивного изучения. Наряду с атерогенными изменениями липидного профиля на фоне эстрогенового дефицита происходят изменения в сосудах: снижается продукция простаглицина, увеличивается уровень эндотелина, снижается эндотелийзависимая вазодилатация, активируются процессы перекисного окисления липидов и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, вследствие этого изменяется состояние микроциркуляции и регуляции сосудистого тонуса [9–11]. У женщин с климактерическим синдромом на фоне АГ нарушения микроциркуляции взаимосвязаны со спектральными показателями вегетативной регуляции: снижение интенсивности капиллярного кровотока сопряжено с уменьшением общей мощности спектра и параметрами временного анализа вариабельности ритма сердца [12]. При анализе состояния микроциркуляции у женщин с хирургическим климаксом выявлено снижение индекса эффективности микроциркуляции, повышение уровня эндотелиальной активности, преобладание спастических и стазических явлений в микроциркуляторном русле, что является следствием нейрогормонального дисбаланса, гиперактивации симпатической нервной системы, нарастания дисфункции эндотелия [13]. Важность этих процессов продиктована тем, что риск развития кардиоваскулярных осложнений многократно повышается при наличии микроциркуляторных расстройств, а также при ремоделировании левого желудочка (ЛЖ) с его дисфункцией.

Известно, что у женщин в менопаузе развиваются структурно-функциональные изменения ЛЖ с развитием диастолической дисфункции как на фоне АГ, так и на фоне нормотонии [10, 15, 16]. Данные о состоянии процессов ремоделирования сердца в постменопаузальном периоде немногочисленны и не всегда согласуются друг с другом. Так, ряд авторов установили, что характер ремоделирования сердца определяется генезом климакса, а также выраженностью метаболического синдрома. Он тесно связан с абдоминальным ожирением

и расстройствами углеводного обмена, а также зависит от жирнокислотного состава липидов сыворотки крови и мембран эритроцитов, от активации процессов липопероксидации [10, 14, 15]. Однако по данным литературы не прослеживается взаимосвязь механизмов развития ремоделирования ЛЖ и нарушений микроциркуляции у женщин с климактерическим синдромом, в частности, на фоне хирургического климакса и постгистерэктомического синдрома.

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния микроциркуляции и влияние ее нарушений на структурно-функциональное состояние левого желудочка у женщин с хирургическим климаксом и постгистерэктомическим синдромом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе краевой клинической больницы (г. Чита) и Читинской государственной медицинской академии в 2009–2010 гг. Критерии включения женщин в исследование: в исследование включали женщин, перенесших гистерэктомию (как с резекцией, так и с сохранением одного или обоих яичников) в период от одного года до пяти лет до начала исследования при наличии клинических и лабораторных признаков эстрогенового дефицита. Клиническим отражением эстрогенового дефицита являлись постгистерэктомический синдром или признаки климактерического синдрома у женщин с сохраненными яичниками. Определение тяжести климактерического синдрома проводилось по шкале оценки модифицированного менопаузального индекса Куппермана–Уваровой [1]: 12–34 балла – легкая степень, 35–58 – умеренная, более 58 баллов – тяжелая степень выраженности. Лабораторное подтверждение гипоэстрогении проводилось при обнаружении повышения уровня фолликулостимулирующего гормона в крови > 20 МЕ/л.

В исследование не включали женщин с ишемической болезнью сердца, АГ до операции, сосудистыми заболеваниями головного мозга, сахарным диабетом, нарушением функции щитовидной железы, болезнями крови, анемией, хронической обструктивной болезнью легких с тяжелой дыхательной недостаточностью, хронической почечной или печеночной недостаточностью, воспалительными заболеваниями (острыми или хроническими в стадии обострения), ожирением (ИМТ > 40).

В группу контроля включали здоровых женщин, сопоставимых с женщинами основной группы по возрасту, с сохраненной менструальной функцией, не имеющих гинекологической и соматической патологии.

Всем пациенткам проводилось общеклиническое, лабораторное и инструментальное обследование, включавшее определение показателей липидного спектра, ряда других биохимических показателей. Кроме того, в ходе исследования было выполнено суточное мониторирование ЭКГ и артериального давления (АД).

Эхокардиографическое исследование осуществлялось по методике американской ассоциации эхокардиографии на аппарате «Logic 5». Измерения проводились в шести последовательных сердечных циклах с последующим усреднением полученных данных. Кроме определения отдельных показателей кардиогемодинамики проводилась идентификация геометрической модели архитектуры ЛЖ на базе таких показателей, как относительная толщина стенки (ОТС) ЛЖ и индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). Нормальная геометрия ЛЖ – нормальные значения ИММЛЖ ($< 110 \text{ г/м}^2$) [17], ОТС ЛЖ $< 0,45$; концентрическое ремоделирование ЛЖ – нормальные величины ИММЛЖ, ОТС ЛЖ $> 0,45$; концентрическая гипертрофия ЛЖ – увеличение ИММЛЖ; ОТС ЛЖ $> 0,45$; эксцентрическая гипертрофия ЛЖ – увеличение ИММЛЖ при ОТС ЛЖ $< 0,45$.

Для оценки диастолической функции ЛЖ проводилось исследование трансмитрального потока методом доплеровской эхокардиографии из апикального доступа в 4-камерном сечении при положении контрольного (стробируемого) объема на уровне концов створок митрального клапана по стандартной методике. Учитывая, что из всех типов нарушений диастолического наполнения ЛЖ у наших пациенток встречался лишь гипертрофический (Е/А 1,0; время изоволюметрического расслабления ЛЖ $> 60 \text{ мс}$; фаза медленного наполнения $< 170 \text{ мс}$) [17], в дальнейшем наличие диастолической дисфункции ЛЖ оценивалось как качественный показатель.

Для изучения состояния микроциркуляторного русла и компонентов регуляции сосудистого тонуса нами использовался неинвазивный метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью аппарата ЛАКК-02 (Лазма, Россия). ЛДФ-граммы регистрировались в течение 7 мин, датчик устанавливался в зоне сердца Захарьина–Геда (область наружной поверхности левого предплечья в точке, находящейся выше основания шиловидных отростков локтевой и лучевой костей на 3–4 см по срединной линии). Оценивались показатель микроциркуляции в покое, среднеквадратичное отклонение, коэффициент вариации. С помощью вейвлет-преобразования осцилляций кровотока получали показате-

тели шунтирования, нейрогенного и миогенного тонуса сосудов, максимальные амплитуды эндотелиального, нейрогенного, миогенного, дыхательного и пульсового диапазона колебаний сосудистой стенки. Проводилась окклюзионная проба: датчиком на конечности регистрировался исходный показатель микроциркуляции, после чего выполнялась окклюзия кровотока (путем наложения манжеты) в конечности в течение 3 мин. После этого регистрировалось изменение показателя микроциркуляции, вплоть до его восстановления до исходного уровня, после чего запись ЛДФ-граммы прекращалась. В процессе анализа результатов окклюзионной пробы учитывался резерв капиллярного кровотока (РКК). По результатам исходной ЛДФ-граммы и окклюзионной пробы оценивался гемодинамический тип микроциркуляции, являющийся комплексным показателем для итоговой оценки микроциркуляторных нарушений [18]. Выделяли четыре гемодинамических типа микроциркуляции: гиперемический, нормоциркуляторный, спастический и застойно-стазический. Основными критериями для каждого отдельно взятого типа являются соотношение показателя микроциркуляции в покое и РКК при проведении окклюзионной пробы: для гиперемического типа показатель микроциркуляции в покое $> 6,0$ перфузионных единиц (п.е.), РКК – $< 200\%$; для нормоциркуляторного типа – показатель микроциркуляции равен 4,5–6,0 п.е., РКК – 200–300%; при спастическом типе показатель микроциркуляции $< 4,5$ п.е., РКК – $> 300\%$, при застойно-стазическом типе показатель микроциркуляции $< 4,5$ п.е., РКК – $< 200\%$ [18].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Biostat (AnalystSoft Inc, Россия). Описание количественных показателей выполнено с помощью медианы (25;75 процентиля), их сравнение – с помощью критерия Манна-Уитни. Для сравнения качественных признаков использовались критерий Фишера (для анализа таблиц сопряженности 2×2 , если ожидаемые значения в любой из ее клеток < 5) или критерий хи-квадрат. Статистически значимыми считали различия при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика

Всего в исследование было включено 70 женщин после гистерэктомии, из них у 45 – операция была выполнена с сохранением одного или обоих яичников (1-я группа), у 25 – с полной резекцией

яичников (2-я группа). Показания к операции: хронический сальпингоофорит в стадии обострения, tuboовариальные образования, кистомы яичников, миомы матки, сочетание миомы матки с аденомиозом. Медиана значений возраста в указанных группах составила 44 (40;49) и 45 (40;50) лет, соответственно. В группу контроля были включены 20 здоровых женщин в возрасте 44 (39;49) лет.

Длительность менопаузы у всех женщин клинических групп составила 1–5 лет и была вызвана оперативным вмешательством. Сравнимые группы по антропометрическим показателям, числу беременностей и родов в анамнезе, а также спектру сопутствующих заболеваний статистически значимо не различались. При этом была выявлена разница в тяжести климактерического синдрома. В 1-й группе у большинства женщин был отмечен легкий климактерический синдром – в 31 (69%) случае, умеренный – у 13 (29%), тяжелый климактерический синдром имел место только у одной (2%) пациентки. Во 2-й группе легкий климактерический синдром сформировался у 8 (32%), умеренный – у 15 (60%), тяжелый – у 2 (8%) женщин. Вероятно, эти различия были обусловлены нарушениями гормонального фона и их большей выраженностью у женщин, перенесших тотальную резекцию яичников.

Состояние микроциркуляции

Анализ состояния микроциркуляции у женщин показал, что в 1-й группе показатель микроцирку-

ляции в покое (прямо пропорционален скорости движения эритроцитов в капиллярах, уровню тканевого гематокрита и количеству функционирующих капилляров [18]) был ниже на 20,5%, во 2-й – на 12,2% по сравнению с показателем в группе контроля (табл. 1). Значения среднеквадратичного отклонения, характеризующие временную изменчивость перфузии микроциркуляторного русла, у женщин 1-й группы были на 20,1%, 2-й группы – на 32,7% ниже по сравнению с группой контроля. Возможная причина этого – менее интенсивное функционирование механизмов активного контроля микроциркуляции и снижение сердечных и дыхательных ритмов у женщин, перенесших гистерэктомию [18]. Коэффициент вариации у женщин с хирургическим климаксом был ниже по сравнению с контролем на 25,9%, что также отражает ухудшение состояния микроциркуляции. Вместе с тем, у женщин с хирургическим климаксом (2-я группа) показатели нейрогенного и миогенного сосудистого тонуса были выше на 16,2 и 23,1%, соответственно, чем в группе контроля, что, вероятно, связано с усилением симпато-адреналовых влияний на гладкие мышцы артериол. Увеличение нейрогенного и миогенного тонуса сосудов является индикатором повышения периферического сопротивления артериол и возможного ослабления нутритивного кровотока [18].

При анализе максимальных амплитуд спектра колебаний кровотока у женщин 2-й группы ампли-

Таблица 1

Показатели микроциркуляции у женщин с хирургическим климаксом и с постгистерэктомическим синдромом

Показатель	Контрольная группа (n = 20)	1-я группа (n = 45)	2-я группа (n = 25)
Показатель микроциркуляции в покое, п.е.	5,84 (5,29; 6,25)	4,64 (3,92; 5,63)**	5,13 (4,47; 5,93)**
Среднеквадратичное отклонение, п.е.	1,19 (0,88; 1,43)	0,95 (0,73; 1,22)	0,80 (0,60; 1,20)*
Коэффициент вариации, %	21,2 (15,8; 23,8)	19,2 (15,0; 28,6)	15,7 (11,6; 22,8)*
Показатель шунтирования, п.е.	1,01 (0,76; 1,33)	0,13 (0,97; 1,32)	1,05 (0,90; 1,26)
Нейрогенный тонус, мм рт. ст./п.е.	2,15 (1,89; 2,51)	2,30 (1,99; 2,62)	2,50 (2,26; 2,80)*
Миогенный тонус, мм рт. ст./п.е.	1,99 (1,72; 2,18)	2,46 (2,01; 3,45)*	2,45 (2,12; 3,01)*
Аэ, п.е.	0,55 (0,45; 0,66)	0,45 (0,29; 0,73)	0,36 (0,27; 0,60)*
Ан, п.е.	0,54 (0,47; 0,55)	0,43 (0,29; 0,54)*	0,32 (0,25; 0,47)*
Ам, п.е.	0,49 (0,38; 0,83)	0,38 (0,25; 0,47)*	0,29 (0,21; 0,44)*
Ад, п.е.	0,25 (0,18; 0,31)	0,21 (0,15; 0,28)	0,17 (0,14; 0,21)*
Ап, п.е.	0,20 (0,14; 0,27)	0,13 (0,11; 0,20)	0,10 (0,09; 0,16)*

Примечание (в этой и следующих таблицах): 1-я группа – женщины после гистерэктомии с сохраненным одним или обоими яичниками (с постгистерэктомическим синдромом); 2-я группа – женщины после гистерэктомии с резекцией обоих яичников (с хирургическим климаксом); * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – по сравнению с показателем в контрольной группе.

Аэ / Ан / Ам / Ад / Ап – максимальная амплитуда эндотелиального / нейрогенного / миогенного / дыхательного / пульсового диапазона колебаний сосудистой стенки.

туда эндотелиального диапазона колебаний была ниже на 20% по сравнению с группой контроля (см. табл. 1). Вероятно, это связано с возрастанием роли эндотелиального компонента регуляции, развитием дисфункции эндотелия, повышением содержания эндотелина 1 и снижением уровня оксида азота у женщин с хирургическим климаксом [10, 12]. Амплитуды максимальных колебаний в нейрогенном и миогенном диапазонах снижались в обеих группах, что согласуется с направленностью изменений показателей миогенного и нейрогенного тонуса сосудов микроциркуляторного русла у женщин после гистерэктомии. Максимальная амплитуда пульсовых колебаний у женщин с хирургическим климаксом была ниже контрольных значений на 50%, что свидетельствовало об уменьшении притока артериальной крови в микроциркуляторное русло. Величина амплитуды пульсовой волны положительно связана с амплитудами колебаний кровотока [16], обусловленных функционированием нейрогенного и миогенного механизмов, от которых зависят диаметры просвета артериол и артериоловеноулярных анастомозов. Также отмечалось более низкое значение максимальной амплитуды дыхательного диапазона колебаний сосудистой стенки (на 32%) во 2-й группе пациенток по сравнению с группой контроля, что указывало на снижение влияния легочной механической активности, присасывающего действия «дыхательного насоса» на венозное давление в микроциркуляторном русле (см. табл. 1).

При оценке исходной ЛДФ-граммы и результатов окклюзионной пробы были выявлены различия в частоте выявления патологических гемодинамических типов микроциркуляции у женщин с постгистерэктомическим синдромом и хирургическим климаксом в сравнении с группой контроля. В группе контроля преобладал нормоциркуляторный тип микроциркуляции – обнаружен в 13 (65%) случаях, в группах оперированных женщин преобладали патологические типы микроциркуляции; чаще всего обнаруживался застойно-стазический гемодинамический тип микроциркуляции (табл. 2). Полученные данные отличались от результатов ранее выполненных исследований, авторы которых отмечали преобладание гиперемического типа микроциркуляции у женщин с хирургической менопаузой [13]. Возможно, это связано с малым количеством обследованных и разными патогенетическими механизмами нарушений микроциркуляции в зависимости от наличия тех или иных факторов риска (дислипидемия, вегетативная дисфункция, изменение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, артери-

Таблица 2

Гемодинамические типы микроциркуляции у здоровых женщин и пациенток, перенесших гистерэктомию

Гемодинамические типы микроциркуляции	Контрольная группа, абс. (%)	1-я группа, абс. (%)	2-я группа, абс. (%)
Гиперемический	3 (15)	9 (20)	4 (16)
Нормоциркуляторный	13 (65)	15 (33)*	7 (28)*
Спастический	2 (10)	7 (16)	3 (12)
Застойно-стазический	2 (10)	14 (31)	11 (44)*

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

альная гипертензия и др.) у обследованных, изучение которых планируется в дальнейшем.

Состояние миокарда левого желудочка

Анализ встречаемости геометрической модели ЛЖ показал, что у женщин с постгистерэктомическим синдромом (1-я группа) нормальная геометрия ЛЖ была обнаружена почти в половине случаев (51%), концентрическое ремоделирование ЛЖ – у каждой третьей (31%) пациентки, концентрическая и эксцентрическая гипертрофии ЛЖ наблюдались значительно реже (табл. 3). Во 2-ой группе у женщин чаще регистрировались концентрическая гипертрофия и концентрическое ремоделирование ЛЖ, тогда как нормальные показатели геометрии ЛЖ были выявлены лишь у четверых (16%), что согласуется с данными литературы [10, 16]. Диастолическая дисфункция ЛЖ была выявлена у 19 (42%) женщин 1-ой группы и у 12 (48%) пациенток 2-ой группы.

Анализ встречаемости различных геометрических моделей ЛЖ в зависимости от гемодинамического типа микроциркуляции показал, что у пациенток, имеющих нарушения микроциркуляции

Таблица 3

Геометрические модели архитектоники ЛЖ у женщин, перенесших гистерэктомию

Тип ремоделирования ЛЖ	1-я группа, абс. (%)	2-я группа, абс. (%)	p
Концентрическая гипертрофия	6 (13)	8 (32)	0,119
Эксцентрическая гипертрофия	2 (4)	3 (12)	0,341
Концентрическое ремоделирование	14 (31)	10 (40)	0,626
Нормальная геометрия	23 (51)	4 (16)	0,008

(гиперемический, спастический и застойно-стазический типы), достоверно чаще отмечалось концентрическое ремоделирование ЛЖ, а у женщин с нормоциркуляторным типом микроциркуляции – нормальная геометрия ЛЖ (табл. 4). Различий в частоте формирования диастолической дисфункции ЛЖ в группах женщин с патологическими типами и нормальной микроциркуляцией выявлено не было (обнаружена у 45 и 46% женщин, соответственно; $p = 0,819$).

Патогенетические механизмы нарушения архитектоники ЛЖ у женщин с хирургическим климаксом до конца не изучены. Ведущая роль в инициации развития ремоделирования ЛЖ принадлежит не только механическим (систолическое напряжение стенок ЛЖ, увеличение объема циркулирующей крови и ее вязкости, общего периферического сопротивления и др.), но и нейрогуморальным (влияние ренин-ангиотензиновой и симпатической систем, изменение концентрации инсулина, натрийуретического пептида) факторам [10, 14, 15]. В данном исследовании было установлено, что нарушения микроциркуляции, выявленные у женщин с хирургическим климаксом и постгистерэктомическим синдромом, также вносят свой вклад в процесс ремоделирования ЛЖ. У женщин на фоне эстрогенового дефицита изменения микроциркуляции характеризуются наличием эндотелиальной дисфункции, преобладанием спазма сосудов микроциркуляторного русла на фоне гиперсимпатикотонии с развитием процессов ремоделирования сосудов в виде усиления регидности сосудистой стенки [10, 11], что в совокупности и предрасполагает к формированию патологических типов микроциркуляции.

Таблица 4
Геометрические модели архитектоники ЛЖ у женщин, перенесших гистерэктомию, с разными гемодинамическими типами микроциркуляции

Тип ремоделирования ЛЖ	Тип микроциркуляции, абс. (%)		p
	нормоциркуляторный (n = 22)	патологический (n = 48)	
Концентрическая гипертрофия	4 (18)	10 (21)	1,000
Эксцентрическая гипертрофия	0	5 (10)	0,313
Концентрическое ремоделирование	3 (14)	21 (44)	0,029
Нормальная геометрия	15 (68)	12 (25)	0,001

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У женщин с хирургическим климаксом и с постгистерэктомическим синдромом имеют место значительные нарушения микроциркуляции с повышением миогенного и нейрогенного сосудистого тонуса и формированием патологических типов микроциркуляции. Отмечена связь изменений микроциркуляции с патологическим ремоделированием ЛЖ, но не с нарушением его диастолической функции.

ЛИТЕРАТУРА

- Кулаков В.И., Сметник В.П., Краснов В.Н., Мартынов В.И. и др. Хирургическая менопауза (пособие для врачей). М., 2003; 40.
- Дзейтова Х.М. Особенности метаболических и цитохимических изменений у больных с синдромом хирургической менопаузы. Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М., 2009; 35.
- Подзолков В.И., Брагина А.Е., Никитина Т.И., Подзолкова Н.М. Гистерэктомия как звено сердечно-сосудистого континуума. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2010; 9(3): 73–9.
- Можарова Л.Г. Состояние сердечно-сосудистой системы и метаболические изменения у женщин репродуктивного возраста после гистерэктомии с сохранением одного яичника. Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М., 2005; 24.
- Сметник В.П. Системные изменения у женщин в климактерии. Русский медицинский журнал 2001; 9(9): 354–7.
- Аккер Л.В., Лемешко А.А. Постгистерэктомический синдром в перименопаузальном периоде. Особенности системных метаболических изменений и их коррекция заместительной гормональной терапией. Сибирский медицинский журнал 2004; 3: 25–31.
- Подзолков В.И., Можарова Л.Г., Хомицкая Ю.В. и др. Кардиологические аспекты менопаузы. Сердце 2004; 2(6): 300–2.
- Подзолкова Н.М., Подзолков В.И., Никитина Т.И. и др. Особенности обменно-эндокринных нарушений у женщин после гистерэктомии с односторонней аднексэктомией на фоне метаболической и антигипертензивной терапии. Российский вестник акушера-гинеколога 2005; 1: 26–31.
- Доброхотова Ю.Э. Гистерэктомия в репродуктивном возрасте (системные изменения в организме женщины и методы их коррекции). Автореф. дис. ...докт. мед. наук. М., 2000; 40.
- Ларёва Н.В., Говорин А.В. Сердечно-сосудистые нарушения в постменопаузе: патогенез, особенности клинического течения. Чита: ИИЦ ЧГМА, 2008; 100.
- Пустоветова М.Г. Системные нарушения функции эндотелия сосудов в патогенезе эссенциальной артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе. Автореф. дис. ...докт. мед. наук. Новосибирск, 2007; 35.

12. Козлова М.В. Особенности нарушений микроциркуляции у женщин постменопаузального периода с артериальной гипертонией. Автореф. дис. ...канд. мед. наук. Иваново, 2008; 19.
13. Торчинов А.М., Задионченко В.С., Шехян Г.Г. и др. Влияние заместительной гормональной терапии на показатели микроциркуляции у пациенток с хирургической менопаузой. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2007; 2: 19–23.
14. Перевалова Н.Г. Жирнокислотный состав липидов крови при хирургической менопаузе у женщин с ремоделированием миокарда и диастолической дисфункцией левого желудочка. Автореф. дис. ...канд. мед. наук. Чита, 2008; 20.
15. Скибицкий В.В., Медведева Ю.Н., Шухардина Е.Л. Особенности суточного профиля артериального давления и структурно-функционального состояния левого желудочка у женщин с различным генезом климакса. Российский кардиологический журнал 2006; 6(62): 24–8.
16. Ларёва Н.В., Говорин А.В., Перевалова Н.Г. Структурно-функциональные изменения левого желудочка у женщин в постменопаузе. Дальневосточный медицинский журнал 2008; 2: 13–6.
17. Функциональная диагностика в кардиологии: клиническая интерпретация / Под ред. Ю.А. Васюка. М.: Практическая медицина, 2009; 312 (42–76; 269–90).
18. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: Руководство для врачей / Под ред. А.И. Куропаткина, В.В. Сидорова. М.: Медицина, 2005; 256 (9–25; 87–114).

Влияние заместительной гормональной терапии на когнитивные функции женщин в постменопаузе

В экспериментальных условиях было отмечено, что эстрогены способствуют развитию и обладают защитным эффектом в отношении структур мозга. Подобные наблюдения позволили предположить, что поддержание высокого уровня эстрогенов у женщин в постменопаузе может препятствовать снижению когнитивных функций. Эта гипотеза проверялась в ряде рандомизированных контролируемых исследованиях, в которых сравнивались эффекты заместительной гормональной терапии (ЗГТ), включавшей только эстрогены или их комбинацию с прогестагенами, и плацебо. Поиск по нескольким электронным базам данных (период поиска – по 2006 г.) позволил обнаружить 24 подобных исследования, продолжительностью не менее двух недель. Из них только в 16 (10114 участников) были представлены данные, которые можно было объединить в рамках мета-анализа. Суммирование этих данных не выявило эффекта ЗГТ в отношении предупреждения снижения когнитивных функций у женщин в постменопаузе: отношение шансов (ОШ) составило 1,34 (95% ДИ 0,95–1,90) для препаратов, содержащих только эстрогены, и 1,05 (95% ДИ 0,072–1,54) – для комбинированной ЗГТ. Более того, при длительном применении нельзя было исключить негативный эффект ЗГТ. Через 1 год гормональные препараты с эстрогенами приводили к снижению оценки когнитивных функций (взвешенное различие средних) по сравнению с эффектом в группе плацебо на –0,45 (95% ДИ –0,99; 0,09). На фоне комбинированной ЗГТ продолжительностью 3–4 года величина взвешенного различия средних по сравнению с плацебо составила –0,16 (95% ДИ –0,58; 0,26). Отсутствие влияния ЗГТ на когнитивные функции было особенно очевидным по итогам небольших по числу участников исследований. Таким образом, проведенный обзор и мета-анализ показали, что проведение ЗГТ (как с применением эстрогенов, так и комбинированная) не предупреждает снижение когнитивных функций у женщин в постменопаузе независимо от длительности лечения. Вместе с тем, требует дальнейшего изучения эффективность ЗГТ в некоторых подгруппах: у относительно молодых женщин (< 60 лет), у женщин с разным типом менопаузы (естественной или хирургической). Кроме того, необходимо продолжить изучение влияния на когнитивные функции варианта терапии (только эстрогены или их комбинация с прогестагенами), способа доставки гормонального препарата (чрескожный, пероральный или внутримышечный) и его дозы г. Более подробно должно быть изучено влияние симптомов менопаузы на эффект ЗГТ.

Источник: Cochrane Database Syst Rev. 2008;(1):CD003122. Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women. Lethaby A., Hogervorst E., Richards M., et al.

ДИНАМИКА ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЖЕНЩИН С ДЛИТЕЛЬНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗОЙ

Хирургическая менопауза, возникшая в репродуктивном возрасте, характеризуется существенным прогрессированием как факторов риска, так и атеросклеротического поражения сосудов. Проведено обследование 50 женщин с хирургической менопаузой в динамике на фоне заместительной гормональной терапии (ЗГТ) и 37 пациенток без заместительной терапии. Анализ структуры факторов риска и выраженности атеросклеротических изменений в группе не получавших ЗГТ свидетельствует о более выраженном атеросклеротическом поражении сосудов у пациенток среднего возраста с хирургической менопаузой. Хирургическая менопауза является самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, отсутствие ее коррекции способствует развитию сосудистого ремоделирования.

Ключевые слова: женщины, хирургическая менопауза, заместительная гормональная терапия, факторы риска, атеросклероз.

Surgical menopause within reproductive period leads to significant progression of risk factors of cardiovascular diseases and atherosclerotic lesion of vessels. Dynamic observation of over 50 women with surgical menopause treated with substitutive hormone replacement therapy (HRT) and 37 patients who had not received any substitutive replacement was performed. Analysis of risk factors structure and intensity of atherosclerotic lesions in patients without HRT showed increased lesions of vessels in middle-aged patients with surgical menopause. Surgical menopause is independent risk factor of cardiovascular diseases, when it is not corrected it favors to development of vascular re-modeling.

Key words: women, surgical menopause, hormone replacement therapy, risk factors, atherosclerosis.

**Е.Ю.Майчук¹,
С.В.Моисеенко¹,
И.В.Воеводина¹,
Т.В.Митрохина¹,
С.В.Юренева²,
М.А.Тыкоцкая¹**

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет;

² Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова, Москва



для
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Моисеенко

Светлана Васильевна,
ассистент кафедры
госпитальной терапии
№ 1 лечебного
факультета МГМСУ
Адрес: 107014 г. Москва,
ул. Стромынка, д. 7,
e-mail: svmoiseenko@
mail.ru

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают занимать лидирующее положение в структуре заболеваемости и причин смертности людей в большинстве развитых стран мира. В последнее время особое значение придается анализу факторов риска ССЗ с учетом пола. По данным Фремингемского исследования, ишемическая болезнь сердца (ИБС) у женщин имеет целый ряд отличий по сравнению с мужчинами [1]. Так, например, показано, что основные ССЗ (стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт) у женщин развиваются в среднем на 10 лет позже, чем у мужчин. Данная закономерность отмечается до развития менопаузы, что подчеркивает несомненные кардио- и вазопротективный эффекты женских половых гормонов. Вместе с тем ранняя менопауза увеличивает риск развития ИБС в 3 раза, а хирургическая – в 7 раз [2, 3]. По данным Фремингемского исследования, частота острых коронарных событий у женщин в постменопаузе увеличивается более чем в 10 раз по сравнению с женщинами репродуктивного возраста [1]. Дефицит эстрогенов независимо от того, естественный он или преждевременный, представляет собой важный фактор риска для развития ССЗ. Актуальным считается изучение влияния гормональных нарушений на общеизвестные факторы риска.

Независимым фактором риска ССЗ является абдоминальное ожирение, которое ассоциируется с инсулинорезистентностью и тесно связано с ускоренным атерогенезом [4]. Исследование Nurses Health Study продемонстрировало, что развитие ИБС у женщин в 72% случаев ассоциируется с избыточной массой тела и индексом массы тела (ИМТ), превышающим 29 кг/м² [5]. В исследовании EUROASPIRE показана взаимосвязь абдоминального ожирения с множеством неблагоприятных метаболических изменений (инсулинорезистентностью, дислипидемией), ведущих к ухудшению прогноза: повышению частоты ССЗ и смертности у женщин [6]. В долгосрочном (8,5 лет наблюдения) проспективном исследовании EWET у 557 женщин в постменопаузе (возраст

48–76 лет) было выявлено, что риск смерти при наличии сочетания абдоминального ожирения с гипертриглицеридемией ($ТГ \geq 1,7$ ммоль/л) почти в 5 раз выше, чем у женщин без этих факторов риска [7]. Гипертриглицеридемия как предиктор ССЗ более неблагоприятна для женщин, чем для мужчин [8].

Многочисленные многоцентровые исследования (Фремингемское, 4S, CARE, MRFIT, PROCAM) убедительно доказали, что изменения липидного спектра напрямую связаны со смертностью от ССЗ. У женщин в постменопаузе атерогенные изменения липидного обмена наблюдаются достоверно чаще, чем в репродуктивном периоде [9]. На фоне дефицита половых гормонов содержание общего холестерина повышается примерно на 15%, атерогенной фракции холестерина – липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) – на 25%, уровень антиатерогенного холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), напротив, снижается [10]. Теряется ингибирующее влияние прогестерона на уровень ТГ и ЛПНП [11].

В последние годы увеличилась распространенность курения среди женщин, которое ассоциировано с более ранним наступлением (на 2–6 лет) менопаузы, уменьшением плотности эстрогеновых рецепторов на клетках некоторых тканей [12]. Известно, что курение табака вызывает спазм коронарных артерий, нарушает нормальную реологию крови, повышает уровень фибриногена, агрегацию тромбоцитов, усиливает продукцию свободных радикалов, индуцирует повреждение эндотелия, окисление ЛПНП и снижение уровня ЛПВП [13]. В числе факторов риска, по-прежнему, остается гиподинамия – одна из устойчивых характеристик образа жизни современного городского жителя. Вместе с тем известно, что регулярные физические упражнения оказывают положительное влияние на эндотелиальную функцию, способствуют снижению веса и коррекции основных факторов риска ССЗ [14].

Гипергликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет (СД) 2 типа как проявления постменопаузального метаболического синдрома часто наблюдаются у женщин этого периода жизни [15]. У женщин с СД частота возникновения ИБС не отличается от таковой у мужчин сопоставимого возраста, т.е. СД нивелирует различия мужчин и женщин в риске развития ИБС [16].

До наступления менопаузы артериальная гипертензия (АГ) в женской популяции встречается редко, но с утратой фертильности ее распространенность резко увеличивается. Так, среди женщин репродуктивного возраста, перенесших радикальную овариэктомию, АГ встречается в 31% случаев

[17]. Литературные данные свидетельствуют, что при хирургической менопаузе имеют место различия в распределении суточного профиля АД, продемонстрированы более быстрое поражение органов-мишеней, высокая частота нарушений диастолической функции левого желудочка, а также обнаружена связь АГ с инсулинорезистентностью, абдоминальным ожирением и дислипидемией [18]. Дефицит половых гормонов нарушает баланс между различными вазоактивными гормонами, пролиферацией и функционированием клеток гладкомышечных сосудов, приводит к повышению периферического сосудистого сопротивления [19]. Стенки крупных артерий становятся толще и жестче, происходят процессы ремоделирования сосудов. Эластичность артерий снижается, результатом чего является повышение систолического артериального давления (САД) и пульсового АД (ПАД). Повышение ПАД является независимым фактором риска поражения органов-мишеней на фоне АГ [20].

Таким образом, несомненно, влияние утраты кардиопротективного влияния женских половых гормонов на формирование патологии сердечно-сосудистой системы. Дефицит половых гормонов, обуславливающий менопаузу, активно взаимодействует с общеизвестными факторами риска ССЗ. Имеются научные сведения о более серьезном влиянии хирургической менопаузы, особенно в репродуктивном возрасте, на развитие кардиальной патологии. Так, результаты исследования Nurses Health Study показали двукратное повышение риска развития ИБС у женщин, перенесших тотальную овариэктомию и не получавших заместительную гормональную терапию (ЗГТ), по сравнению с таковым у женщин с естественной менопаузой [21].

Особую значимость при наличии сочетанных факторов риска имеет ранняя, доклиническая диагностика атеросклеротического процесса. К настоящему времени общеизвестным является факт, что утолщение комплекса интима-медиа общей сонной артерии (КИМ ОСА) является одним из наиболее ранних неинвазивных маркеров атеросклеротического поражения сосудов [21], а измерение скорости пульсовой волны (СПВ) – одним из достоверных и ранних показателей ремоделирования сосудов [22]. У пациенток в пременопаузе была выявлена положительная взаимосвязь увеличения толщины КИМ ОСА с повышением пульсового давления, уровнем триглицеридов, ИМТ и возрастом.

Неоспоримым является положение, что своевременное воздействие на факторы риска улучшает прогноз. Однако к настоящему времени большинство исследований, посвященных данной проблеме

ме, проводились на мужской популяции, и их результаты не могут быть автоматически перенесены на женщин. Задачей современной медицины являются определение ранних (оптимально-доклинических) проявлений ССЗ и уточнение лечебно-профилактической тактики этих проявлений. Одной из наиболее обсуждаемых проблем стало использование ЗГТ в постменопаузе, и особенно актуальны вопросы метаболических и кардиопротективных эффектов данной терапии. Рандомизированные клинические исследования до текущего момента не позволяют однозначно ответить на вопрос об эффективности терапии современными эстрогенами или комбинированными препаратами эстроген-прогестинами в перименопаузе для первичной профилактики ССЗ. Более того, результаты наиболее крупных клинических исследований поставили под сомнение безопасность применения данного вида терапии у пациенток, имеющих риск сердечно-сосудистых осложнений [23].

Целью настоящего исследования явилось изучение динамики факторов риска ССЗ у женщин с длительной хирургической менопаузой, в том числе и на фоне длительной ЗГТ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследование проводилось в Городской клинической больнице № 33 им. проф. А.А.Остроумова (г. Москва), являющейся клинической базой кафедры госпитальной терапии № 1 Московского государственного медико-стоматологического университета, и в отделении гинекологической эндокринологии Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова. Критериями включения в исследование являлись наличие хирургической менопаузы (после тотальной овариэктомии), развившейся в репродуктивном возрасте в сроки десятилетней давности, назначение ЗГТ в возрасте не старше 49 лет (что соответствует перименопаузальному периоду), отсутствие противопоказаний к ЗГТ и подписание информированного согласия. В исследование не включали женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями на момент операции, старше 55 лет, при отсутствии подтвержденного диагноза тотальной овариэктомии.

Полное клиническое обследование пациенток включало детализированное выяснение жалоб, анамнеза заболевания и жизни, выявление факторов риска. Наличие ожирения определяли путем измерения окружности талии – ОТ (абдоминальный тип при $ОТ > 88$ см) и расчета ИМТ по формуле Кетле (избыточная масса тела при ИМТ 25,0–29,9 кг/м², ожирение – ≥ 30 кг/м²). Биохимический профиль периферической крови изучали в клинической

лаборатории Городской клинической больницы № 33, определяли показатели липидного и углеводного обмена: уровень общего холестерина (ОХ), ЛПВП, ЛПНП, ТГ, глюкозы натощак. Для оценки риска развития заболеваний ССС использовали коэффициент атерогенности (КА), который рассчитывался по формуле: $КА = (ОХ - ЛПВП) / ЛПНП$.

Ультразвуковое доплерографическое исследование магистральных сосудов головы (УЗДГ МАГ), а именно общих, наружных и внутренних сонных артерий на экстракраниальном уровне с двух сторон, проводили по стандартной методике на аппарате Vivid 3 (General Electrics, Япония). Визуализация осуществлялась линейным датчиком с частотой 10 МГц. С целью выявления признаков атеросклероза сосудистой стенки оценивали толщину КИМ, эхоструктуру, эхогенность и форму поверхности. Измерение толщины КИМ проводилось на 1–1,5 см проксимальнее бифуркации по задней (по отношению к поверхности датчика) стенке общих сонных артерий с обеих сторон.

Измерение скорости пульсовой волны (СПВ) осуществлялось с помощью прибора Pulse Trace PWV (MicroMedical, Великобритания), который измеряет артериальную ригидность между двумя точками артериальной системы. Значение СПВ вычисляется как отношение полученной временной разницы к внешне измеряемому расстоянию между двумя точками артерии. При проведении исследования используются три отведения ЭКГ и доплерографический датчик с частотой 4 МГц, позволяющий получить сигнал от сонной и бедренной артерий. Пульсовые волны на двух разных участках последовательно регистрируются и сопоставляются с R-зубцом на ЭКГ.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc, США). Описание количественных признаков выполнено с помощью среднего арифметического значения \pm стандартное отклонение, их сравнение в независимых группах с помощью *t*-критерия Стьюдента. Для сравнения качественных переменных в независимых выборках применялся критерий χ^2 по Пирсону, при парных сравнениях (до-после) использован критерий МакНемара. Все статистические тесты выполнялись для двустороннего уровня статистической значимости. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование были включены 87 пациенток с хирургической менопаузой в результате двусторонней овариэктомии, давностью не менее 10 лет.

Из них 50 пациенток получали индивидуально подобранную ЗГТ в связи с выраженными проявлениями синдрома постовариэктомии (1-я группа). Пациентки этой группы постоянно находились под наблюдением гинеколога-эндокринолога. Кардиологическое обследование проводилось дважды: в раннем послеоперационном периоде, до назначения ЗГТ (1-А группа) и через $13,1 \pm 5,6$ лет после операции (1-Б группа). Во 2-ю группу (группа сравнения) вошли 37 пациенток, сопоставимых по возрасту проведения операции и сроков после нее, которым не проводилась ЗГТ. Пациентки 2-й группы обследованы однократно через $11,4 \pm 4,1$ лет после операции. Средний возраст пациенток 1-А группы составил $39,4 \pm 7,1$ лет, на момент их повторного обследования (1-Б группа) – $51,9 \pm 5,6$ лет, 2-й группы – $53,5 \pm 3,5$ лет (средний возраст проведения операции $43,1 \pm 12,7$ лет). Продолжительность приема ЗГТ в 1-й группе составила $8,4 \pm 4,5$ лет.

Ретроспективный анализ клинико-anamnestических данных позволил исключить у пациенток группы 1-А и 2-й групп патологию сердечно-сосудистой системы до операции. Нами проведен анализ наличия и структуры факторов риска ССЗ в трех анализируемых группах. Все пациентки были разделены на группы не имеющих факторов риска, имеющих один, два или ≥ 3 факторов риска. В качестве факторов риска учитывали курение, АГ, общее или абдоминальное ожирение, гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию. Динамика факторов риска в течение периода наблюдения была прослежена внутри каждой группы. Основные результаты изменения структуры факторов риска ССЗ у пациенток с хирургической менопаузой на фоне длительного приема ЗГТ представлены на *рисунке 1*. Так, в ранние сроки после операции 52% пациенток имели хотя бы один фактор риска, при этом большинство – только один фактор риска; СД исходно обнаружен не был.

Анализируя структуру факторов риска (*табл. 1*) у женщин в 1-А группе с одним фактором риска, выявлено преобладание гиперхолестеринемии (у 42%) и абдоминального ожирения (у 33%); АГ обнаружена в каждом четвертом случае. Пациенток с двумя факторами риска было четверо, в половине наблюдений присутствовали АГ, абдоминальное ожирение и гиперхолестеринемия. У 10 пациенток с тремя факторами риска в 80% случаях преобладало ожирение, которое в большинстве случаев сочеталось с абдоминальным его вариантом (70%). Отмечено значительное число женщин с гипертриглицеридемией (70%) – доминирующим признаком нарушения липидного обмена. Половина женщин данной подгруппы курили. У одной пациентки с

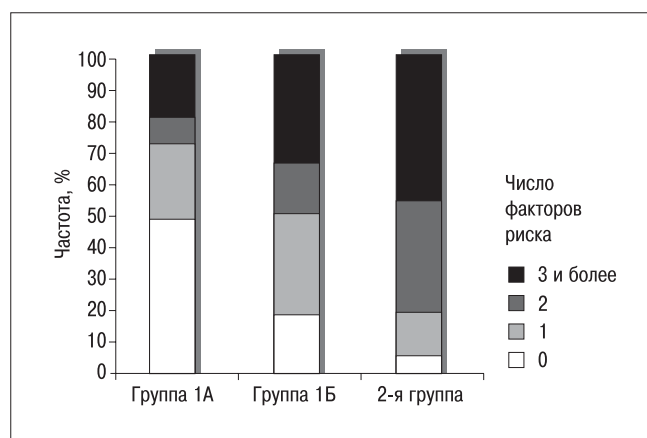


Рисунок 1. Распространенность факторов риска среди женщин с хирургической менопаузой

выраженным абдоминальным ожирением выявлено повышение глюкозы крови натощак.

При повторном обследовании 50 женщин, получавших ЗГТ (1-Б группа), были установлены существенные изменения в структуре факторов риска (см. *табл. 1*). Например, отмечено значительное уменьшение пациенток, у которых не было обнаружено хотя бы одного фактора риска (18% против 48% при первом обследовании; $p < 0,001$). Увеличилось и одинаково часто отмечалось наличие одного и ≥ 3 факторов риска одновременно (за счет присоединения АГ, курения, гиперхолестеринемии, ожирения). Так, среди пациенток, ранее не имевших факторов риска ССЗ, один фактор риска выявлен у 10, два – у четырех и 3 – у одной женщины. Среди впервые выявленных факторов риска доминировала АГ. Большинство пациенток с АГ на момент повторного обследования получали адекватную антигипертензивную терапию. Сравнивая пациенток с одним фактором риска в начале и при повторном обследовании, было отмечено снижение частоты встречаемости гиперхолестеринемии (31% против 42%), не изменилась частота ожирения (12,5%), наблюдалось появление гипертриглицеридемии (у 6%) и повышение глюкозы крови (у 12,5%). Лишь четыре пациентки из 12 в данной подгруппе не изменили состав и структуру факторов риска. У пациенток с двумя факторами риска ($n = 8$) одинаково часто встречались АГ, ожирение и гиперхолестеринемия (50%), абдоминальное ожирение выявлено в 37,5% случаях, 25% женщин курили. В этой подгруппе не выявлено повышение уровня ТГ и глюкозы. В подгруппе с ≥ 3 факторами риска ($n = 17$) превалировала АГ (у 88%). Общее и/или абдоминальное ожирение встречались одинаково часто (у 71%), так же как курение и гиперхолестеринемия (у 59%). Увеличение ТГ с одинаковой частотой (35%) встре-

Таблица 1

Характеристика женщин с хирургической менопаузой в зависимости от числа факторов риска

Показатель	Факторов риска нет		1 фактор риска		2 фактора риска		≥ 3 факторов риска	
	1-Б группа n = 9	2-я группа n = 2	1-Б группа n = 16	2-я группа n = 5	1-Б группа n = 8	2-я группа n = 13	1-Б группа n = 17	2-я группа n = 17
Возраст, годы	48,3 ± 6,6	55,0 ± 1,4	52,1 ± 5,4	52,2 ± 6,2	54,1 ± 3,9	53,9 ± 3,2	52,5 ± 5,7	53,4 ± 3,2
Возраст операции, годы	34,3 ± 9,6	45,5 ± 2,1	41,3 ± 5,2	37,0 ± 7,6	44,6 ± 4,2	43,9 ± 3,3	37,2 ± 6,4	43,1 ± 3,3*
Длительность менопаузы, годы	14,0 ± 7,9	9,5 ± 0,7	10,9 ± 3,0	15,2 ± 10,3	9,5 ± 3,7	10,0 ± 1,4	15,3 ± 5,9	10,4 ± 1,3*
ЗГТ длительность, годы	11,3 ± 7,1	–	8,1 ± 3,1	–	4,6 ± 3,2	–	8,8 ± 3,4	–
ЗГТ начало, мес	11,7 ± 15,4	–	12,1 ± 13,1	–	15,4 ± 23,3	–	29,7 ± 58,1	–
ИМТ, кг/м ²	25,1 ± 3,5	23,9 ± 5,4	26,7 ± 4,0	29,2 ± 2,4	29,5 ± 4,4	29,7 ± 6,2	31,8 ± 4,8	32,7 ± 7,0
ОТ, см	76,9 ± 8,2	74,0 ± 12,7	80,5 ± 7,4	83,8 ± 3,8	85,5 ± 10,5	92,9 ± 14,4	94,4 ± 12,4	101,0 ± 14,1
ОТ/ОБ	0,76 ± 0,06	0,77 ± 0,1	0,79 ± 0,04	0,79 ± 0,04	0,78 ± 0,05	0,83 ± 0,06*	0,83 ± 0,07	0,83 ± 0,10
ОХ, ммоль/л	4,7 ± 0,6	4,5 ± 0,1	5,5 ± 0,9	5,4 ± 0,8	6,1 ± 1,0	5,5 ± 0,7	6,3 ± 1,0	6,0 ± 0,8
ЛПНП, ммоль/л	2,8 ± 0,2	2,0 ± 0,7	3,7 ± 0,3	3,1 ± 0,5*	3,9 ± 0,6	3,3 ± 0,6*	3,7 ± 0,7	3,6 ± 0,7
ЛПВП, ммоль/л	1,3 ± 0,4	2,1 ± 1,2	1,7 ± 0,6	1,4 ± 0,3	1,4 ± 0,2	1,5 ± 0,4	1,7 ± 0,8	1,6 ± 0,3
КА	2,8 ± 0,8	1,6 ± 1,4	2,5 ± 0,7	2,9 ± 0,8	3,3 ± 0,5	2,9 ± 0,9	3,5 ± 1,4	3,1 ± 1,1
ТГ, ммоль/л	0,8 ± 0,5	1,0 ± 0,8	1,13 ± 0,7	1,2 ± 0,6	1,2 ± 0,3	1,37 ± 0,5	1,98 ± 1,1	1,43 ± 0,6
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,8 ± 0,5	4,8 ± 0,5	5,3 ± 0,8	5,1 ± 0,5	5,2 ± 0,4	5,5 ± 0,9	6,1 ± 1,8	6,4 ± 1,2
СПВ, м/сек	10,4 ± 2,6	12,5 ± 2,8	10,8 ± 4,0	15,3 ± 5,9	11,5 ± 4,4	12,0 ± 2,8	12,3 ± 5,3	15,3 ± 7,8*
КИМ ОСА, мм	0,82 ± 0,14	0,83 ± 0,04	0,93 ± 0,11	0,90 ± 0,12	0,94 ± 0,66	0,95 ± 0,14	0,91 ± 0,1	1,04 ± 0,16*

Примечание: * статистически значимое (p < 0,05) отличие при сравнении с показателем в 1-Б группе.

чалось наряду с повышением глюкозы крови натощак. Именно в подгруппе пациенток, имеющих ≥ 3 факторов риска ССЗ, на фоне длительной терапии ЗГТ нами диагностированы случаи СД 2 типа (n = 3, исходно имевших не менее двух факторов риска).

Анализ структуры факторов риска ССЗ у пациенток с хирургической менопаузой показал преобладание метаболических нарушений, причем они были

более выражены в группе женщин, не получавших ЗГТ (рис. 2). Суммируя изученные характеристики в группах женщин с хирургической менопаузой, необходимо констатировать прогрессирующее увеличение встречаемости таких факторов риска, как абдоминальное ожирение, АГ и гипертриглицеридемия.

Допплерометрическое исследование, а также измерение артериальной ригидности показало, что

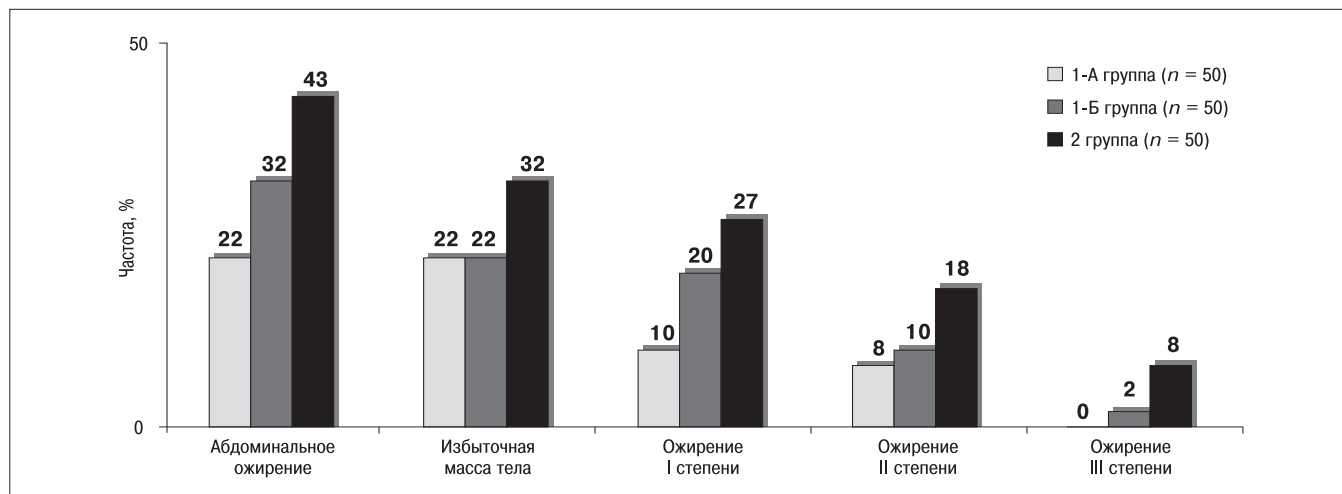


Рисунок 2. Избыточная масса тела и ожирение у женщин с хирургической менопаузой

у женщин с большим числом факторов риска выше были толщина КИМ ОСА и СПВ (см. *табл. 1*). Так, у пациенток 1-Б группы, не имевших факторов риска, атеросклеротических изменений сосудов выявлено не было, тогда как у пациенток 2-й группы показатель СПВ уже достиг неблагоприятных значений, поскольку сама некорректируемая хирургическая менопауза уже является фактором риска ССЗ. По мере увеличения числа факторов риска различия становились более заметными, достигая в подгруппе женщин с 3 и более факторами риска статистически значимых различий между сравниваемыми группами (1-Б и 2-я группы). Установлены однонаправленные тенденции роста анализируемых показателей, а также появление таких изменений, как извитость, неравномерное утолщение артерий. У женщин 2-й группы были выявлены более выраженные атеросклеротические изменения сосудов, в том числе обнаружены атеросклеротические бляшки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Длительное наблюдение за женщинами с хирургической менопаузой выявило значительное уменьшение числа пациенток без факторов риска и увеличение числа женщин с 3 и более факторами риска. Увеличение числа факторов риска, преобладание в их структуре АГ и метаболических изменений ассоциировано с формированием и прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов. ЗГТ не предотвращает развития атеросклероза, однако влияет на темпы его прогрессирования. Сама хирургическая менопауза является самостоятельным фактором риска ССЗ, а отсутствие ее коррекции способствует развитию сосудистого ремоделирования.

ЛИТЕРАТУРА

- Gordon T., Kannel W.B., Hjortland M.C. Menopause and coronary heart disease: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1978; 89: 157–61.
- Edmunds E., Lip G.Y. Cardiovascular risk in women: the cardiologist's perspective. *QJM* 2000; 93(3): 135–45.
- Mercurio G., Zoncu S., Cherchi A., Rosano G.M. Can menopause be considered an independent risk factor for cardiovascular disease? *Ital Heart J* 2001; 2(10): 719–27.
- Fornoni A., Raji L. Metabolic syndrome and endothelial dysfunction. *Current Hypertension Reports* 2005; 7: 88–95.
- Grundv S.M. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 2696–8.
- Tanko L.B., Bagger Y.Z., Oin G., et al. Enlarged waist combined with elevated triglycerides is a strong predictor of accelerated atherogenesis and related cardiovascular mortality in postmenopausal women. *Circulation* 2005; 111: 1883–90.
- Sarvar R., Danesh J., Eriksdottir J., et al. Triglycerides and the risk of heart disease. 10 158 incident cases among 262 525 participants in 29 western population studies. *Circulation* 2007; 115: 450–8.
- Bansal S., Buring S., Rifai N., et al. Fasting compared nonfasting triglycerides and risk cardiovascular events in women. *JAMA* 2007; 298: 309–16.
- Atsma F., Bartelink M.L., Grobbee D.E., et al. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 2006; 13(2): 265–79.
- Carr M.C. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2404–11.
- Rosano G.M.C., Vitale C., Silvestri A., Fini M. Metabolic and vascular effect of progestins in postmenopausal women. Implications for cardioprotection. *Maturitas* 2003; 46(1): 17–29.
- Gustafsson J.A. Estrogen receptor – a multifaceted player. *Climacteric* 2002; 5(Suppl. 1): 4.
- Njolstad I., Arnesen E., Lund-Larsen P.G. Smoking, serum lipids, blood pressure and sex differences in myocardial infarction: a 12-year follow-up of the Finnmark study. *Circulation* 1996; 93: 450–6.
- Manson J.E., Greenland P., La Croix A.Z., et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med* 2002; 347: 716–25.
- Bolego C., Poli A., Paoletti R. Cardiovascular risk in diabetic women. *Curr Atheroscler Rep* 2003; 5: 79–81.
- Pan W.H., Cedres L.B., Liu K., et al. Relationship of clinical diabetes and asymptomatic hyperglycemia to risk of coronary heart disease mortality in men and women. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 504–16.
- Stimpel M., Zanchetti A., de Gruyter W. Hypertension after menopause. *Berlin–New York*, 1997; 3–48, 113–22.
- Майчук Е.Ю., Юренева С.В., Печенкина И.В., Мартынов А.И. Особенности формирования артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе. *Российский медицинский журнал* 2003; 11(9): 507–11.
- Пиляева Н.Г. Изменения функционального состояния сердечно-сосудистой системы при климактерической миокардиодистрофии на фоне заместительной гормональной терапии. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2001; 24.
- Franklin S.S., Khan S.A., Wong N.D., et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100: 354–60.
- Mack W.J., Slater C.C., Xiang M., et al. Elevated subclinical atherosclerosis associated with oophorectomy is related to time since menopause rather than type of menopause. *Fertil Steril* 2004; 82: 391–7.
- Орлова Я.А., Агеев Ф.Т. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции. *Сердце* 2006; 5(2): 65–9.
- Blumenthal J.A., Sherwood A., Babyak M.A., et al. Effect of exercise and stress management training on markers of cardiovascular risk in patients with ischemic heart disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293(13): 1626–34.

РАССТРОЙСТВА ДЕПРЕССИВНОГО СПЕКТРА У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Представлены результаты обследования 203 женщин в постменопаузе (61 – с естественной, 142 – с хирургической). У 82,8% включенных в исследование больных выявлена депрессивная симптоматика различной степени выраженности. Суммарная распространенность депрессивных расстройств в группах пациенток с естественной и хирургической менопаузой была одинаковой, однако у женщин с естественной менопаузой преобладали умеренно-выраженные и тяжелые депрессивные расстройства. У пациенток, перенесших овариэктомию, чаще выявлялись депрессивные расстройства легкой степени выраженности. Депрессивные расстройства чаще встречались у пациенток, страдавших артериальной гипертензией и имевших патологические типы суточного профиля артериального давления. Установлено, что в группе больных с умеренной и тяжелой депрессивной симптоматикой отмечалась максимальная степень активации процессов липопероксидации, а также более высокие уровни ФНО α , ИЛ 1 β и ИЛ 4. Наличие депрессивных расстройств у женщин в постменопаузе сопряжено с существенным ухудшением функционального состояния эндотелия. При этом тяжесть депрессии определяет распространенность и степень выраженности эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: женщины, менопауза, депрессия, эндотелиальная дисфункция, цитокины.

Authors presented the analysis of observation of 203 women in postmenopause (61 – with natural one, 142 – with surgical one). 82.9% of patients had symptoms of depression of different severity. Total prevalence of depressive disorders in groups of patients with natural and surgical menopause was equal but women with natural menopause had moderate and severe depressive disorders. Patients experienced ovariectomy showed mild depressive symptoms. Depressive disorders were revealed mostly in patients with arterial hypertension and pathological daily profile of blood pressure. Maximal degree of lipoperoxidase activation and high levels of TNF α , IL1 β and IL4 were shown in groups of patients with moderate and severe symptoms of depression. Presence of depressive disorders in women with postmenopause is correlated with significant worsening of functional state of endothelium. Severity of the depression determines extent and degree of endothelial dysfunction.

Key words: women, menopause, depression, endothelial dysfunction, cytokines.

**Н.В.Ларёва,
А.В.Говорин,
Е.В.Лузина**

Читинская
государственная
медицинская
академия, г. Чита,
Россия



для
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

**Ларёва
Наталья Викторовна,**
доктор медицинских
наук, заведующая
кафедрой терапии ФПК
и ППС Читинской ГМА

Адрес: 672090 Чита,
ул. Горького, 39а,
тел.: (3022) 32-00-85,

e-mail: larevanv@mail.ru

По сведениям ВОЗ, 8–11% мужчин хотя бы один раз в жизни переносят отчетливый депрессивный эпизод [1]. Особого же внимания заслуживают психопатологические расстройства у женщин, поскольку частота встречаемости указанных расстройств у них практически в 2 раза выше – 18–25% [2]. Исследования последних лет в области изучения психических расстройств, связанных с репродуктивным циклом, показывают, что биологическим фоном для формирования этих расстройств являются резкие изменения гормонального статуса и активности гипоталамо-гипофизарной системы, сопровождающиеся трансформацией уровня активности периферического эндокринного аппарата [3]. Установлено, что наступление менопаузы повышает риск депрессии у женщин, в том числе не имевших ранее расстройств настроения, в несколько раз [4]. По данным разных авторов, частота встречаемости депрессии у женщин в постменопаузе колеблется от 40,6 [5] до 95,8% [6]. Сведения о влиянии аффективных расстройств на клиническое течение постменопаузального периода и прогноз в доступной литературе немногочисленны. Так, M.I.Tolea и соавт. установили, что наличие симптомов депрессии ассоциировано с повышенным риском постменопаузального остеопороза и переломов, причем даже в том случае, если все остальные факторы риска хорошо контролируются [7]. С.Kin и соавт. показано, что у женщин в постменопаузе с депрессивной симптоматикой выше средняя ЧСС и ниже вариабельность сердечного ритма [8]. Это, по мнению авторов, может лежать в основе связи между депрессией и повышением сердечно-сосудистого риска у данной категории больных.

В последние годы получено множество доказательств того, что тревога и депрессия не только часто встречаются при различных соматических забо-

леваниях, осложняя их клиническое течение, но и ухудшают прогноз у этих больных [9, 10]. Рядом авторов наличие депрессии рассматривается как фактор риска атеросклероза, артериальной гипертензии (АГ), ИБС, аритмического синдрома, а также как предиктор сердечно-сосудистых катастроф [11, 12]. Важно отметить, что негативное влияние на прогноз оказывает не только большая депрессия, но и маловыраженная депрессивная симптоматика [11]. В настоящее время интенсивно изучаются несколько патофизиологических механизмов, объясняющих связь между тревожно-депрессивными нарушениями и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), а также их осложнениями [13, 14]. Один из них связан со свертывающей системой крови. У больных депрессией, независимо от наличия ССЗ, отмечаются значительные дефекты физиологических характеристик тромбоцитов, включая повышенную реактивность тромбоцитов и усиленную выработку тромбоцитарного фактора IV и β -тромбоглобулина. Кроме того, для больных депрессией характерны гиперчувствительность 5-HT серотониновых и катехоламиновых рецепторов, что также способствует более активной агрегации тромбоцитов и тромбообразованию [13]. Второй механизм связан с активацией при депрессии гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с усилением выработки кортизола. Хроническая кортизолемиа может привести к развитию ряда патологических синдромов, повышающих риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений, в частности, инсулинорезистентности и АГ [13].

В последние годы также активно изучается взаимосвязь депрессии с состоянием эндотелиальной функции. В ряде работ показано, что у больных с тревожно-депрессивной симптоматикой нарушена эндотелиальная функция, играющая ключевую роль в развитии атеросклеротического процесса [15, 16]. Эти изменения, возможно, реализуются через симпатические влияния. При тревожно-депрессивных расстройствах отмечается гиперреактивность симпатико-адреналовой системы [14]. Присущий больным с аффективными нарушениями повышенный уровень катехоламинов крови способствует повышению АД, а также активации процессов агрегации тромбоцитов и дальнейшего тромбообразования, тесно связанных с развитием острого коронарного синдрома [13]. Еще одним из механизмов развития эндотелиальной дисфункции может служить активация процессов липопероксидации [17]. Известно, например, что в постменопаузе отмечаются повышение продукции активных форм кислорода и снижение мощности систем ан-

тиоксидантной защиты [18], однако вопрос о взаимосвязи этих процессов с наличием депрессивной симптоматики у женщин в постменопаузе в литературе практически не освещен.

В последние годы появились сведения о значительном повышении уровня ряда провоспалительных цитокинов у больных с депрессивной симптоматикой [19]. Известно также, что провоспалительные цитокины активно участвуют в атерогенезе и развитии эндотелиальной дисфункции [20], однако роль иммунологической активации у женщин в постменопаузе в формировании сердечно-сосудистых расстройств остается практически не изученной.

Таким образом, проблема взаимосвязи тревожно-депрессивных расстройств с особенностями течения постменопаузального периода, прогнозом развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе, а также раскрытие возможных механизмов взаимосвязи депрессии и поражений сердечно-сосудистой системы у этой категории больных представляют несомненный интерес для изучения.

Целью нашего исследования была клиническая оценка депрессивных расстройств у женщин в постменопаузе, а также попытка установить наличие и возможные механизмы их взаимосвязи с АГ и эндотелиальной дисфункцией в указанной когорте больных.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в 2006–2009 гг. на базе Читинской государственной медицинской академии (ЧГМА) и Городской клинической больницы (ГКБ) № 1 (г. Чита). В исследование включали женщин с хирургической менопаузой не ранее, чем через 6 месяцев после перенесенного оперативного вмешательства на органах репродуктивной системы (овариэктомии). В исследование включали пациенток, имевших клинические и лабораторные признаки эстрогенового дефицита, наличие которого определяли при повышении уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в крови > 20 МЕ/л и одновременном снижении уровня эстрадиола, а также при величине отношения лютеинизирующего гормона (ЛГ)/ФСГ < 1 [21]. Кроме того, в исследование были включены женщины в состоянии естественной постменопаузы, обратившиеся по поводу различных хронических заболеваний за медицинской помощью в ГКБ № 1 и в консультативно-диагностическую поликлинику ЧГМА. Всего обследовано прошли 312 женщин с менопаузой, из них критериям настоящего исследования соответство-

вали 203 человека. В исследовании приняли участие 35 здоровых женщин с сохраненной менструальной функцией, сопоставимые по возрасту, которые составили группу сравнения. В исследование не включали женщин при наличии АГ, дебутировавшей в репродуктивном возрасте, тяжелых соматических и эндокринных заболеваний в стадии декомпенсации, эндогенной депрессии.

Для оценки тяжести климактерического синдрома использовалась шкала оценки модифицированного менопаузального индекса Куппермана–Уваровой [21].

Исследование психического состояния проводилось совместно с психиатром путем расспроса женщин и их клинико-психопатологического обследования. Опрос проводился при помощи краткого международного нейропсихиатрического опросника (MINI, версия МКБ-10). Диагностика психопатологических расстройств осуществлялась согласно критериям МКБ-10 [22]. Выраженность депрессии определялась при психометрическом тестировании по шкале Гамильтон с 4-балльной оценкой [23, 24]. При этом уровень депрессии определялся следующим образом: 7–16 баллов – легкая, 17–27 баллов – умеренная, > 27 баллов – тяжелая депрессия [24].

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводилось с помощью аппарата Cardiotens-01 (Meditech, Венгрия). Данные, полученные при СМАД, оценивались согласно рекомендациям Канадского общества по АГ [25]. Всем женщинам рассчитывался показатель степени ночного снижения систолического АД (САД) по формуле: $СНС\ САД = ((САД_{дн} - САД_{н}) / САД_{дн}) \times 100\%$. В зависимости от величины указанного показателя определялся тип суточного профиля АД: дипперы (dippers) – СНС от 10 до 20%; нондипперы (nondippers) – СНС от 0 до 10%; найтпикеры (nightpeakers) – СНС ниже 0; овердипперы (overdippers) – СНС более 20% [25].

В момент включения в исследование однократно осуществлялось взятие венозной крови для определения концентрации в сыворотке крови начальных, промежуточных и конечных интермедиатов перекисного окисления липидов (ПОЛ) по методу И.А.Волчегорского [26]; активности каталазы в сыворотке крови и эритроцитарных мембранах, общей антиокислительной активности сыворотки крови [27]. Кровь забирали натощак, в пробирку с ЭДТА в конечной концентрации 1 мг/мл. Вышеуказанные параметры определялись в день взятия крови. В этот же день определяли уровень в сыворотке крови эстрадиола, ФСГ и ЛГ методом имму-

ноферментного анализа с использованием коммерческих наборов («БиоХимМак», Россия). Часть сыворотки крови замораживали и хранили при температуре $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ не более 6 месяцев. В дальнейшем после размораживания проб с целью исследования нитроксидпродуцирующей функции эндотелия определяли содержание нитрита и нитрата в сыворотке крови по методу П.П.Голикова [28]. В размороженных образцах методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов (Протеиновый контур, Россия) определяли концентрацию фактора некроза опухолей (ФНО) α , интерлейкинов (ИЛ) 1 β и 4. Количество десквамированных эндотелиальных клеток в плазме крови определяли по методу J.Hladovec [29].

Для оценки эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) проводили УЗ-доплерографию плечевой артерии с помощью аппарата ACUSON Sequoia 512 OB/Vascular/Cardio (Siemens, Германия) в условиях пробы с реактивной гиперемией. Рассчитывали коэффициент (К), характеризующий чувствительность плечевой артерии к изменению в ответ на механический стимул – напряжение сдвига на эндотелии [30].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc, США). Описание количественных признаков выполнено с помощью среднего арифметического значения \pm стандартное отклонение, а также медианы (25;75 процентиля). Для оценки различия между несколькими группам применялся критерий Крускала–Уоллиса, при обнаружении различий группы сопоставлялись попарно при помощи критерия Данна [31]. Для сравнения дискретных величин применялся критерий хи-квадрат. Статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика участников исследования

В исследование включены 203 женщины, находившиеся в состоянии постменопаузы, из их числа 61 – в состоянии естественной постменопаузы, 142 – с постменопаузой после перенесенной овариэктомии. У последних причинами хирургического вмешательства являлись миома матки, кисты яичников, эндометриоз, тубоовариальные опухоли.

При гормональном обследовании пациенток, включенных в исследование, были получены следующие результаты: уровень эстрадиола составил в среднем $72,6 \pm 6,8$ пмоль/л, уровень ФСГ – $37,9 \pm$

$\pm 2,2$ МЕ/мл, соотношение ЛГ/ФСГ – $0,9 \pm 0,1$. Женщины с естественной и хирургической менопаузой были сопоставимы по возрасту ($45,3 \pm 2,2$ года и $42,1 \pm 4,3$ года, соответственно), а также по длительности постменопаузы ($6,3 \pm 3,5$ года и $5,7 \pm 4,1$ года, соответственно). Физиологическое течение постменопаузального периода отмечено лишь у 13,8% участниц исследования (28 человек). У 121 (59,6%) женщины выявлены клинические признаки климактерического синдрома средней степени тяжести, у 36 (17,7%) – сформировался легкий, а у 18 (8,9%) – тяжелый климактерический синдром. Частота встречаемости АГ в группах пациенток с естественной и хирургической постменопаузой была одинаковой – диагностирована у 28 (45,9%) и 60 (42,3%) женщин, соответственно. При анализе особенностей суточного профиля АД также не было обнаружено различий между женщинами, находившимися в состоянии естественной или хирургической постменопаузы.

Возраст 35 здоровых женщин с сохраненной менструальной функцией варьировал от 30 лет до 41 года (средний возраст $39,6 \pm 6,2$ года). При клиническом, лабораторном и инструментальном обследовании у женщин этой группы не было выявлено патологических отклонений от принятых в регионе нормативов.

Распространенность депрессии у женщин в постменопаузе

Депрессивные расстройства были диагностированы у 168 (82,8%) пациенток. Проведенное психометрическое тестирование показало, что они имеют различную степень выраженности. Легкая депрессия была диагностирована в 40,4% случаев, умеренная – у 37 и тяжелая – у 5,4% больных. Суммарная распространенность депрессии в группах пациенток с естественной и хирургической менопаузой была практически одинаковой – обнаружена у 54 (88,5%) и 114 (80,3%) женщин, соответственно ($p = 0,154$). Установлено, что у женщин с естественной менопаузой чаще формируется умеренно-выраженная и тяжелая депрессия – у 36 (59,0%) в сравнении 42 (29,6%) в группе пациенток с хирургическим климаксом ($p < 0,001$). У пациенток, перенесших овариэктомию, чаще выявлялась депрессия легкой степени выраженности – у 64 (45,1%) в сравнении с 18 (29,5%) в группе женщин в состоянии естественной менопаузы ($p = 0,027$). Выявленные различия на первый взгляд выглядят несколько парадоксально, поскольку у оперированных женщин, включенных в наше исследование, климактерический период протекал более тя-

жело, ярче была выражена вегетативная симптоматика, определенный вклад внес и сам факт операционной травмы. У этих пациенток менопауза наступила внезапно, на фоне сохраненной до этого эстрогенпродуцирующей функции яичников. Однако при детальном расспросе и анализе удалось выявить, что у женщин с естественной постменопаузой вегетативные и аффективные нарушения начинали формироваться уже в пременопаузальном периоде, за 2–3 года до прекращения менструальной функции. Ни одна из обследованных женщин не обращалась по этому поводу за медицинской помощью и не получала никакой коррекции. К моменту наступления постменопаузы указанные нарушения, существуя достаточно длительный период времени (в среднем $2,8 \pm 0,9$ года), достигали умеренной и выраженной степени.

Депрессия и артериальная гипертензия

Среди включенных в исследование женщин у 88 пациенток была диагностирована АГ с дебютом в постменопаузе. Суммарная распространенность депрессивных расстройств в группе больных с АГ была несколько выше, чем в группе пациенток с нормальными цифрами АД – обнаружены у 78 (88,6%) и 90 (78,3%) женщин, соответственно ($p < 0,01$). При отсутствии АГ среди пациенток, у которых были выявлены аффективные расстройства, преобладали женщины с депрессией легкой степени (49,6%), тогда как среди тех больных, у которых синдром АГ был сформирован, подавляющее большинство составили лица с депрессией умеренной и тяжелой степени (60,3%).

Частота депрессии зависела также и от типа суточного профиля АД: чаще всего указанные расстройства встречались в группе нондипперов (93,8%), выявленная разница с другими группами была статистически значима ($p < 0,05$). Среди дипперов число больных с легкой, умеренной и тяжелой депрессией было практически равным; в группе же пациенток с профилем «овердиппер», при самой низкой суммарной частоте встречаемости депрессивных расстройств (70,6%) наибольшим было количество пациенток с умеренно-выраженными и тяжелыми аффективными расстройствами (47,1%). В группе пациенток с профилем «найтпикер» ($n = 4$) у всех женщин выявлена депрессивная симптоматика умеренной и тяжелой степени выраженности. Кроме особенностей колебаний АД, были изучены проявления нейровегетативных симптомов климактерического синдрома у женщин с депрессией различной степени выраженности (табл. 1). Эти проявления оценивались как качественные пока-

Таблица 1

**Частота встречаемости нейровегетативных проявлений климактерического синдрома
у женщин с разной выраженностью депрессии**

Симптомы	Легкая депрессия (n = 82), абс. (%)	Умеренная и тяжелая депрессия (n = 86), абс. (%)	p
Вестибулопатии	61 (74)	78 (91)	0,005
Головные боли	30 (37)	42 (49)	0,140
Сердцебиение в покое	24 (29)	39 (45)	0,031
Приливы жара	70 (85)	86 (100)	0,001
Непереносимость высокой температуры воздуха	40 (49)	52 (61)	0,129
Потливость	58 (71)	81 (94)	0,001
Повышенная возбудимость	56 (68)	78 (91)	0,001
Нарушения сна	19 (23)	38 (44)	0,004

затели, и при анализе обнаружено, что у пациенток с умеренно-выраженной и тяжелой депрессией, в сравнении с женщинами в постменопаузе с легкими депрессивными расстройствами, чаще встречаются такие симптомы, как вестибулопатии, сердцебиение в покое, приливы жара, потливость, повышенная возбудимость, нарушения сна. Именно поэтому в указанной группе практически у всех женщины диагностирован климактерический синдром средней и тяжелой степени.

Депрессия и процессы липопероксидации

В литературе имеются данные, что дисбаланс в системе «ПОЛ-антиоксиданты» наступает при психо-эмоциональном стрессе у больных различными формами ИБС, что обусловлено активацией симпатоадреналовой системы [9]. Известно, что при тревоге и депрессии наступают сдвиги в деятельности вегетативной нервной системы, что может реализовываться через дисбаланс процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты [32]. В связи с этим на следующем этапе нашего исследования мы оценили характер изменений в системе «ПОЛ-антиоксиданты» у женщин в постменопаузе в зависимости от наличия и тяжести депрессивных расстройств. Обследованные женщины были распределены следующим образом: 1-ю группу составили 35 (17,2%) пациенток без каких-либо психопатологических расстройств; во 2-ю группу были включены 82 (40,4%) женщины с аффективными расстройствами легкой степени; 86 (46,4%) пациенток с умеренно выраженной и тяжелой депрессивной симптоматикой составили 3-ю группу. Установлено, что у всех женщин в постменопаузе наблюдается активация процессов липопероксидации при одновременном снижении мощности систем антиоксидантной защиты (табл. 2). Кроме того, выявлено, что указанные сдвиги находились во

взаимосвязи с наличием и степенью выраженности депрессии: в группе пациенток с легкой депрессией практически не обнаружено отличий по параметрам системы «ПОЛ-антиоксиданты» от группы женщин в постменопаузе без аффективных расстройств. В то же время в группе пациенток, имевших умеренно-выраженные и тяжелые депрессивные расстройства, степень активации процессов ПОЛ была максимальной. Содержание начальных продуктов ПОЛ в 3 группе было на 94% выше, чем в контрольной группе и в среднем на 27% выше, чем в группах 1 и 2 ($p < 0,05$). Уровень промежуточных продуктов ПОЛ (продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой – ТБК) в сыворотке крови был повышен у всех женщин в постменопаузе на 25% в сравнении с группой контроля, при отсутствии статистически значимых межгрупповых различий. Содержание ТБК-активных продуктов в эритроцитах у женщин с умеренной и тяжелой депрессивной симптоматикой было на 67 и 18% выше, чем в контрольной группе и группах 1 и 2, соответственно ($p < 0,05$). Концентрация конечных продуктов ПОЛ также была максимальной в группе женщин в постменопаузе с умеренно-выраженной и тяжелой депрессией: содержание оснований Шиффа в сыворотке крови – на 67 и 18% выше, а в эритроцитах – на 45 и 16% выше по сравнению с группой контроля и группами 1 и 2, соответственно (во всех случаях $p < 0,05$). По параметрам антиоксидантной защиты статистически значимой разницы между изученными группами не выявлено, хотя все показатели были значительно снижены в группе женщин в постменопаузе в сравнении со здоровыми женщинами репродуктивного возраста.

Депрессия и уровень цитокинов

В последние годы в литературе обсуждается участие ряда провоспалительных цитокинов в фор-

Состояние процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты у женщин в постменопаузе в зависимости от наличия и выраженности депрессии

Показатель	Контрольная группа (n = 35)	1-я группа (n = 35)	2-я группа (n = 82)	3-я группа (n = 86)
Начальные продукты ПОЛ ($\Delta E278/\text{мг}$ липидов)	0,49 (0,35; 0,53)	0,72 (0,66; 0,78)*	0,81 (0,73; 0,86)*	0,95 (0,84; 1,38)*, **
ТБК-активные продукты сыворотки, мкмоль/мг липидов	1,53 (1,42; 1,61)	1,90 (1,84; 1,95)*	1,90 (1,84; 1,92)*	1,91 (1,86; 1,94)*
ТБК-активные продукты эритроцитов, мкмоль/мг липидов	60,9 (55,7; 64,5)	66,9 (64,1; 68,3)*	66,9 (65,0; 68,2)*	77,5 (75,6; 78,5)*, **
Основания Шиффа сыворотки, УЕ/мг липидов	2,27 (1,84; 2,49)	3,18 (2,66; 3,27)*	3,23 (2,72; 3,32)*	3,78 (3,41; 4,19)*, **
Основания Шиффа эритроцитов, УЕ/мг липидов	1,34 (1,03; 1,56)	1,66 (1,28; 1,93)*	1,68 (1,31; 1,96)*	1,94 (1,79; 2,76)*, **
Общая антиоксидантная активность, %	28,7 (25,5; 30,1)	11,2 (10,9; 11,4)*	11,2 (10,9; 11,6)*	11,1 (10,8; 11,5)*
Каталаза сыворотки, нмоль/с/мг белка	2,46 (2,12; 2,91)	1,90 (1,71; 1,96)*	1,90 (1,72; 1,99)*	1,91 (1,73; 2,01)*
Каталаза эритроцитов, нмоль/с/мг белка	22,3 (20,0; 25,1)	10,9 (10,4; 11,54)*	11,5 (11,0; 12,0)*	11,3 (10,8; 12,1)*
Перекисная резистентность эритроцитов, % гемолизированных клеток	2,40 (2,10; 2,60)	4,50 (4,00; 5,60)*	5,10 (4,20; 5,70)*	8,80 (7,00; 9,40)*, **

Примечание: * $p < 0,05$ — по сравнению с показателем в контрольной группе; ** $p < 0,05$ — по сравнению с показателем в группах 1 и 2. Здесь и в табл. 3 и 4: 1-я группа — женщины без депрессии, 2-я группа — женщины с легкой депрессией, 3-я группа — женщины с умеренной и тяжелой депрессией.

мировании расстройств депрессивного спектра [33, 34]. На сегодняшний день такая взаимосвязь остается не до конца изученной, полученные данные порой противоречивы. Имеющиеся сведения о роли цитокинов в патогенезе депрессии касаются в основном пациентов с ситуационно-обусловленными депрессиями, а также с депрессиями, коморбидными сердечно-сосудистым заболеваниями (ИБС, гипертоническая болезнь) [33–36]. Сведений об участии цитокинов в патогенезе депрессивных расстройств у женщин в постменопаузе в доступной литературе обнаружить не удалось. В связи с этим мы предприняли попытку обнаружить связь уровня цитокинов (ФНО α , ИЛ 1 β и ИЛ 4) с наличием и тяжестью депрессии у женщин, включен-

ных в исследование (табл. 3). Установлено, что в группе женщин в постменопаузе, не имевших депрессивных расстройств, уровень всех изученных цитокинов статистически значимо не отличался от группы здоровых женщин репродуктивного возраста. При наличии депрессии отмечалось выраженное повышение как ФНО α , так и ИЛ 1 β и ИЛ 4, причем степень повышения зависела от тяжести депрессии.

Депрессия и функциональное состояние эндотелия

В нашем исследовании мы предприняли попытку комплексно оценить состояние эндотелиальной функции у женщин в постменопаузе и выя-

Таблица 3

Содержание цитокинов в сыворотке крови у женщин в постменопаузе в зависимости от выраженности депрессии

Показатель	Контрольная группа (n = 35)	1-я группа (n = 35)	2-я группа (n = 82)	3-я группа (n = 86)
ФНО α , пкг/мл	12,1 (4,3; 16,1)	19,2 (10,4; 53,3)	43,2 (21,9; 88,4)*, **	119,0 (62,2; 192,7)*, ***
ИЛ 1 β , пкг/мл	10,3 (0,7; 19,8)	13,3 (10,1; 59,3)	35,9 (24,7; 118,1)*, **	91,8 (75,5; 191,6)*, ***
ИЛ 4, пкг/мл	8,6 (0; 12,4)	9,8 (8,4; 32,2)	22,5 (17,9; 47,8)*, **	30,7 (18,1; 58,9)*, ***

Примечание: * $p < 0,05$ — по сравнению с показателем в контрольной группе; ** $p < 0,05$ — по сравнению с показателем в группе 1; *** $p < 0,05$ — по сравнению с показателем в группах 1 и 2.

вить патогенетические механизмы развития указанных нарушений. Установлено, что количество нитритов, нитратов и суммарных метаболитов оксида азота у женщин с естественной менопаузой было почти на 20% ниже, чем в группе здоровых ($p < 0,05$). У пациенток с хирургической менопаузой эти показатели составили около 70% от уровня, зарегистрированного в контрольной группе ($p < 0,01$), и были почти на 15% ниже, чем у женщин с естественной менопаузой ($p < 0,05$). При проведении УЗ-доплерографии плечевой артерии показатель ЭЗВД был существенно снижен у всех пациенток в постменопаузе. В наибольшей же степени был изменен коэффициент (К), характеризующий чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии. Эта величина определяет, насколько идеальна регуляция радиуса/диаметра артерии по напряжению сдвига и зависит в основном от релаксирующих свойств сосуда. Чем больше величина указанного коэффициента, тем лучше регуляция тонуса артерии. Нулевое или отрицательное значение коэффициента К свидетельствует о полной утрате регуляции диаметра артерии по напряжению сдвига – то есть о максимально выраженной дисфункции эндотелия. Указанный коэффициент у пациенток в состоянии естественной менопаузы был в 4,5 раза ниже по сравнению со здоровыми женщинами репродуктивного возраста ($p < 0,05$), у пациенток же с хирургической менопаузой среднее значение данной величины было отрицательным, что свидетельствует о выраженной эндотелиальной дисфункции у данной категории больных.

Таким образом, нарушения ЭЗВД выявлены у большинства женщин в постменопаузе, при этом частота встречаемости эндотелиальной дисфункции

в большей степени зависела от типа менопаузы и была максимальной у пациенток, перенесших различные оперативные вмешательства на органах репродуктивной системы. Как нами было показано, депрессивные расстройства у женщин в постменопаузе – также довольно распространенный феномен. Для выявления возможной взаимосвязи между этими двумя явлениями мы оценили состояние эндотелия у пациенток, имеющих аффективные расстройства различной степени выраженности (табл. 4). При оценке состояния эндотелия выявлено, что пациентки с умеренно-выраженной и тяжелой депрессией имели наименее благоприятные показатели по сравнению с женщинами с легкой депрессией и без нее: в этой группе отмечались минимальная концентрация метаболитов оксида азота, самые низкие показатели эндотелийзависимой вазодилатации, максимальное количество десквамированных эндотелиоцитов, а также отрицательные величины коэффициента чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии. Обнаруженные сдвиги свидетельствуют о выраженном нарушении эндотелиальной функции, что может быть причиной формирования и прогрессирования артериальной гипертензии и атеросклероза у данной категории больных. Таким образом, наличие депрессии у женщин в постменопаузе сопряжено с существенным ухудшением функционального состояния эндотелия, при этом тяжесть депрессии определяет распространенность и степень выраженности эндотелиальной дисфункции. Патологические механизмы взаимосвязи депрессии и нарушений функционального состояния эндотелия до настоящего времени окончательно не прояснены. Высказывается гипотеза, что в основе эндотелиальной дисфункции могут лежать развивающиеся при депрессии

Таблица 4

Функциональное состояние эндотелия в зависимости от наличия депрессивной симптоматики

Показатель	Контрольная группа (n = 35)	1-я группа (n = 35)	2-я группа (n = 82)	3-я группа (n = 86)
Десквамированные эндотелиоциты в крови, кл/л $\times 10^9$	2,1 (0,0; 2,9)	4,0 (1,8; 5,9)*	4,5 (3,5; 6,5)*	5,5 (4,0; 8,5)*, **
Нитриты (NO ₂), мкмоль/л	4,57 (3,94; 5,62)	3,95 (3,22; 4,22)	3,61 (3,15; 3,97)*	3,17 (3,02; 4,10)*, **
Нитраты (NO ₃), мкмоль/л	18,1 (16,0; 20,5)	14,7 (11,8; 15,9)	14,4 (11,6; 15,3)*	11,6 (11,3; 16,7)*, **
NO общий, мкмоль/л	22,7 (20,1; 24,8)	18,6 (15,0; 20,1)*	17,0 (15,0; 19,5)*	14,0 (11,3; 18,5)*, **
К, усл. ед.	0,29 (0,19; 0,64)	0,12 (-0,44; 0,21)	-0,04 (-3,46; 0,37)*, **	-1,04 (-1,61; 0,24)*, **, ***
ЭЗВД, %	15,16 (10,7; 22,9)	5,88 (2,33; 12,67)*	5,56 (2,7; 7,14)*	2,63 (-2,22; 5,56)*, **, ***

Примечание: * $p < 0,01$ – по сравнению с показателем в контрольной группе; ** $p < 0,05$ – по сравнению с показателем в группе больных без депрессии (1-я группа); *** $p < 0,01$ – по сравнению с показателем в группе больных с легкой депрессией (2-я группа).

рессии активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и симпатотония, приводящие к повышению концентрации в крови катехоламинов и глюкокортикоидов, которые и оказывают повреждающее действие на эндотелиоциты [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У большинства женщин в постменопаузе выявляются симптомы депрессии. Наличие указанной симптоматики сопряжено с формированием патологического суточного профиля АД, выраженными нарушениями функционального состояния эндотелия. Влияние аффективных расстройств на клиническое течение постменопаузального периода, а также на функциональное состояние эндотелия реализуется, вероятно, через разбалансировку процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты вследствие гиперактивации симпатoadrenalовой системы, а также через иммунологическую активацию. Это диктует необходимость углубленного обследования женщин в состоянии постменопаузы для выявления аффективных расстройств с последующей своевременной их коррекцией.

ЛИТЕРАТУРА

- Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине. М.: МИА, 2001.
- Тювина Н.А. Депрессия у женщин. М., 2005; 32.
- Юренева С.В., Каменецкая Г.Я. Депрессивные расстройства в менопаузе. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2005; 4(1): 78–83.
- Fugate Woods N. Entering menopause increases the risk of first episode depression. Arch Gen Psychiatry 2006; 63(4): 385–90.
- Тювина Н.А. Психиатрический аспект климактерического синдрома: клиника и лечение. Акушерство и гинекология 1993; 4: 34–7.
- Абдулкадырова М.Н. Оптимизация лечения климактерического синдрома. Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М., 2003; 21.
- Tolea M.I. Depressive symptoms as a risk factor for osteoporosis and fractures in older Mexican American women. Osteoporosis Int 2007; 18(3): 315–22.
- Kin C. Association of heart rate variability with depressive disorders in menopausal women. Arch Intern Med 2005; 165: 212–5.
- Говорин А.В. Нестабильная стенокардия: вопросы патогенеза и принципы фармакотерапии с учетом психопатологических нарушений. Автореф. дис. ...докт. мед. наук. М., 1991; 35.
- Горбунов В.В. Патогенетическое значение изменений вариабельности ритма сердца у больных нестабильной стенокардией с учетом тревожно-депрессивных расстройств. Автореф. дис. ...канд. мед. наук. Чита, 2001; 22 с.
- Краснов В.Н. Депрессии и сердечно-сосудистые заболевания. Практикующий врач 2002; 2: 18–22.
- Ariyo A.A. Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly Americans. Circulation 2000; 102: 1773.
- Погосова Г.В. Депрессии у кардиологических больных: современное состояние проблемы и подходы к лечению. Кардиология 2004; 1: 88–92.
- Carney R.M., Freedland K.E., Miller G.E., Jaffe A.S. Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity: a review of potential mechanisms. J Psychosom Res 2002; 53(4): 897–902.
- Оганов Р.Г. Профилактическая кардиология: от гипотез к практике. Кардиология 1999; 2: 2–4.
- Rajagopalan S., Brook R., Rubenfire M., et al. Abnormal brachial artery flow-mediated vasodilation in young adults with major depression. Am J Cardiol 2001; 88(6): 722.
- Марков Х.М. Оксидантный стресс и дисфункция эндотелия. Патологическая физиология и экспериментальная терапия 2005; 4: 5–9.
- Bednarek-Tupikowska G., Bohdanowicz-Pawlak A., Bidzińska B., et al. Serum lipid peroxide levels and erythrocyte glutathione peroxidase and superoxide dismutase activity in premenopausal and postmenopausal women. Gynecol Endocrinol 2001; 15(4): 298–303.
- Yang K., Xie G., Zhang Z., et al. Levels of serum interleukin (IL)-6, IL-1beta, tumor necrosis factor alpha and leptin and their correlation in depression. Aust N Z J Psychiatry 2007; 41(3): 266–73.
- Яицкий Н.А., Шляхто Е.В., Петрищев Н.Н. и др. Иммуновоспалительные аспекты атеросклероза. Медицинский академический журнал 2007; 1: 30–7.
- Неоперативная гинекология: Руководство для врачей / Под ред. В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. М.: МИА, 2003; 458–98.
- Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике. – СПб.: Оверлайд, 1994; 300.
- Корнетов Н.А. Психогенные депрессии (клиника, патогенез). Томск, 1993; 126.
- Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации / Под ред. В.Н. Беловой, О.Н. Щепетовой. М., 2002; 67–97.
- Myers M.G., Haynes R.B., Rabkin S.W. Canadian hypertension society guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. Am J Hypertens 1999; 12(11): 1149–57.
- Волчегорский Н.А. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови. Вопросы медицинской химии 1989; 1: 127–31.
- Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. и др. Метод определения каталазы. Лабораторное дело 1988; 1: 16–9.

28. Голиков П.П., Николаева Н.Ю. Метод определения нитрита/нитрата в сыворотке крови. Вопросы биомедицинской химии 2004; 1: 79–85.
29. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions. Physiologia Bohemoslovaca 1978; 27: 140–4.
30. Иванова О.В., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В. и др. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертонией. Кардиология 1998; 3: 37–41.
31. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1999; 459.
32. Сафиуллина В.В. Характеристика показателей окислительного стресса у больных с депрессивными расстройствами в процессе фармакотерапии рексетином. Тезисы докладов XIII Международного конгресса «Человек и лекарство». М., 2006; 277.
33. Вельтищев Д.Ю. Клинико-патогенетические закономерности ситуационных расстройств депрессивного спектра. Автореф. дис. ...докт. мед. наук. М., 2007. Доступно на: <http://www.psychiatry.ru/dissert/veltishev.html>
34. Kim Y.K. Cytokine imbalance in the pathophysiology of major depressive disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2007; 31(5): 1044–53.
35. Miller G.E., Stetler C.A., Carney R.M., et al. Clinical depression and inflammatory risk markers for coronary heart disease. Am J Cardiol 2002; 90(12): 1279–83.
36. Myint A.M., Leonard B.E., Steinbusch H.W., Kim Y.K. Th1, Th2 and Th3 cytokine alterations in major depression. J Affect Disord 2005; 88(2): 167–73.

Большая (клиническая) депрессия как фактор риска низкой минеральной плотности костной ткани: результаты мета-анализа

Роль депрессии как фактора риска низкой минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и остеопороза изучена недостаточно. Причины этого – отсутствие хорошо спланированных и проведенных исследований по этой тематике и трудности в объяснении механизма реализации указанного эффекта, т.е. каким образом депрессия приводит к снижению МПКТ. Авторы настоящего исследования в ходе поиска в электронных базах данных обнаружили опубликованные результаты 23 исследований, в которых была дана количественная оценка связи депрессии и МПКТ (2327 пациентов с депрессией и 21141 – без депрессии). Объединение данных этих исследований показало, что у пациентов с депрессией МПКТ ниже, чем у лиц без депрессии: взвешенный размер эффекта (d) составил $-0,23$ (95% ДИ $-0,33; -0,13$). Величина эффекта не зависел от точки определения МПКТ (позвонки, бедро или кости предплечья). Она была более значительна в группе женщин ($d = -0,24$), чем у мужчин ($d = -0,12$), в группе женщин в пременопаузе ($d = -0,31$), чем у женщин в постменопаузе ($d = -0,12$), в группе женщин, у которых депрессия была диагностирована психиатром ($d = -0,36$), чем при определении депрессии на основании опросников ($d = -0,06$). У пациентов с депрессией было отмечено существенное увеличение в моче уровня маркеров резорбции костной ткани ($d = 0,52$). Таким образом, мета-анализ показал, что депрессия может быть фактором риска снижения МПКТ. Эта ассоциация наиболее отчетлива в группе женщин в пременопаузе с депрессией, диагностированной психиатром. Из этого следует, что скрининг остеопороза и его профилактика может быть оправданной именно у этой категории лиц.

Источник: Biol Psychiatry. 2009;66(5):423-32. Major depression is a risk factor for low bone mineral density: a meta-analysis. Yirmiya R., Bab I.

СВЯЗЬ КОНЦЕНТРАЦИИ НЕКОТОРЫХ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ОБЪЕКТАХ БИОСФЕРЫ С РАСПРОСТРАНЕННОСТЬЮ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Состояние некоторых объектов биосферы на территории Западного Прикаспия Дагестана имеет важное значение для здоровья населения республики. Учитывая связь между химическим составом окружающей среды и распространением некоторых неинфекционных заболеваний человека, была исследована связь концентрации магния, цинка, меди, марганца и кобальта в объектах биосферы данного региона с распространенностью гипертонической болезни среди взрослого населения. Проведен анализ литературы, посвященной возможной связи микроэлементного состава биосферы с риском развития и неблагоприятным течением гипертонической болезни у женщин.

Ключевые слова: микроэлементы, биосфера, концентрация, гипертоническая болезнь, Дагестан.

The state of some biosphere objects in West Prikaspiy of Dagestan Republic has influence on health of its citizens. Taking into account correlation between chemical structure of environment and prevalence of some human non-communicable diseases, the connection between concentration of magnesium, zinc, copper, manganese and cobalt in biosphere objects of the region and prevalence of arterial hypertension among adult citizens was studied. Author performed analysis of data on possible relation between microelement structure of biosphere and risk of development and unfavorable clinical course of arterial hypertension in women.

Key words: microelements, biosphere, concentration, arterial hypertension, Dagestan

М.А. Яхияев

Прикаспийский
институт
биологических
ресурсов ДНЦ РАН,
Махачкала



для
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

**Пазил Атагишиевич
Яхияев,**
научный сотрудник
Прикаспийского
института
биологических ресурсов
Дагестанского научного
центра РАН

Адрес: 67025,
г. Махачкала,
ул. М. Гаджиева, 45;
e-mail: pazil59@mail.ru

Артериальная гипертензия (АГ) является синдромом повышения артериального давления (АД) при гипертонической болезни и симптоматических артериальных гипертензиях [1]. Большинство (90–95%) случаев АГ составляет эссенциальная (первичная) гипертензия; вторичные, симптоматические случаи заболевания диагностируют значительно реже. В России для обозначения первичной АГ традиционно используют термин «гипертоническая болезнь», который является синонимом термина «эссенциальная АГ» [1]. Это заболевание является причиной развития опасных для жизни острых заболеваний сердца (инфаркт миокарда) и мозга (инсульт), в том числе и у лиц трудоспособного возраста. Почти половина всех случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний связана с высоким АД [1]. Кроме того, АГ лежит в основе хронических заболеваний сердца и головного мозга, почек и глаз — так называемых органов-мишеней. Несмотря на то, что во всем мире ведется активное изучение АГ, причины эссенциальной АГ до сих пор не установлены, и в настоящее время считается, что это заболевание многофакторное [2]. Вместе с тем есть основания полагать, что патогенез АГ у женщин имеет свои особенности. Так, например, считается, что в основе повышения АД у женщин в большей мере, чем у мужчин, лежат объем-зависимые механизмы, высокая сольчувствительность, стресс [3].

На сегодняшний день наряду с изучением известных и доказанных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний немаловажное значение придается электролитному дисбалансу в организме. Роль микроэлементов в многообразных функциях организма и каждой клетки в отдельности не вызывает сомнений. В последние годы сформировалась новая наука — клиническая элементология. Применение знаний этой новой дисциплины немаловажно для диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Наиболее важным представляется изучение дисбаланса макроэлементов (избытка натрия и дефицита калия, магния, кальция) и эссенциальных микроэлементов (цинка, кобальта, селена, марганца, меди и др.), а также таких состояний, как гипокалиемия и гипомagneмия [4–7].

Роль макро- и микроэлементов в развитии АГ у женщин в последнее время активно изучается. В ряде крупных популяционных исследований, например, анализировалась ассоциация селена с риском развития АГ. В частности, в европейском исследовании T.S.Nawrot и соавт. на примере репрезентативной выборки ($n = 710$; средний возраст – 49 лет) было показано, что в течение пяти лет в группе мужчин на каждые +20 мкг/л селена риск повышения АД $\geq 130/85$ мм рт. ст. снижался на 37% [8]. Однако эта ассоциация не была подтверждена на примере женщин. Следует отметить, что для европейской популяции был характерен относительно низкий уровень селена в крови (в среднем 95 и 99 мкг/л у мужчин и женщин, соответственно; $p = 0,003$). В американской популяции (репрезентативная выборка населения США ≥ 40 лет) уровень селена в крови существенно выше, причем у мужчин выше, чем у женщин (140 и 135 мкг/л) [9]. Возможно, именно эти различия предопределили различия результатов европейского и американского исследований. Так, M.Laclaustra и соавт. (США) показали, что у лиц с концентрацией селена в крови ≥ 150 мкг/л по сравнению с теми, у кого концентрация селена была ниже 122 мкг/л, при поправке на исходные различия был выше уровень систолического – на 4,3 (1,3–7,4), и пульсового – 2,8 (0,8–4,7), но не диастолического АД [9]. Кроме того, было установлено, что у лиц с высоким уровнем селена (≥ 150 мкг/л) вероятность (отношение шансов – ОШ) обнаружения АГ (АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. или прием антигипертензивных препаратов) была в 1,73 (95% ДИ 1,18–2,53) раза выше, чем у лиц с низким уровнем этого микроэлемента. Регрессионный анализ позволил установить, что уровень АД, равно как и распространенность АГ, увеличивались на всем протяжении значений концентрации селена от 120 до 160 мкг/л. При этом у женщин с уровнем селена ≥ 160 мкг/л (90-й перцентиль значений данного показателя) вероятность АГ была выше по сравнению с таковой в группе женщин с уровнем селена < 115 мкг/л (10-й перцентиль) в 2,28 (95% ДИ 1,49–3,49) раза. У мужчин это различие не было статистически значимым [9].

Таким образом, результаты, полученные в популяционных исследованиях, позволяют предположить, что для мужского населения, с точки зрения развития АГ, фактором риска является низкая концентрация селена в крови (< 80 мкг/л) [8], для женского – высокая концентрация этого микроэлемента (> 160 мкг/л) [9].

M.Laclaustra и соавт. при обсуждении полученных результатов подчеркивали, что повышение

концентрации селена в крови путем широкого применения обогащенных селеном продуктов питания может быть опасным [9]. Об этом свидетельствовали и результаты других исследований, проведенных на территории США. В частности, была отмечена ассоциация высокой концентрации селена с высоким уровнем общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности как у мужчин, так и у женщин [10]. Кроме того, в плацебоконтролируемом исследовании, проведенном в США, было показано, что дотация селена (+200 мкг/сут) в дополнение к обычному рациону в течение почти восьми лет сопровождается увеличением риска развития сахарного диабета в 1,55 (95% ДИ 1,03–2,33) раза [11]. Анализ в подгруппах подтвердил, что негативный эффект селена был реализован только у лиц с исходно высоким уровнем селена в крови (≥ 122 нг/мл) [11].

Роль сразу нескольких микроэлементов в развитии АГ у женщин в постменопаузальном периоде изучалась в небольшом ($n = 26$) исследовании с дизайном по типу случай-контроль [12]. Было показано, что содержание (в волосах) кадмия, кобальта и молибдена у женщин с АГ выше, чем у женщин с нормальным АД, тогда как содержание железа, марганца, натрия и калия – ниже [12]. При этом с уровнем АД отрицательно коррелировали концентрации калия и марганца (последний только с уровнем систолического АД), положительно коррелировали – концентрации кобальта, а также меди и никеля (последние только с уровнем диастолического АД) [12].

Связь распространенности АГ у женщин с уровнем свинца в крови была обнаружена в когортном исследовании D.Nash и соавт. (более 2 тыс. женщин в возрасте 40–59 лет) [13]. Однако в этом исследовании более высокий уровень свинца был ассоциирован с риском только диастолической АГ (АД > 90 мм рт. ст.): у женщин со значениями концентрации свинца выше уровня верхнего квартиля ($\geq 4,0$ мкг/дл) риск диастолической АГ был выше, чем у тех, которые имели уровень свинца $\leq 1,6$ мкг/дл (уровень нижнего квартиля), в 3,4 (95% ДИ 1,3–8,7) раза. Авторы подчеркнули, что подобная ассоциация была отчетлива в группе женщин в постменопаузе, у которых риск обнаружения диастолической АГ при наличии высокого уровня свинца в крови был в 8,1 (95% ДИ 2,6–24,7) раза выше, чем у женщин с низким его уровнем ($\leq 1,6$ мкг/дл) [13]. Похожая, но менее выраженная тенденция была обнаружена и в другом исследовании (дизайн – случай-контроль). Показано, что риск АГ у женщин с высоким содержанием свинца в тканях организма (≥ 90 -го перцентиль значений), по

сравнению с группой женщин с уровнем свинца ≤ 10 -го перцентиля, после поправки на некоторые исходные различия была выше в 1,86 раза [14].

Нарушение микроэлементного баланса в организме женщины может иметь неблагоприятные последствия не только для нее самой. По данным J.F. Rosario и соавт., недостаток микроэлементов (меди, цинка) в организме матери может быть причиной развития инсулинорезистентности и АГ у ее детей [15]. Вместе с тем позиция о необходимости скрининга на предмет выявления недостатка этих микронутриентов у беременных женщин не является общепринятой. Также нет серьезных оснований для широкого применения большого числа микроэлементов у беременных с целью коррекции их недостатка или предупреждения дефицита. В нескольких исследованиях, однако, получено подтверждение о способности композиций некоторых микронутриентов снижать АД даже при непродолжительном назначении. Так, в плацебоконтролируемом исследовании C.Wang и соавт. (128 женщин с ожирением в возрасте 18–55 лет) было показано, что назначение комбинации из 24 витаминов и минералов (кальций, магний, медь, марганец, железо и др., всего 13 микроэлементов) в высоких дозах через 26 недель приводило к снижению как систолического, так и диастолического АД в среднем на 9 и 6 мм рт. ст. (по сравнению с плацебо) [16]. Параллельно с этим на фоне применения комплекса микронутриентов было отмечено и снижение концентрации С-реактивного белка. Схожий результат – снижение АД на 8/6 мм рт. ст., был отмечен и в другом плацебоконтролируемом исследовании, в котором изучалась эффективность снижения АД на фоне применения комбинации магния и цинка с витаминами-антиоксидантами (С и Е) [17]. Следует отметить, что при раздельном применении микроэлементов и витаминов подобного результата добиться не удалось. Однако в крупном рандомизированном исследовании ($> 3,3$ тыс. мужчин и женщин в возрасте 40–69 лет) положительный эффект назначения комплекса микроэлементов (всего 13) и витаминов нашел подтверждение только в группе мужчин. В течение шести лет в группе мужчин, но не женщин назначение комплекса микронутриентов привело к снижению числа смертей от инсульта на 58%, снижению риска развития АГ на 57% [18]. Следует отметить, что рацион жителей сельской местности, принявших участие в исследовании, характеризовался невысоким содержанием целого ряда микронутриентов, в частности кальция и цинка [18].

Снижение систолического АД в среднем на 2,5 мм рт. ст., но не диастолического АД было отмечено и

при суммировании результатов исследований (продолжительностью от 8 до 15 недель), в которых изучались эффекты применения кальция [19]. Еще более выраженный эффект был обнаружен при мета-анализе результатов исследований, в которых оценивались результаты комбинированного применения калия и магния [20]. Было показано, что данная комбинация приводила к снижению систолического – в среднем на 6 мм рт. ст., но не диастолического АД.

Такие микроэлементы, как медь, цинк, кобальт, йод и др., необходимы организму, поскольку входят, как правило, в состав простетической группы многих ферментов. Роль ряда микроэлементов (хром, кобальт, медь, иод, марганец, молибден, никель, ванадий, цинк) в развитии сердечно-сосудистых заболеваний активно обсуждается. Известно, например, что в США смертность от сердечно-сосудистых болезней коррелирует с типами почв, которые резко различаются по содержанию в них микроэлементов. Более высокая смертность от сердечно-сосудистых болезней наблюдается при общем дефиците микроэлементов. Например, самая высокая смертность от ИБС отмечается в северных районах Великобритании и северо-восточном районе Финляндии, где преобладают подзолистые почвы с дефицитом микроэлементов [21].

Одним из важных микроэлементов является магний – жизненно важный минерал, присутствующий во всех тканях организма. Магний, как и калий, является внутриклеточным ионом. В клетках содержится 99% магния, и только 1% – в плазме крови. Существенную роль магний играет во внутриклеточных процессах, участвуя более чем в 300 ферментативных реакциях. Магний является кофактором многих ферментов, катализирующих, в частности, реакции обмена веществ, участвующих в процессах превращения энергии. Роль ионов магния в процессе гликолиза, а также АТФ-зависимых реакций обусловлена тем, что гликолитические ферменты нуждаются для проявления активности в ионах магния. В ферментативных реакциях, в которых АТФ участвует в качестве донора фосфатной группы, активной формой АТФ является его комплекс с ионами магния. Кроме того, хорошо известно, что ионы магния необходимы для синтеза белка и нуклеиновых кислот, для функционирования Na^+ - K^+ -АТФазы, для регуляции возбудимости клеток. Магний уменьшает возбудимость нейронов, снижает нервно-мышечную проводимость, регулирует функции нервной и сердечно-сосудистой систем организма человека [22]. В организм человека

магний поступает вместе с пищей. Повышенная потребность в магнии наблюдается в период роста организма человека, во время беременности, при его повышенной потере с потом [6, 22].

Введение магния несколько снижает системное сосудистое сопротивление при инфаркте миокарда, сопровождается увеличением коронарного кровотока, предупреждает коронарораспasmus. При этом магний выступает как кардиопротектор, устраняя внутриклеточный дефицит магния, калия, фосфатов, ограничивает зону инфаркта, предупреждает расширение зоны ишемии. Отмечено также, что магний способен снизить синтез тромбосана V_2 и уменьшить агрегацию тромбоцитов. Этот микроэлемент эффективен для снятия судорог при эклампсии. Высокое содержание магния в моче препятствует образованию оксалата кальция (камнеобразованию). По данным мета-анализа Н.О. Dickinson и соавт. (13 исследований продолжительностью от 8 до 26 недель), применение магния не влияет на уровень систолического АД, но снижает диастолическое АД в среднем на 2 (95% ДИ 0,9–3,4) мм рт. ст. [23]. Причем этот эффект был одинаковым у мужчин и женщин и не зависел от исходного уровня АД и дозы магния. Однако ранее S.Н. Jee и соавт. определили (мета-анализ 20 исследований, в том числе и с участием лиц без АГ), что влияние магния на уровень АД является дозозависимым: на каждое увеличение дозы данного микроэлемента на 10 ммоль/сут (в исследованиях дозировка варьировала от 10 до 40 ммоль/сут) приходилось снижение систолического АД на 4 ($p < 0,001$), диастолического – на 2 мм рт. ст. ($p = 0,09$) [24].

Роль содержания микроэлементов в объектах биосферы (почва, растения, вода) в развитии АГ и сердечно-сосудистых заболеваний изучена недостаточно. По некоторым отечественным данным (Тамбовская область), существует положительная корреляционная связь между содержанием в почве стронция и распространением гипертонической болезни; стронция, титана, хрома, никеля – с риском развития ИБС [22]. Вместе с тем более широкое изучение содержания микроэлементов в объектах биосферы и их связи с распространенностью АГ ранее не проводилось.

Целью настоящего исследования явилось изучение биогеохимического состава (содержание магния, цинка, меди, марганца и кобальта) некоторых объектов биосферы (почва, растения, водные источники) с анализом ассоциации значений этих параметров с распространенностью гипертонической болезни среди населения, проживающего на территории Западного Прикаспия Республики Дагестан.

МЕТОДЫ

Для выявления связи концентрации микроэлементов (магния – Mg, цинка – Zn, меди – Cu, марганца – Mn, кобальта – Co) в объектах биосферы с гипертонической болезнью были исследованы образцы почвы, растений и воды, полученные на территории равнинных районов Республики Дагестан (Бабаюртовский, Кизлярский, Тарумовский и Ногайский административные районы). Выбор административных районов был обусловлен минимальной миграцией населения, проживающего на данных территориях. Исследование проводили в 2008–2010 гг. Образцы почв, растений и воды отбирали в летние месяцы. Данные о распространенности гипертонической болезни были получены из статистического сборника республиканского Минздравсоцразвития [25].

Камеральную обработку проб почвы, растений и воды с дальнейшим определением их химического состава осуществляли на базе лаборатории биогеохимии Прикаспийского института биологических ресурсов ДНЦ РАН. Концентрацию подвижных форм микроэлементов Mg, Zn, Cu, Mn и Co в почвах определяли фотометрическим методом [26] на атомно-адсорбционном спектрофотометре Hitachi 170–70. Выявление микроэлементов в водоемностях выполнено по О.А.Алехину [27].

Количественные переменные представлены в виде диапазона значений, а также среднего арифметического значения \pm стандартное отклонение. Корреляционный анализ выполнен с помощью статистического пакета, интегрированного в программу Microsoft Excel 2007. Коэффициенты корреляции рассчитывались по Пирсону.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Число лиц с болезнями системы кровообращения в 2009 г. в Дагестане выросло до 295 441, или на 6,7% по сравнению с предыдущим годом. Эти болезни занимают одно из первых мест в структуре общей заболеваемости, инвалидности и смертности в республике [25]. Увеличение показателей заболеваемости в 2009 г. происходило за счет выявления как цереброваскулярных заболеваний, так и диагностики заболеваний сердца, в том числе и таких, как нарушения ритма сердца, кардиомиопатии, миокардиты. В течение последнего десятилетия показатель заболеваемости гипертонической болезнью в исследуемых районах претерпел существенные изменения (см. рисунок). При этом максимальная заболеваемость отмечена в Бабаюртовском районе, которая составила в 2002 г. 8 523 боль-

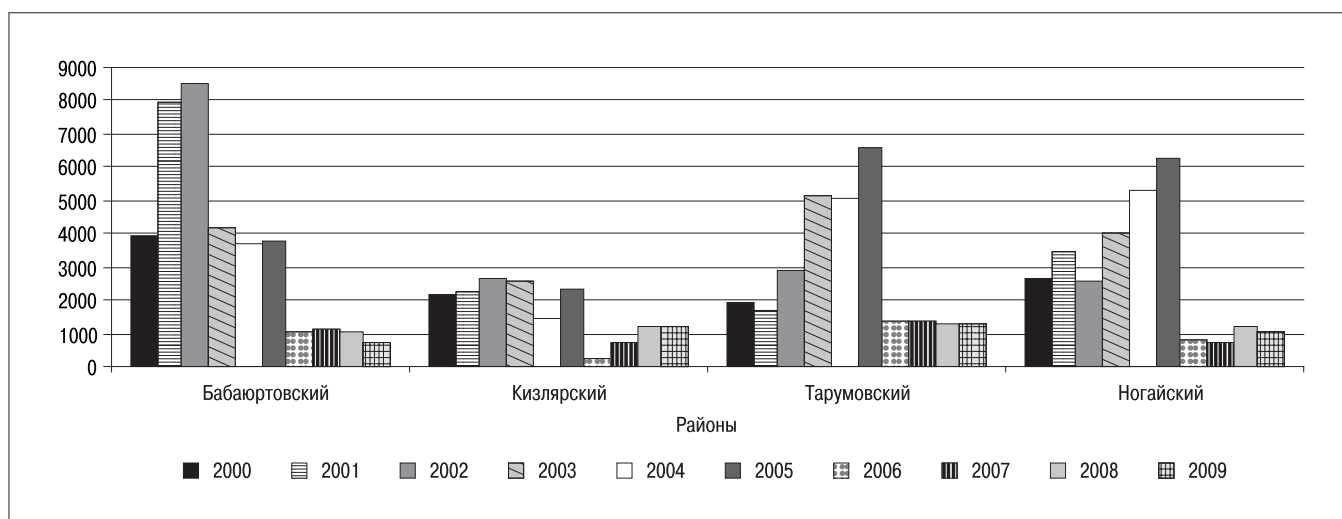


Рисунок. Заболеваемость АГ населения в исследуемых районах Республики Дагестан (на 100 тыс. населения)

ных на 100 тыс. населения. Минимальный показатель наблюдался в 2009 г. – 762 больных на 100 тыс. населения. По Кизлярскому району максимум в 2002 г. составил 2 684 человека на 100 тыс. населения, а минимум – в 2006 г.: 262 человека на 100 тыс. населения. По Тарумовскому району максимальный показатель был зафиксирован в 2005 г.: 6 551, минимум – в 2008 г. – 1 305 человек на 100 тыс. населения. По Ногайскому району максимум – в 2005 г. (6 238 человек), минимум – в 2007 г. (761 человек на 100 тыс. населения).

При анализе следует учитывать, что в диспансеризации в последние годы (2008–2009 гг.) участвовали лица преимущественно трудоспособного возраста, имеющие меньшую пораженность гипертонической болезнью в сравнении с предыдущими годами, когда диспансеризацией было охвачено все население республики. Снижение показателей заболеваемости связано также и с оптимизацией

учета больных, выявляемостью болезни, проведением других мероприятий в рамках реализации национального проекта «Здоровье» (в соответствии с приказами Росздрава РФ № 4 и № 440 по мониторингу и профилактике гипертонической болезни населения Республики Дагестан).

При сопоставлении статистических данных Республиканского медико-информационного аналитического центра (МИАЦ) Министерства здравоохранения Республики Дагестан по заболеваемости гипертонической болезнью за последние десять лет (2000–2009 гг.) [25] с содержанием микроэлементов в почвах территории Западного Прикаспия Дагестана было установлено, что чем ниже концентрация Mg, Zn, Cu, Co и выше Mn, тем выше заболеваемость населения гипертонической болезнью (табл. 1). Схожий результат получен и при анализе показателей заболеваемости гипертонической болезнью с содержанием микроэлементов в

Таблица 1

Концентрация микроэлементов в почвах (мг/кг*) и заболеваемость гипертонической болезнью (на 100 тыс. населения)

Район	Гумус, %	рН	Mg	Zn	Cu	Mn	Co	ГБ **
			Диапазон / Среднее ± стандартное отклонение					
Бабаяуртовский	3,42	7,5	0,21–0,33 0,28 ± 0,04	0,52–2,10 1,68 ± 0,2	0,12–1,10 0,65 ± 0,05	82–235 181 ± 1,9	0,23–0,71 0,67 ± 0,07	3 601,1
Кизлярский	2,76	7,6	0,28–0,39 0,34 ± 0,03	0,8–2,2 1,97 ± 0,4	0,25–1,27 0,73 ± 0,02	47–212 155 ± 1,7	0,36–0,54 0,48 ± 0,03	1 677,9
Тарумовский	2,34	7,4	0,20–0,32 0,26 ± 0,02	0,7–1,4 1,48 ± 0,5	0,20–0,8 0,45 ± 0,02	78–200 156 ± 1,8	0,20–0,50 0,33 ± 0,02	2 863,5
Ногайский	2,00	7,5	0,28–0,37 0,33 ± 0,04	1,75–2,6 0,64 ± 0,4	0,31–0,72 0,57 ± 0,03	53–71 63 ± 1,4	0,18–0,82 0,23 ± 0,03	2 806,9

Примечание. Здесь и в таблице 2: *данные по магнию представлены в м-экв на 100 г почвы; **средние данные МИАЦ МЗ РД по гипертонической болезни (ГБ) на 100 тыс. населения за 2000–2009 гг.

Таблица 2

Заболееваемость гипертонической болезнью населения исследуемых районов и концентрация микроэлементов в растениях (мг/кг) и воде (мг/л)

Район	Объект	Mg	Zn	Cu	Mn	Co	ГБ
		Диапазон / среднее ± стандартное отклонение					
Бабаюртовский	растения	0,28–0,55 0,49 ± 0,02	23,6–31,2 27,9 ± 0,7	4,5–8,1 6,8 ± 0,8	16,2–23,2 20,33 ± 1,3	0,320,44 0,38 ± 0,02	3 601,1
	вода	9,6–11,2 10,4 ± 0,3	9,4–11,8 10,90 ± 0,2	0,9–1,6 1,2 ± 0,2	8,9–11,2 10,33 ± 1,1	0,95–1,55 1,16 ± 0,4	3 601,1
Кизлярский	растения	1,25–1,59 1,49 ± 0,01	22,8–27,8 25,8 ± 0,8	4,8–7,5 6,7 ± 0,5	14,33–15,5 14,80 ± 0,4	0,32–0,40 0,36 ± 0,03	1 677,9
	вода	5,8–7,1 6,4 ± 0,3	13,3–15,5 14,63 ± 0,4	1,0–1,9 1,4 ± 0,6	12,8–16,2 14,67 ± 0,7	2,4–3,0 2,76 ± 0,2	1 677,9
Тарумовский	растения	1,21–1,54 1,38 ± 0,01	17,8–25,8 23,6 ± 0,8	5,31–7,6 6,8 ± 0,3	16,6–17,9 17,1 ± 0,2	0,29–0,44 0,34 ± 0,02	2 863,5
	вода	6,4–7,2 6,8 ± 0,3	13,15–13,85 13,67 ± 0,2	1,0–1,8 1,5 ± 0,3	13,9–16,4 14,63 ± 0,3	2,8–3,5 3,14 ± 0,4	2 863,5
Ногайский	растения	1,33–1,64 1,53 ± 0,02	17,8–25,6 23,9 ± 0,8	4,3–8,1 6,8 ± 0,5	16,2–33,5 28,0 ± 1,2	0,27–0,47 0,36 ± 0,03	2 806,9
	вода	6,8–7,5 7,1 ± 0,5	12,55–13,15 13,0 ± 0,4	1,4–1,9 1,7 ± 0,4	12,87–14,6 13,97 ± 0,3	2,82–3,25 3,13 ± 0,2	2 806,9

растениях и источниках воды (табл. 2). Результаты других исследований, которые указывают на связь заболеваемости населения различными заболеваниями с химическим составом окружающей среды, также подтверждают результаты нашего исследования [22].

Данные статистического анализа показателей концентрации Mg, Zn, Cu, Mn и Co в объектах биосферы Западного Прикаспия Дагестана и данных МИАЦ МЗ РД по заболеваемости населения данной территории (сравнивались ряды содержания элементов и заболеваемости гипертонической болезнью в Бабаюртовском, Кизлярском, Тарумовском и Ногайском административных районах) указывают на корреляцию этих показателей средней и высокой силы (табл. 3). Так, по Mg, Zn, Cu и Co отмечается следующая закономерность: чем выше содержание этих микроэлементов в почвах, тем ниже заболеваемость населения гипертони-

ческой болезнью. При анализе корреляции концентрации кобальта в почвах и заболеваемостью гипертонической болезнью был исключен Бабаюртовский район как район, испытывающий наибольшее антропогенное воздействие и влияние трансгрессии Каспийского моря. Кроме того, почвы с максимальной концентрацией кобальта находятся вплотную к береговой зоне. В связи с этим они не используются под нужды сельского хозяйства и не могут оказывать влияние на показатели заболеваемости гипертонической болезнью населения района. По Mn отмечена обратная закономерность: увеличение его концентрации в почвах ассоциировалось с увеличением заболеваемости населения (табл. 3), что, вероятно, связано с превышением его ПДК (предельно допустимой концентрации) в объектах биосферы в изученных районах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Немаловажное значение в развитии гипертонической болезни имеет химический состав окружающей среды, в частности, концентрация изученных элементов (Mg и Zn, Cu, Mn, Co) в объектах биосферы, которые по пищевой цепи почва–вода–растения–животные–человек попадают в организм человека и влияют на его элементный статус. Видимо, потому большое внимание при болезнях сердечно-сосудистой системы уделяется лечебному питанию (диеты: гипонатриевая, обогащен-

Таблица 3
Корреляция содержания Mg, Zn, Cu, Mn и Co с показателем заболеваемости гипертонической болезнью

Объект исследования	Mg	Zn	Cu	Mn	Co
Почва	-0,839	-0,297	-0,406	0,163	-0,728
Растения	-0,746	-0,358	-0,890	0,436	-0,568
Водоисточники	-0,503	-0,918	-0,281	0,379	-0,584

ная солями магния, фруктово-овощная, фитотерапия и др.), которое способствует восстановлению нормального макро- и микроэлементного баланса организма. В связи с этим мы предполагаем, что одной из причин возникновения, течения гипертонической болезни является пищевой статус человека, сформированный как в онтогенезе индивидуума, так и в филогенезе популяции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. Приложение. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6): 31.
2. Шулуто Б.И., Макаренко С.В. Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней. 3-е изд. СПб.: Элби-СПб, 2005; 800.
3. Hurwitz S., Fisher N.D., Ferri C., et al. Controlled analysis of blood pressure sensitivity to sodium intake: interactions with hypertension type. *J Hypertens* 2003; 21(5): 951–9.
4. Ma B., Lawson A.B., Liese A.D., et al. Dairy, magnesium, and calcium intake in relation to insulin sensitivity: approaches to modeling a dose-dependent association. *Am J Epidemiol* 2006; 164(5): 449–58.
5. Iezhitsa I.N. Potassium and magnesium depletions in congestive heart failure – pathophysiology, consequences and replenishment. *Clin Calcium* 2005; 15(11): 123–33.
6. Ueshima K. Magnesium and ischemic heart disease: a review of epidemiological, experimental, and clinical evidences. *Magnes Res* 2005; 18(4): 275–84.
7. Witte K.K., Clark A.L. Micronutrients and their supplementation in chronic cardiac failure. An update beyond theoretical perspectives. *Heart Fail Rev* 2006; 11(1): 65–74.
8. Nawrot T.S., Staessen J.A., Roels H.A., et al. Blood pressure and blood selenium: a cross-sectional and longitudinal population study. *Eur Heart J* 2007; 28(5): 628–33.
9. Laclaustra M., Navas-Acien A., Stranges S., et al. Serum selenium concentrations and hypertension in the US Population. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009; 2(4): 369–76.
10. Laclaustra M., Stranges S., Navas-Acien A., et al. Serum selenium and serum lipids in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003–2004. *Atherosclerosis* 2010; 210(2): 643–8.
11. Stranges S., Marshall J.R., Natarajan R., et al. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 147(4): 217–23.
12. González-Muñoz M.J., Sánchez-Muniz F.J., Ródenas S., et al. Differences in metal and metalloids content in the hair of normo- and hypertensive postmenopausal women. *Hypertens Res* 2010; 33(3): 219–24.
13. Nash D., Magder L., Lustberg M., et al. Blood lead, blood pressure, and hypertension in perimenopausal and postmenopausal women. *JAMA* 2003; 289(12): 1523–32.
14. Houston D.K., Johnson M.A. Lead as a risk factor for hypertension in women. *Nutr Rev* 1999; 57(9 Pt 1): 277–9.
15. Rosario J.F., Gomez M.P., Anbu P. Does the maternal micronutrient deficiency (copper or zinc or vitamin E) modulate the expression of placental 11 beta hydroxysteroid dehydrogenase-2 per se predispose offspring to insulin resistance and hypertension in later life? *Indian J Physiol Pharmacol* 2008; 52(4): 355–65.
16. Wang C., Li Y., Zhu K., et al. Effects of supplementation with multivitamin and mineral on blood pressure and C-reactive protein in obese Chinese women with increased cardiovascular disease risk. *Asia Pac J Clin Nutr* 2009; 18(1): 121–30.
17. Farvid M.S., Jalali M., Siassi F., et al. The impact of vitamins and/or mineral supplementation on blood pressure in type 2 diabetes. *J Am Coll Nutr* 2004; 23(3): 272–9.
18. Mark S.D., Wang W., Fraumeni J.F. Jr., et al. Lowered risks of hypertension and cerebrovascular disease after vitamin/mineral supplementation: the Linxian Nutrition Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1996; 143(7): 658–64.
19. Dickinson H.O., Nicolson D.J., Cook J.V., et al. Calcium supplementation for the management of primary hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD004639.
20. Beyer F.R., Dickinson H.O., Nicolson D.J., et al. Combined calcium, magnesium and potassium supplementation for the management of primary hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD004805.
21. Протасова Н.А. Микроэлементы: биологическая роль, распределение в почвах, влияние на распространение заболеваний человека и животных. *СОЖ* 1998; 12: 32–7.
22. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Невский Диалект, 2002; 926.
23. Dickinson H.O., Nicolson D.J., Campbell F., et al. Magnesium supplementation for the management of essential hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD004640.
24. Jee S.H., Miller E.R., Guallar E., et al. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Hypertens* 2002; 15(8): 691–6.
25. Показатели состояния здоровья населения Республики Дагестан. Сборники РМИАЦ МЗ РД за 2001–2010 гг. Махачкала, 2001–2010.
26. Гриндель Н.М. Фотометрические методы в почвенном анализе. Практическое пособие. М.: МГУ, 1982; 59–71.
27. Алехин О.А. Руководство по химическому анализу воды. Л.: Метеоиздат, 1973; 272.

ПЕРЕМЕЖАЮЩАЯСЯ ХРОМОТА У ЖЕНЩИН: ОБЩЕЕ И ОСОБЕННОСТИ

В обзоре обобщены данные об особенностях развития и течения хронической ишемии артерий нижних конечностей у женщин. Подчеркивается, что механизмы развития перемежающейся хромоты у больных разного пола изучены недостаточно. Неопределенными остаются и данные об эпидемиологии заболевания. Проведен анализ существующих рекомендаций по коррекции факторов риска и лечения больных перемежающейся хромотой. Отмечается отсутствие консолидированного мнения о необходимости дифференцированных подходов в лечении мужчин и женщин. Вместе с тем, продемонстрировано (с применением мета-регрессионного подхода), что эффективность «обычных» программ лечебной физкультуры у женщин с перемежающейся хромотой может быть ниже (из-за лимитирующего значения боли), а медикаментозного лечения — выше, чем у мужчин. Этот результат определяется еще и большей приверженностью женщин к лечению именно с применением лекарственных средств, но не физических нагрузок и диеты.

Ключевые слова: женщины, перемежающаяся хромота, эпидемиология, факторы риска, лечебная физкультура, пентоксифиллин.

The review summarizes data on development and clinical course of chronic ischemia of lower extremities' arteries in women. Authors indicate that mechanisms of intermittent claudication development in men and women a studied incompletely. The data on epidemiology of the disease is also indeterminate. Analysis of present recommendations on risk factors correction and treatment in patients with intermittent claudication was performed. There is no any consolidated opinion for necessity of differentiated approach in treatment of men and women. Besides, authors demonstrated (with meta-regression method) lower effectiveness of «usual» exercise therapy (because of limiting action of pain) and higher efficacy of medications in women than in men. The result can probably be determined by women's adherence to drug treatment but not by physical training and diet.

Key words: women, intermittent claudication, epidemiology, risk factors, exercise therapy, pentoxifylline.

**Р.Т.Сайгитов,
М.Г.Глезер**

Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова
Городская
клиническая больница
№ 59, Москва



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,
e-mail: sayruslan@mail.ru

Перемежающаяся хромота — симптом, характеризующийся появлением на фоне физической нагрузки дискомфорта (усталости, судорог, онемения) или боли в мышцах нижних конечностей (чаще — в икре, реже — в области ягодиц, бедра, стопы), проходящих в покое. Морфологической основой для возникновения перемежающейся хромоты у лиц в возрасте старше 40 лет в большинстве случаев является атеросклеротическое поражение артериальных сосудов ниже бифуркации терминального отдела аорты, чаще подвздошных артерий [1]. Параллельно с облитерацией просвета сосуда происходит прогрессирующее снижение объемной скорости кровотока и перфузионного давления в дистально расположенных артериях нижних конечностей [2], что, по всей вероятности, и является ключевым для появления дискомфорта или боли. Однако выраженность нарушений гемодинамики ниже очага облитерации не всегда пропорциональна степени функциональных проявлений болезни. Так, часть больных перенесших ампутацию нижней конечности по поводу критической ишемии в предшествовавшие операции 6 месяцев не отмечают появление перемежающейся хромоты [3]. С другой стороны, по данным Leiner T. и соавт. гемодинамически значимый стеноз просвета сосуда ($\geq 50\%$ по данным дуплексного ультразвукового сканирования и/или магнитно-резонансной ангиографии) не был обнаружен у 15% больных с перемежающейся хромотой, причем одинаково часто у мужчин и женщин [1]. И, напротив, у почти такого же числа больных (13%) со стенозом $\geq 50\%$ не отмечаются какие либо симптомы хронической ишемии нижних конечностей [4]. В этой связи актуально изучение и других причин хронической ишемии нижней конечности: нарушения микроциркуляции и эндотелиальной функции сосудов, реологии и фибринолитической активности крови, воспаления [5].

Факторы риска

Из числа факторов риска хронической ишемии нижних конечностей, дебютировавшей появление перемежающей хромоты, наиболее важными считаются курение и сахарный диабет [6]. Кроме того, отмечено, что факторами риска являются такие состояния как артериальная гипертония (АГ), гиперлипидемия, высокие уровни С-реактивного белка [6]. «Список» обнаруженных факторов риска в разных исследованиях, проведенных, например, на территории США и включавших лиц среднего возраста, примерно одинаков (табл. 1). Вместе с тем, обращает на себя внимание, что вероятность развития хронической ишемии нижней конечности по данным Фремингемского исследования (38 лет наблюдения) была выше у мужчин (на 70%) [7], тогда как в исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities; 13 лет наблюдения) – у женщин (на 33%) [8]. При этом и в том и в другом исследовании не было обнаружено принципиальных различий в факторах риска у мужчин и женщин [7]. Исключением явился уровень клубочковой фильтрации, низкий уровень которой указывал на риск развития перемежающей хромоты у мужчин, но не у женщин [8].

Клинические проявления

У мужчин боль в нижней конечности, по-всей видимости, является единственным специфическим симптомом поражения артерий, тогда как у женщин появление боли сочетается с чувством зябкости конечности, онемением [9]. Некоторыми исследователями существенных различий в описании мужчинами и женщинами симптоматики, связан-

ной с перемежающей хромотой, не отмечено [10]. Однако известно, что женщины с перемежающей хромотой при детальном расспросе могут предъявлять больше жалоб, чем мужчины, хотя большинство этих жалоб, вероятно, связаны с другими хроническими заболеваниями или депрессией [9].

Известно, что появление лимитирующей боли у женщин с перемежающей хромотой происходит раньше [11, 12] и при прохождении меньшей (на 35–45%) дистанции, чем у мужчин [13, 14]. Кроме того, боль у женщин с перемежающей хромотой чаще, чем у мужчин с этим синдромом, сохраняется даже после прекращения физической нагрузки и вдвое чаще возникает в покое (в 28 и 13% случаев соответственно) [15]. Одна из возможных причин этого – частое сочетание перемежающей хромоты у женщин со стенозом позвоночного канала [15].

Большое внимание в последнее время уделяется бессимптомным случаям хронической ишемии нижней конечности (отсутствие перемежающей хромоты при лодыжечно-плечевом индексе – ЛПИ $\leq 0,90$), которые у женщин отмечаются чаще, чем у мужчин (подробнее см. обзоры [16, 17]). Недооценивать значение бессимптомных случаев болезни не следует: прогноз для жизни у таких женщин столь же неблагоприятен, как и у женщин с перемежающей хромотой и низким ЛПИ [18].

Эпидемиология

В исследованиях, проведенных более двух десятков лет назад, часто отмечалось, что встречаемость перемежающей хромоты в когорте мужчин выше, чем у женщин. Результаты этих наблюдений нашли отражение в американских рекомендациях по лечению пациентов с заболеваниями периферических артерий (2005 г.) [6] и в последующем в аналогичном российском согласительном документе [19]. Подчеркнуто, что «... распространенность заболеваний периферических артерий, симптоматических или бессимптомных, среди мужчин немного выше, чем среди женщин, особенно в молодых возрастных группах» (цитируется по [19]). Однако результаты большинства исследований проведенных в последнее десятилетие свидетельствуют о том, что хроническая ишемия нижней конечности у мужчин и женщин встречается одинаково часто [17], а по некоторым суммированным оценкам – возможно даже чаще у женщин [16].

О распространенности заболеваний артерий нижних конечностей в российской популяции известно немного. Так по данным 35-летней давности перемежающая хромота в г. Москве встречалась у 6,9% мужчин в возрасте 50–55 лет (популяцион-

Таблица 1

Факторы, ассоциированные с развитием хронической ишемии нижней конечности (перемежающей хромоты)

Фактор риска	Фремингемское исследование [7]	Исследование ARIC [8]
Мужской пол	1,7 (1,3–2,1)	0,67 (0,56–0,80)
Возраст	(+)	(+)
Гипертония	(+)	(-)
Сахарный диабет	2,6 (2,0–3,4)	1,9 (1,5–2,3)
Курение	(+)	(+)
Гиперхолестеринемия	(+)	(+)
ИБС в анамнезе	2,7 (2,2–3,4)	2,3 (1,8–2,9)

Примечание. Величина риска представлена в виде отношения шансов и соответствующего 95% доверительного интервала; (+) – учтен как фактор риска, (-) – независимой связи с риском развития перемежающей хромоты не обнаружено.

ная выборка), что было вдвое выше показателя для аналогичной выборки лиц, проживающих в Берлине [20]. По данным отечественного исследования АФИНА (2862 женщины с АГ) наличие атеросклероза артерий нижних конечностей было отмечено у 3,8% больных [21], в исследовании КОНТРОЛЬ (2421 больной со стенокардией напряжения [22]) — у 5,0% женщин и 15,2% мужчин ($p < 0,001$). Повозрастной анализ результатов этих исследований показывает, что признаки атеросклероза артерий нижних конечностей у мужчин регистрировались чаще, чем у женщин, независимо от возраста (рис. 1). Обращает на себя внимание, что частота атеросклероза артерий нижних конечностей у женщин с ИБС не отличалась от таковой у женщин с АГ (из них 28% со стенокардией напряжения). И это притом, что ИБС является известным фактором, ассоциированным с перемежающейся хромотой [7, 8]. Можно предположить, что в российской амбулаторной практике у женщин с ИБС наличие поражения артерий нижних конечностей часто остается не диагностированным. Совсем недавно это предположение было подтверждено в зарубежном исследовании, продемонстрировавшем, что нераспознанным заболеванием артерий нижних конечностей остается у каждой четвертой женщины (23%) с ИБС, что почти вдвое больше, чем в группе мужчин [23].

Среди причин недооценки распространенности хронической ишемии нижней конечности у женщин выделяют следующие [16, 17, 24]:

- смещение результатов вызвано тем, что женщины (особенно пожилого возраста) часто отказываются от участия в исследованиях;
- в исследования часто не включают лиц старческого возраста (> 75 –85 лет), среди которых

большинство — женщины; именно в этой возрастной когорте отмечается самая высокая распространенность заболеваний периферических артерий;

- у женщин чаще, чем у мужчин, диагностируется изолированное атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей, без кардио- и цереброваскулярной патологии, что также может способствовать гиподиагностике заболеваний периферических артерий врачами первичного звена здравоохранения;

- женщины часто игнорируют слабо и умеренно выраженные симптомы хронической ишемии нижней конечности;

- установление наличия хронической ишемии нижней конечности в значительном числе исследований основывалось на учете больных с перемежающейся хромотой, хотя бессимптомные случаи болезни встречаются у большего числа женщин, чем мужчин.

Следует отметить, что величина ЛПИ в покое у женщин ниже, чем у мужчин [25, 26], и по некоторым данным рекомендованный критерий (ЛПИ $> 0,90$) завышает оценку распространенности хронической ишемии нижней конечности у женщин на 37% [27]. Вместе с тем, снижение порогового значения ЛПИ для женщин может быть ошибочным, так как не будет учитывать различия мужчин и женщин в росте. Поправка с учетом этого фактора полностью нивелирует разницу в распространенности хронической ишемии нижней конечности, установленной на основании значений ЛПИ [28].

Обращает на себя внимание тот факт, что систематический анализ диагностической ценности различных методов, применяемых для детекции хронической ишемии нижней конечности, у мужчин и

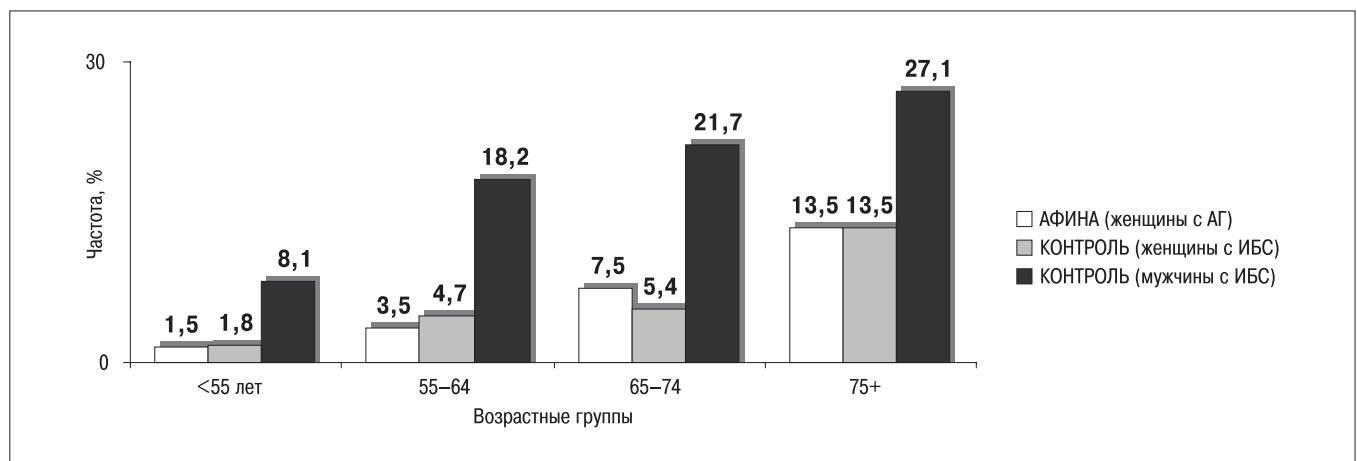


Рисунок 1. Распространенность атеросклероза артерий нижних конечностей среди пациентов, включенных в исследования АФИНА и КОНТРОЛЬ

Примечание. Средний возраст женщин в исследовании АФИНА составил 56 лет, в исследовании КОНТРОЛЬ — 61 год, мужчин — 58 лет.

женщин ранее никем не проводился. Данные отдельных исследований не позволяют с уверенностью судить об универсальности опросников для установления признаков перемежающей хромоты, ЛПИ (зарегистрированного в покое или после нагрузки), ангиографических или ультразвуковых методов диагностики. Отсюда — трудности в интерпретации эпидемиологических данных, недостаточное внимание женщинам, попадающим в поле зрения врачей, и, как результат, относительно редкое их участие в клинических исследованиях. Так, например, в исследованиях эффективности контролируемой лечебной физкультуры (ЛФК) у больных с перемежающей хромотой женщины составили лишь четверть (25%) от числа включенных [29]. Таким образом, повторяется ситуация, неоднократно отмеченная на примере больных с ишемической болезнью сердца — результаты, полученные преимущественно на когорте больных мужского пола распространяются без дополнительного анализа на женщин.

Коррекция факторов риска

В рекомендациях по ведению больных с заболеваниями артерий нижних конечностей большое внимание уделено необходимости коррекции факторов риска. Однако следует подчеркнуть, что практически все рекомендации ориентированы на терапевтическую эффективность коррекции факторов риска. Значение этих мероприятий для первичной профилактики атеросклероза артерий нижних конечностей в широкой клинической практике остается практически не изученным.

Ниже представлены основные рекомендации по коррекции факторов риска:

- **назначение статина** показано всем пациентам с заболеванием периферических артерий; цель — снижение уровня липопротеинов низкой плотности ниже уровня 2,6 ммоль/л (класс доказательств I, уровень — B);

- **антигипертензивная терапия** должна проводиться всем больным с заболеванием периферических артерий и АГ; цель — снижение АД ниже уровня 140/90 мм рт. ст. у больных без сахарного диабета и < 130/90 мм рт. ст. у больных сахарным диабетом или хроническим заболеванием почек (класс доказательств I, уровень — A);

- **антитромбоцитарная терапия** показана всем больным с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей (класс доказательств I, уровень — A); препаратом выбора является аспирин (в дозе от 75 до 325 мг/сут; класс доказательств I, уровень — A), альтернатива — клопидогрель (75 мг/сут; класс доказательств I, уровень — B).

Необходимо уточнить, что указанные выше средства назначают и мужчинам и женщинам с перемежающей хромотой с целью снижения риска инфаркта миокарда, инсульта или смерти от сердечно-сосудистых причин, а также хронической сердечной недостаточности (антигипертензивные средства). Кроме того, статины снижают риск коронарных событий даже при отсутствии в анамнезе ИБС [30], останавливают прогрессирование атеросклероза артерий нижних конечностей [31] и возможно, как результат, снижают риск появления перемежающей хромоты у больных высокого риска [32, 33]. Вместе с этим, статины и антиагреганты могут способствовать дополнительному увеличению дистанции безболевой ходьбы и максимально проходимой дистанции, преимущественно через 6 месяцев от начала терапии [34, 35]. На фоне применения ингибиторов АПФ и β -адреноблокаторов аналогичный эффект достичь невозможно; препараты указанных классов следует считать как минимум нейтральными по влиянию на выраженность хронической ишемии артерий нижних конечностей [36, 37]. Особо следует отметить, что β -адреноблокаторы не имеют специфических противопоказаний для больных с заболеваниями периферических артерий (класс доказательств I, уровень — A) [6].

Гиподиагностика хронической ишемии нижних конечностей у женщин, о которой говорилось выше, может быть причиной недостаточно агрессивной коррекции факторов риска атеросклероза артерий нижних конечностей. Так, например, известно, что больные с изолированной хронической ишемией нижних конечностей (среди которых больше женщин) реже, чем больные с системными проявлениями атеросклероза получают статины и антиагреганты [24, 38]. В российском исследовании АФИНА, проведенном нами ранее, подобной закономерности отмечено не было. В группе женщин с известным заболеванием артерий нижних конечностей, но без стенокардии в анамнезе, антиагреганты получали 42% больных, в группе со стенокардией в анамнезе — 54% ($p = 0,223$); статины получали соответственно 23 и 32% женщин ($p = 0,309$). Однако следует учесть небольшой объем группы ($n = 108$) и соответственно недостаточная мощность статистического критерия для выявления различий приведенных числовых данных. Обращает на себя внимание недостаточно высокая частота применения российскими женщинами антиагрегантов и статинов. В такой ситуации рассчитывать на существенное улучшение прогноза для значительного числа (50–70%) женщин с атеросклерозом артерий нижних конечностей — не

приходится. Следует еще раз подчеркнуть, что антитромбоцитарная терапия (аспирином или клопидогрелем) и назначение статина является обязательным компонентом терапии больных с атеросклеротическим заболеванием артерий нижних конечностей вне зависимости от наличия или отсутствия ИБС [6, 19].

При сравнении терапии, проводимой у больных с хронической ишемией нижних конечностей (как сопряженной с появлением боли, так и без нее), отмечено, что мужчины, чаще женщин получают антиагреганты, липидснижающие препараты, β-адреноблокаторы и ингибиторы АПФ [39]. Мужчинам вдвое чаще проводят и хирургическую коррекцию окклюзии артерий нижних конечностей [40]. И это притом, что результаты хирургического лечения женщин могут быть хуже [41]. В целом, недостаточная коррекция факторов риска может способствовать прогрессированию атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей. Как результат возможна трансформация субкомпенсированных форм ишемии нижних конечностей в декомпенсированные (появление боли в покое, развитие критической ишемии нижних конечностей). Однако в клинических исследованиях эти предположения были подтверждены только на примере больных высокого риска (с ИБС, перенесшие инфаркт миокарда) [31–33]. Эффективность коррекции факторов риска у пациентов с бессимптомными случаями ишемии нижних конечностей остается не изученной.

Во всех рекомендациях особо подчеркивается, что врачам необходимо разъяснять больным важность избавления от привычки курения. Однако следует учесть, что эффективность наставлений о вреде курения невысока — после однократной беседы с врачом лишь около 2–3% людей бросают и не возобновляют привычку курить в течение 1 года, что соответствует одному случаю избавления от этой вредной привычки после подробных разъяснений, данных 40 больным [42]. Настойчивость врача (повторные наставления) способствует избавлению от привычки курения еще 1–3% пациентов [42]. Большого эффекта удается достичь при применении заменителей никотина и бупропиона (класс доказательств I, уровень — B) [6]. Однако следует учесть, что эффективность всех перечисленных выше мер, направленных на избавление от привычки курения, у женщин ниже, а достигаемый эффект — часто непродолжителен [43–46]. Отказ от привычки курения у женщин чаще происходит на фоне их приверженности физическим тренировкам [47]. Комплексный эф-

фект ЛФК у больных с заболеванием артерий нижних конечностей представляется особенно актуальным. Тем более что избавление от привычки курения само по себе не увеличивает толерантность к нагрузке больных с перемежающей хромотой [48], тогда как положительный эффект регулярных физических тренировок практически не вызывает сомнений.

Лечение

Лечебная физкультура

Дозированная физическая нагрузка (ходьба) — краеугольный камень в терапии больных с перемежающей хромотой. Эффективность ЛФК была проанализирована в нескольких последовательно выполненных мета-анализах. В последнем из них объединение результатов 14 исследований продемонстрировало, что в сравнении с обычной терапией или плацебо ЛФК приводит к увеличению максимального времени ходьбы на 5 мин, безболевого расстояния ходьбы — на 82 метра, максимально проходимой дистанции — на 113 метров [49]. В другом мета-анализе было определено, что ЛФК под контролем специалиста (физиотерапевта, медсестры или инструктора ЛФК) более эффективна, чем произвольные занятия физкультурой [50]. Однако сочетание произвольных занятий физкультурой с контролируемыми по данным мета-анализа 19 исследований почти также эффективно, как и строго контролируемые физические нагрузки [51]. Учитывая, что приверженность к программам ЛФК, ориентированным на проведение занятий в домашних условиях, выше, чем к программам контролируемой ЛФК [52], в рутинной практике комбинирование домашних и контролируемых занятий физкультурой имеет, по всей видимости, больше преимуществ. Эффективность врачебных предписаний, объединенных логикой выражения «иди домой и гуляй», существенно ниже контролируемой ЛФК, хотя при отсутствии условий для проведения ЛФК врачебные советы также имеют практическое значение [53].

Терапевтическая программа ЛФК при перемежающей хромоте включает следующие элементы (адаптировано из [6, 19]):

1. До проведения ЛФК необходимо:

- подтвердить диагноз при помощи ЛПИ или других объективных методов;
- подтвердить, что хромота — основной симптом, ограничивающий физические нагрузки;
- взвесить риски/преимущества других лечебных подходов, включая медикаментозную терапию, чрескожные и хирургические вмешательства;

- начать коррекцию факторов риска (АГ, гиперлипидемии, гипергликемии), способствующих прогрессированию системного атеросклероза;

- провести нагрузочный тредмил-тест.

II. Рекомендации по ЛФК для пациентов с перемежающейся хромотой:

1. Виды упражнений:

- ходьба на бегущей дорожке (тредмил) – вероятно, самое эффективное упражнение;

- упражнения с отягощением – показали свою эффективность при других сердечно-сосудистых заболеваниях; их применение, при переносимости, возможно в качестве дополнения (но не замещения) к ходьбе.

2. Интенсивность:

- первоначальная нагрузка на тредмиле устанавливается на скорости и уровне, которые вызывают симптом перемежающейся хромоты за период от 3 до 5 мин;

- пациенты продолжают упражнение при такой нагрузке до возникновения симптома перемежающейся хромоты умеренной интенсивности, а затем делают короткий перерыв, стоя или сидя, до тех пор, пока боль не исчезнет.

3. Продолжительность:

- алгоритм «упражнение-отдых-упражнение» должен повторяться в течение всего времени выполнения упражнения;

- первоначальная продолжительность ходьбы (в режиме «упражнение-отдых-упражнение») должна составить 35 мин и увеличиваться на 5 мин за каждый сеанс (до 50 мин).

4. Частота:

- упражнения на тредмиле необходимо проводить 3–5 раз в неделю, минимум 12 недель.

III. Важность выполнения ЛФК под наблюдением специалиста:

- с увеличением толерантности к нагрузке необходимо постепенное увеличение ее интенсивности путем изменения скорости ходьбы и/или уровня на тредмиле, так чтобы во время упражнения всегда достигать появления боли (перемежающейся хромоты);

- с усилением нагрузки возможно возникновение симптомов и/или признаков заболеваний сердца (аритмии, стенокардии, депрессии сегмента ST); их появление требует вмешательства врача.

В тексте существующих рекомендаций нет никаких указаний на особенности проведения ЛФК с учетом пола больного перемежающейся хромотой. Однако данные большого числа исследований показывают, что дистанция на тредмиле с момента возникновения боли до прекращения ходьбы у женщин

существенно меньше, чем у мужчин (рис. 2). Схожий результат был получен и при оценке повседневной двигательной активности женщин с перемежающейся хромотой [12]. Вероятно, для женщин лимитирующее значение боли более существенно, чем для мужчин. Важно и то, что у женщин с перемежающейся хромотой во время ходьбы уровень кислорода в икроножных мышцах падает вдвое быстрее, а восстановление его содержания требует почти вдвое большего времени, чем у мужчин [14]. Именно эти различия в интенсивности обмена кислорода и определяют связанные с полом различия в максимально проходимой дистанции, которая у женщин с перемежающейся хромотой на 45% ниже, чем у мужчин [14].

Имеет ли значение, отмеченное выше, в контексте эффективности программ реабилитации у женщин – не известно. Лишь в одном когортном проспективном исследовании было отмечено, что эффективность контролируемой ЛФК у мужчин и женщин с перемежающейся хромотой была одинаковой [54]. Однако следует учесть, что толерантность к физическим нагрузкам, связанным с ходьбой, у женщин с заболеванием артерий нижних конечностей существенно ниже, чем у женщин этого же возраста, но без патологии артерий. У мужчин физическая активность страдает в меньшей степени [11]. Следовательно, при проведении программы

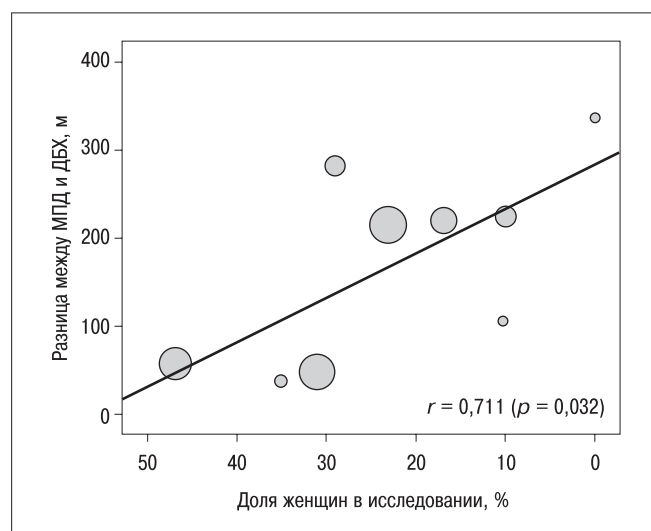


Рисунок 2. Боль как фактор, лимитирующий физическую нагрузку у женщин с перемежающейся хромотой

Примечание. Рассчитано на основании результатов исследований, в которых изучалась эффективность контролируемой ЛФК (мета-анализ [29]). Коэффициент корреляции вычислялся по Спирмену (SPSS 15.0). Диаметр окружности метки (о) соответствует объему выборки (n от 14 до 149 человек). МПД – исходная максимально проходимая дистанция, ДБХ – исходная дистанция безболевого ходьбы.

ЛФК мы сможем добиться практически полного восстановления физической активности у мужчин и лишь только приблизимся к желаемому результату у женщин. Не исключено, что дополнительный результат может быть достигнут при внедрении пол-ориентированных программ ЛФК. Известно, например, что подобные программы реабилитации больных ИБС более эффективны, чем традиционные протоколы их ведения [55]. В 2012 г. ожидается завершение первого исследования, специально спланированного для оценки эффективности контролируемой ЛФК у женщин [56], хотя уже сейчас предварительные выводы могли быть сделаны в рамках мета-анализа проведенных исследований.

При планировании лечения женщин с перемежающейся хромотой важно учитывать, что их приверженность к программам ЛФК (показано на примере больных с ИБС) может быть относительно низкой (так же как и к диетическим рекомендациям), тогда как к средствам медикаментозного лечения — высокой [57]. Не смотря на это, при разговоре с больным врачом следует особо подчеркивать, что регулярные и дозированные (лучше контролируемые или комбинированные) физические нагрузки (ходьба) дают комплексный эффект, способствуя избавлению от привычки курения [47] и существенному снижению массы жировой ткани [53], параллельно «тренируя» сердечную функцию [58].

Медикаментозное лечение

В существующих рекомендациях по лечению больных с заболеванием артерий нижних конечностей основной акцент сделан на применении двух препаратов — цилостазола и пентоксифиллина [6, 19]. Результаты применения цилостазола у больных с перемежающейся хромотой суммированы в последнем из опубликованных мета-анализов [59]. R.L. Pande и соавт. (2010) объединив результаты 9 рандомизированных контролируемых исследований (1258 больных) подытожили: применение препарата в дозе 200 мг/сут в течение в среднем 20 недель позволяет достичь увеличения максимально проходимой на тредмиле дистанции на 51% (+24% в группе плацебо) или на 42 м по сравнению с плацебо. Этот эффект не зависит от пола, возраста, статуса курения, длительности анамнеза заболевания, наличия диабета, гипертонии, перенесенного инфаркта миокарда и использования β-адреноблокаторов [59].

Пентоксифиллин (Трентал) — первый препарат, рекомендованный для терапии больных с перемежающейся хромотой. Результаты первого плацебо-контролируемого исследования эффективности пен-

токсифиллина у больных этой категории были представлены еще в 1976 г. [60]. Анализ литературы показал, что за последние 35 лет опубликованы результаты более четырех десятков исследований, в которых изучалась эффективность пентоксифиллина в сравнении с плацебо и/или другим препаратом у больных с перемежающейся хромотой. Суммирование результатов части из этих исследований было выполнено в 9 мета-анализах. Однако результаты как отдельных исследований, так и мета-анализов отличаются крайним разнообразием выводов: от отрицательных («пентоксифиллин не эффективен в терапии больных с перемежающейся хромотой») [61], осторожных («пентоксифиллин эффективен, но его эффективность требует дальнейшего подтверждения») [34, 62–64], до положительных («пентоксифиллин эффективен») [35, 48, 65, 66]. Существенно различались и количественные оценки произведенного препаратом эффекта. По данным мета-анализа М. Rossner и соавт. (14 исследований; 1987 г.) число больных, у которых в ходе лечения было отмечено увеличение максимально проходимой дистанции не менее чем вдвое, в группе пентоксифиллина было в 4 раза больше, чем в группе плацебо. Полученный эффект не зависел от наличия сахарного диабета, АГ, привычки курения, длительности заболевания артерий нижних конечностей [65]. Позднее (1990 г.) К. Radack и соавт. затруднились дать суммарную оценку эффекта пентоксифиллина, указав на существенный разброс в данных опубликованных исследований [62]. Н. Letzel и соавт. (1992 г.) отметили, что пентоксифиллин увеличивает максимально проходимую дистанцию на 57% по сравнению с исходным уровнем [63]. По данным мета-анализа S.C. Hood и соавт. (11 исследований; 1996 г.) применение пентоксифиллина увеличивало дистанцию безболевого ходьбы на 29 м (37 м при применении стандартной дозировки — 1200 мг/сут), максимально проходимой дистанции — на 48 м (49 м при применении 1200 мг/сут) по сравнению с плацебо [64]. Анализ причин гетерогенности суммарной оценки эффективности лечения показал, что однородный результат был получен в исследованиях, в которых включали больных с перемежающейся хромотой, соответствующей II стадии болезни по Фонтейну и с исходной дистанцией безболевого ходьбы в диапазоне от 50 до 200 м [64]. В мета-анализе В. Girolami и соавт., опубликованном тремя годами позже, было показано, что пентоксифиллин увеличивает дистанцию безболевого ходьбы на 21 м (данные 6 исследований), максимально проходимой дистанции — на 48 м (данные 7 исследований) [48]. В последнем из опубликованных ме-

та-анализов А.Н. Momsen и соавт. (6 исследований, в которых изучение эффективности пентоксифиллина было первичной целью; 2009 г.) показали, что пентоксифиллин приводит к увеличению максимально проходимой дистанции на 59 м [35]. Данные единственного мета-анализа, по итогам которого было дано отрицательно заключение по эффективности пентоксифиллина у больных с перемежающейся хромотой, были представлены в виде тезиса; оценка суммарного эффекта авторами указана не была [61].

Ни в одном мета-анализе, как впрочем, и ни в одном клиническом исследовании не анализировались результаты терапии пентоксифиллином отдельно у мужчин и женщин. Надо сказать, что в исследованиях с пентоксифиллином так же, как и в исследованиях с контролируемой ЛФК (см. выше), женщин включали относительно редко: по данным мета-анализа S.C. Hood и соавт. доля женщин во всех исследованиях составила всего 23% [64]. Вместе с тем, регрессионный анализ данных, учтенных в этом мета-анализе, позволяет сделать несколько важных предположений. Во-первых, чем больше женщин участвовало в исследовании, тем менее значительным был эффект плацебо (рис. 3). Во-вторых, чем больше женщин участвовало в исследовании, тем большего эффекта удавалось достичь на фоне применения пентоксифиллина (рис. 4).

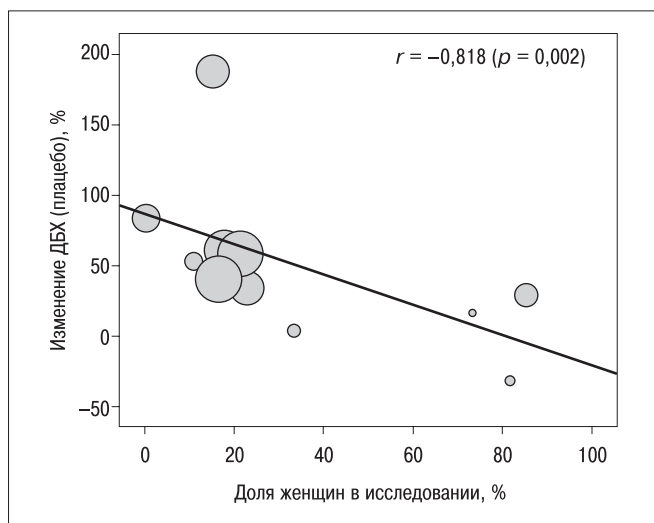


Рисунок 3. Корреляция изменения дистанции безболевого ходьбы на фоне применения плацебо с соотношением мужчин и женщин в исследовании

Примечание. По оси ординат отмечена величина изменения дистанции безболевого ходьбы (ДБХ) на фоне применения плацебо. Здесь и на рис. 4 и 5: учтены данные 11 исследований (подробнее см. [64]); коэффициент корреляции (r) рассчитан по Спирмену. Размер окружности метки, соответствующей каждому исследованию, указывает на объем выборки (n от 15 до 159 больных).

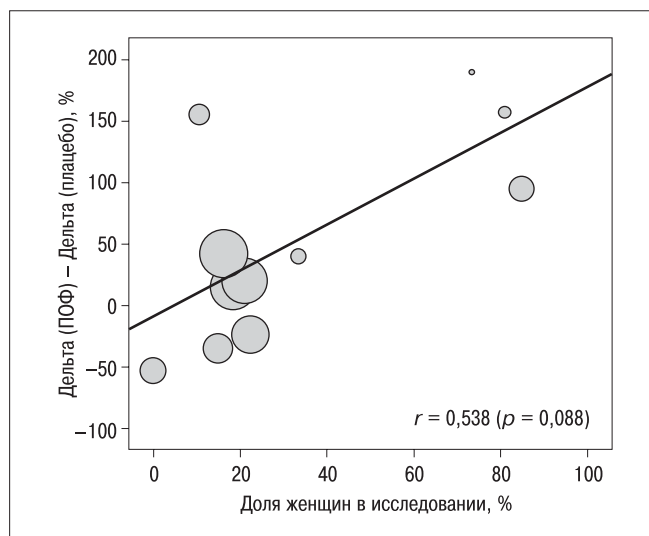


Рисунок 4. Величина эффекта, связанная с назначением пентоксифиллина, в зависимости от доли женщин, принявших участие в исследовании

Примечание. По оси ординат отмечена разница между изменением дистанции безболевого ходьбы (в %) на фоне применения пентоксифиллина (ПОФ) и плацебо.

И, наконец, эффект пентоксифиллина был практически нулевым в тех случаях, когда существенное увеличение дистанции безболевого ходьбы происходило на фоне применения плацебо (рис. 5).

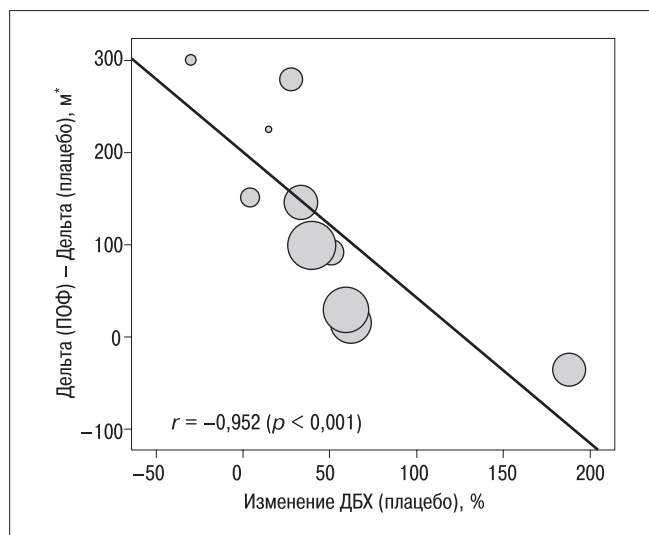


Рисунок 5. Увеличение дистанции безболевого ходьбы на фоне применения пентоксифиллина в зависимости от естественной динамики заболевания (в группе с плацебо)

Примечание. По оси ординат отмечена разница между изменением дистанции безболевого ходьбы (в метрах) на фоне применения пентоксифиллина (ПОФ) и плацебо. Величина различий скорректирована с учетом доли женщин в исследовании, дозы пентоксифиллина и длительности исследования; коррекция выполнена с помощью линейного регрессионного анализа.

И, наоборот, при минимальных изменениях этого показателя или более того, при отрицательной его динамике, эффект пентоксифиллина был максимален. Таким образом, можно заключить, что эффективность пентоксифиллина у женщин может быть более существенной, чем у мужчин. Во многом, это может быть связано с тем, что у мужчин с перемежающейся хромотой толерантность к физическим нагрузкам достаточно быстро восстанавливается даже на фоне применения плацебо (при полном отсутствии терапии или на фоне терапии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний). У женщин, судя по результатам исследований, учтенных в мета-анализе S.C. Hood и соавт. [64], спонтанное (на фоне плацебо) увеличение дистанции ходьбы практически не происходит.

Следует отметить, что значительное число исследований (22 из 32 с плацебо, 69%), в которых изучалась эффективность пентоксифиллина, были проведены более 10 лет назад, в период, когда рекомендации о необходимости ЛФК еще не были широко распространены. Как результат, только в единичных и при этом небольших исследованиях изучалась эффективность назначения пентоксифиллина «поверх» одного из наиболее эффективных методов лечения больных с перемежающейся хромотой – ЛФК. Анализ литературы показывает, что на сегодняшний день результаты фармакотерапии, проводимой у больных, проходящих программу реабилитации с ЛФК, наиболее изучены именно на примере пентоксифиллина. В частности, до 2009 г. были опубликованы результаты 7 подобных исследований с пентоксифиллином, из них в 5 препарат применяли в максимальной суточной дозе и более (1200–1600 мг/сут) продолжительностью не менее 12 недель с оценкой толерантности к физической нагрузке при проведении тредмил-теста [67–73]. Во всех этих исследованиях было установлено, что назначение пентоксифиллина приводит к статистически и клинически значимому повышению дистанции безболевой ходьбы и максимально проходимой дистанции (по данным E. Ernst и соавт. только в первые 8 недель [68]). Наибольший эффект был зафиксирован в исследованиях, в которых препарат применяли в дозе, превышавшей максимальную суточную (1600 мг/сут – по 400 мг 4 раза в сутки). Положительный результат был отмечен как в общей группе больных перемежающейся хромотой [71], так и в группе относительно «сохраненных» пациентов (исходная дистанция безболевой ходьбы > 400 м) – +38% к эффекту плацебо через 24 недели [72], а также в группе наиболее тяжелых пациентов (< 200 м, соответственно) – +30 и

38% к эффекту плацебо через 20 и 40 недель соответственно [70]. Учитывая результаты мета-анализов, описанных выше, можно с уверенностью сказать, что применение пентоксифиллина в виде монотерапии у больных с перемежающейся хромотой позволяет достичь того же результата, что и его применение при проведении ЛФК.

Экспертные рекомендации о применении пентоксифиллина

Российские эксперты, основываясь на мнении американских специалистов (АСС/АНА, 2005 г.) [6], в согласительном документе закрепили за пентоксифиллином (в дозе 400 мг 3 раза в сутки) позицию препарата второй линии, указав на необходимость его применения при неэффективности или невозможности применения (хроническая сердечная недостаточность) цилостазола [19]. Вместе с тем, в указанных рекомендациях необходимость назначения цилостазола мотивирована данными об увеличении на фоне его применения максимальной дистанции ходьбы на 40–60% через 12–24 недель, тогда как на фоне применения пентоксифиллина – на 43–48 м (в [19]) или 20–25% (в [6]). Однако, как было отмечено выше, наиболее полный мета-анализ плацебоконтролируемых исследований с цилостазолом показал, что этот препарат увеличивает максимальную дистанцию ходьбы также как и пентоксифиллин, в среднем на 42 м [59]. Более того, сомнение вызывает величина относительного эффекта пентоксифиллина, приведенная в американских рекомендациях со ссылкой только на одно исследование [74]. По данным мета-анализа S.C. Hood и соавт. медиана изменения одной только дистанции безболевой ходьбы на фоне применения пентоксифиллина составила 82%, разницы по сравнению с величиной «успеха» в группе плацебо – 41% (получено на основании собственного анализа результатов исследований, представленных в мета-анализе) [64]. В исследованиях с цилостазолом разница в достигнутой максимальной дистанции ходьбы по сравнению с плацебо была несколько больше (+51%) [59]. Но здесь следует принять во внимание, что в этих исследованиях в группе плацебо увеличение этого параметра составило 24% [59], тогда как в исследованиях с пентоксифиллином (медиана) 40% [64]. Учитывая, что именно априорная вероятность улучшения во многом предопределяет результативность медикаментозного лечения (см. рис. 5), можно заключить, что эффективность цилостазола и пентоксифиллина может быть практически одинаковой. В одном прямом сравнительном исследовании ци-

лостазол существенно превосходил пентоксифиллин в эффективности (достигнутой безболевогой и максимальной дистанции ходьбы) [74]. Однако в последующем эта же группа исследователей дважды [75, 76], а также независимо от них Т.М. Lee и соавт. [77], не выявили различий в эффективности указанных препаратов. Более того, ранее при проведении перекрестного исследования D.L. Dawson и соавт. показали, что прекращение терапии цилостазолом (после 24 недель лечения) уже через 6 недель приводит к существенному снижению дистанции ходьбы, тогда как после отмены пентоксифиллина достигнутый эффект практически не изменился [75]. Этот факт важен с той точки зрения, что эффект пентоксифиллина может быть более длительным, а, следовательно, этот препарат имеет очевидные преимущества у больных с низкой комплаентностью.

Место пентоксифиллина в терапии больных перемежающейся хромотой было определено экспертами и некоторыми другими научными обществами. Так, в 2004 (и позднее, в 2008 г.) в заключении Американской коллегии пульмонологов по антитромботической и тромболитической терапии было отмечено, что пентоксифиллин может быть рекомендован для терапии большинства больных перемежающейся хромотой (уровень рекомендаций 1B) [78, 79]. В 2005 г. эксперты канадского общества специалистов по кардиоваскулярной медицине (Canadian Cardiovascular Society) приняли прямо противоположную позицию: «применять пентоксифиллин [у больных с заболеваниями артерий периферических артерий] не рекомендуется» [80]. Интересно, что это заключение экспертов основывалось на результатах мета-анализа В. Girolami и соавт. [48]. В частности, в тексте рекомендаций было отмечено, что в мета-анализе не был получен статистически значимый результат влияния пентоксифиллина на дистанцию ходьбы у больных с перемежающейся хромотой [80]. Однако, этот вывод экспертов был в действительности ошибочным, так как в указанном мета-анализе результат применения пентоксифиллина имел статистическое подтверждение – повышение максимальной дистанции ходьбы на фоне применения пентоксифиллина составило в среднем 44 м (95% ДИ 14–74) [48]. Схожей позиции придерживались и специалисты шотландского общества SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network), опять же ссылаясь на исследование В. Girolami и соавт. и отсутствие статистически значимого результата [81]. Сдержанной можно назвать позицию экспертов TASC (Inter-Society Consensus for the Management

of Peripheral Arterial Disease, 2007 г.) [82], хотя итоговый вывод соответствовал таковому в рекомендациях АСС/АНА от 2005 г. (класс доказательств IIb, уровень – А) [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Атеросклеротическая природа развития перемежающейся хромоты у мужчин и женщин не вызывает сомнений, хотя механизмы развития хронической ишемии нижних конечностей у больных разного пола изучены недостаточно. Неопределенными остаются данные об эпидемиологии заболеваний артерий нижних конечностей у мужчин и женщин. Отдельные российские исследования позволяют говорить о гиподиагностике этих заболеваний в когорте женщин с АГ и ИБС. Одним из результатов этого может быть недостаточно активное медикаментозное лечение женщин как с перемежающейся хромотой, так и с бессимптомными случаями заболевания, направленное на коррекцию факторов риска (АГ, гиперлипидемии, гипергликемии, курения). Анализ данных литературы с применением мета-регрессионного подхода показывает, что эффективность специфического лечения женщин с применением пентоксифиллина вероятно выше, чем у мужчин, для которых характерна высокая вероятность спонтанного (на фоне применения плацебо) восстановления толерантности к физической нагрузке. Высокая эффективность медикаментозного лечения женщин с перемежающейся хромотой определяется их большей приверженностью к лечению именно с применением лекарственных средств, но не физических нагрузок и диеты. Обращает на себя внимание большее лимитирующее значение боли для женщин, чем для мужчин. Это обстоятельство может препятствовать достижению необходимого максимального уровня нагрузки при проведении ЛФК – основного метода лечения больных с заболеваниями артерий нижних конечностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Leiner T., Kessels A.G., Nelemans P.J., et al. Peripheral arterial disease: comparison of color duplex US and contrast-enhanced MR angiography for diagnosis. *Radiology*. 2005;235(2):699–708.
2. Bragadeesh T., Sari I., Pascotto M., et al. Detection of peripheral vascular stenosis by assessing skeletal muscle flow reserve. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(5):780–5.
3. Dormandy J., Belcher G., Broos P., et al. Prospective study of 713 below-knee amputations for ischaemia and the effect of a prostacyclin analogue on healing. *Hawaii Study Group. Br. J. Surg.* 1994; 81(1): 33–37.

4. Keeling A.N., Naughton P.A., Khalidi K., et al. Should incidental asymptomatic angiographic stenoses and occlusions be treated in patients with peripheral arterial disease? *J Vasc Interv Radiol.* 2009;20(9):1133–40.
5. Stewart K.J., Hiatt W.R., Regensteiner J.G., Hirsch A.T. Exercise training for claudication. *N Engl J Med.* 2002; 347(24):1941–51.
6. Hirsch A.T., Haskal Z.J., Hertzner N.R. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic). *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47(6): 1239–312.
7. Murabito J.M., D'Agostino R.B., Silbershatz H., Wilson W.F. Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1997; 96(1): 44–9.
8. Wattanakit K., Folsom A.R., Selvin E., et al. Kidney function and risk of peripheral arterial disease: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(2):629–36.
9. Hale W.E., Marks R.G., May F.E., et al. Epidemiology of intermittent claudication: evaluation of risk factors. *Age Ageing.* 1988; 17(1): 57–60.
10. Tomczyk S., Treat-Jacobson D. Claudication symptom experience in men and women: Is there a difference? *J Vasc Nurs.* 2009; 27(4): 92–7.
11. Collins T.C., Suarez-Almazor M., Bush R.L., Petersen N.J. Gender and peripheral arterial disease. *J Am Board Fam Med.* 2006; 19(2): 132–40.
12. Gardner A.W., Parker D.E., Montgomery P.S., et al. Gender differences in daily ambulatory activity patterns in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg.* 2010; 52(5): 1204–10.
13. Gardner A.W. Sex differences in claudication pain in subjects with peripheral arterial disease. *Med Sci Sports Exerc.* 2002; 34(11): 1695–8.
14. Gardner A.W., Parker D.E., Montgomery P.S., et al. Sex differences in calf muscle hemoglobin oxygen saturation in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg.* 2009; 50(1): 77–82.
15. McDermott M.M., Greenland P., Liu K., et al. Sex differences in peripheral arterial disease: leg symptoms and physical functioning. *J Am Geriatr Soc.* 2003; 51(2): 222–8.
16. Vavra A.K., Kibbe M.R. Women and peripheral arterial disease. *Womens Health (Lond Engl).* 2009;5(6):669–83.
17. Higgins J.P., Higgins J.A. Epidemiology of peripheral arterial disease in women. *J Epidemiol.* 2003;13(1):1–14.
18. Vogt M.T., Cauley J.A., Newman A.B., et al. Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *JAMA.* 1993;270(4):465–9.
19. Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией (Российский согласительный документ). Ч. 1. Периферические артерии. М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2010. – 176 с.
20. Bothig S., Metelitsa V.I., Barth W., et al. Prevalence of ischaemic heart disease, arterial hypertension and intermittent claudication, and distribution of risk factors among middle-aged men in Moscow and Berlin. *Cor Vasa.* 1976; 18(2): 104–18.
21. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Артериальная гипертония у женщин в условиях поликлинической практики. Результаты эпидемиологического исследования АФИНА. *Проблемы женского здоровья.* 2009;4(1):5–17.
22. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Антиангинальная эффективность и переносимость ивабрадина в терапии пациентов со стабильной стенокардией: результаты исследования КОНТОЛЬ. *Кардиология.* 2010;(11):65–75.
23. Moussa I.D., Jaff M.R., Mehran R., et al. Prevalence and prediction of previously unrecognized peripheral arterial disease in patients with coronary artery disease: the Peripheral Arterial Disease in Interventional Patients Study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009;73(6):719–24.
24. Cheanvechai V., Harthun N.L., Graham L.M., et al. Incidence of peripheral vascular disease in women: is it different from that in men? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127(2):314–7.
25. Fowkes F.G., Housley E., Cawood E.H., et al. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol.* 1991;20:384–92.
26. Hiatt W.R., Hoag S., Hamman R.F. Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease. The San Luis Valley Diabetes Study. *Circulation.* 1995;91:1472–9.
27. Aboyans V., Criqui M.H., McClelland R.L., et al.: Intrinsic contribution of gender and ethnicity to normal ankle-brachial index values: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Vasc Surg.* 2007;45(2):319–27.
28. Zheng Z.J., Rosamond W.D., Chambless L.E., et al. Lower extremity arterial disease assessed by ankle-brachial index in a middle-aged population of African– Americans and whites: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Prev Med.* 2005;29(5 Suppl. 1):42–9.
29. Wind J., Koelemay M.J. Exercise therapy and the additional effect of supervision on exercise therapy in patients with intermittent claudication. Systematic review of randomised controlled trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;34(1):1–9.
30. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360:7–22.
31. Blankenhorn D.H., Azen S.P., Crawford D.W., et al. Effects of colestipol-niacin therapy on human femoral atherosclerosis. *Circulation.* 1991;83:438–47.
32. Buchwald H., Varco R.L., Matts J.P., et al. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia: report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *N Engl J Med.* 1990; 323: 946–55.

33. Pedersen T.R., Kjekshus J., Pyorala K., et al. Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Am J Cardiol.* 1998; 81: 333–5.
34. Moher D., Pham B., Aulsejo M., et al. Pharmacological management of intermittent claudication: a meta-analysis of randomised trials. *Drugs.* 2000;59(5):1057–70.
35. Momsen A.H., Jensen M.B., Norager C.B., et al. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009; 38(4): 463–74.
36. Paravastu S.C., Mendonca D., Da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (4):CD005508.
37. Shahin Y., Mazari F., Chetter I. Do angiotensin converting enzyme inhibitors improve walking distance in patients with symptomatic lower limb arterial disease? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Surg.* 2010. Доступно на: <http://www.sciencedirect.com>.
38. Zeymer U., Parhofer K.G., Pittrow D., et al. Risk factor profile, management and prognosis of patients with peripheral arterial disease with or without coronary artery disease: results of the prospective German REACH registry cohort. *Clin Res Cardiol.* 2009;98(4):249–56.
39. Sigvant B., Wiberg-Hedman K., Bergqvist D., et al. Risk factor profiles and use of cardiovascular drug prevention in women and men with peripheral arterial disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009;16(1):39–46.
40. Feinglass J., McDermott M.M., Foroohar M., Pearce W.H. Gender differences in interventional management of peripheral vascular disease: evidence from a blood flow laboratory population. *Ann Vasc Surg.* 1994;8(4):343–9.
41. AhChong A.K., Chiu K.M., Wong M., Yip A.W. The influence of gender difference on the outcomes of infrainguinal bypass for critical limb ischaemia in Chinese patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2002;23(2):134–9.
42. Stead L.F., Bergson G., Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2):CD000165.
43. Cepeda-Benito A., Reynoso J.T., Erath S. Meta-analysis of the efficacy of nicotine replacement therapy for smoking cessation: differences between men and women. *J Consult Clin Psychol.* 2004; 72(4):712–22.
44. Scharf D., Shiffman S. Are there gender differences in smoking cessation, with and without bupropion? Pooled- and meta-analyses of clinical trials of Bupropion SR. *Addiction.* 2004; 99(11):1462–9.
45. Green J.P., Lynn S.J., Montgomery G.H. Gender-related differences in hypnosis-based treatments for smoking: a follow-up meta-analysis. *Am J Clin Hypn.* 2008;50(3):259–71.
46. Bauld L., Bell K., McCullough L., et al. The effectiveness of NHS smoking cessation services: a systematic review. *J Public Health (Oxf).* 2010;32(1):71–82.
47. Marcus B.H., Albrecht A.E., King T.K., et al. The efficacy of exercise as an aid for smoking cessation in women: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 1999; 159(11): 1229–34.
48. Girolami B., Bernardi E., Prins M.H., et al. Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline, or nafronyl: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 1999; 159(4):337–45.
49. Watson L., Ellis B., Leng G.C. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(4):CD000990.
50. Bendermacher B.L., Willigendael E.M., Teijink J.A., Prins M.H. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD005263.
51. Gardner A.W., Poehlman E.T. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. A meta-analysis. *JAMA.* 1995;274(12):975–80.
52. Ashworth N.L., Chad K.E., Harrison E.L., et al. Home versus center based physical activity programs in older adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(1):CD004017.
53. Nicolai S.P., Kruidenier L.M., Leffers P., et al. Supervised exercise versus non-supervised exercise for reducing weight in obese adults. *J Sports Med Phys Fitness.* 2009; 49(1): 85–90.
54. Serracino-Inglott F., Owen G., Carter A., et al. All patients benefit equally from a supervised exercise program for claudication. *Vasc Endovascular Surg.* 2007;41(3):212–6.
55. Beckie T.M., Beckstead J.W. Predicting cardiac rehabilitation attendance in a gender-tailored randomized clinical trial. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2010;30(3):147–56.
56. Exercise for women with peripheral arterial disease. Study NCT01241747 (First Received: November 15, 2010). Доступно на: <http://clinicaltrials.gov>.
57. Gallagher R., McKinley S., Dracup K. Predictors of women's attendance at cardiac rehabilitation programs. *Prog Cardiovasc Nurs.* 2003;18(3):121–6.
58. Hodges L.D., Sandercock G.R., Das S.K., Brodie D.A. Randomized controlled trial of supervised exercise to evaluate changes in cardiac function in patients with peripheral atherosclerotic disease. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2008; 28(1): 32–7.
59. Pande R.L., Hiatt W.R., Zhang P., et al. A pooled analysis of the durability and predictors of treatment response of cilostazol in patients with intermittent claudication. *Vasc Med.* 2010;15(3):181–8.
60. Kellner H. Treatment of chronic arterial circulatory disorders. Double blind trial with Trental 400. *MMW Munch Med Wochenschr.* 1976;118(43):1399–402.
61. Juni P., Peters T., Egger M.; International Society of Technology Assessment in Health Care. Meeting. Pentoxifylline for intermittent claudication – a meta-analysis. *Annu Meet Int Soc Technol Assess Health Care Int Soc Technol Assess Health Care Meet.* 2000;16:358.

62. Radack K., Wyderski R.J. Conservative management of intermittent claudication. *Ann Intern Med.* 1990; 113(2): 135–46.
63. Letzel H., Schoop W. Gingko biloba extract EGb 761 and pentoxifylline in intermittent claudication. Secondary analysis of the clinical effectiveness. *Vasa.* 1992;21(4):403–10.
64. Hood S.C., Moher D., Barber G.G. Management of intermittent claudication with pentoxifylline: meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ.* 1996; 155(8): 1053–9.
65. R?ssner M., M?ller R. On the assessment of the efficacy of pentoxifylline (Trental). *J Med.* 1987;18(1):1–15.
66. Campbell R.K. Clinical update on pentoxifylline therapy for diabetes-induced peripheral vascular disease. *Ann Pharmacother.* 1993;27(9):1099–105.
67. Kieswetter H., Blume J., Jung F., et al. Walk training and drug treatment in patients with peripheral arterial occlusive disease: a randomized, prospective, placebo-controlled double-blind study. *Dtsch Med Wochenschr.* 1987; 1(12): 873–8.
68. Ernst E., Kollár L., Resch K.L. Does pentoxifylline prolong the walking distance in exercised claudicants? A placebo-controlled double-blind trial. *Angiology.* 1992;43(2):121–5.
69. Scheffler P., de la Hamette D., Gross J., et al. Intensive vascular training in stage IIb of peripheral arterial occlusive disease. The additive effects of intravenous prostaglandin E1 or intravenous pentoxifylline during training. *Circulation.* 1994;90(2):818–22.
70. Cesarone M.R., Belcaro G., Nicolaides A.N., et al. Treatment of severe intermittent claudication with pentoxifylline: a 40-week, controlled, randomized trial. *Angiology.* 2002;53 (Suppl 1):1–5.
71. De Sanctis M.T., Cesarone M.R., Belcaro G., et al. Treatment of intermittent claudication with pentoxifylline: a 12-month, randomized trial--walking distance and microcirculation. *Angiology.* 2002;53 (Suppl 1):7–12.
72. De Sanctis M.T., Cesarone M.R., Belcaro G., et al. Treatment of long-distance intermittent claudication with pentoxifylline: a 12-month, randomized trial. *Angiology.* 2002;53 (Suppl 1): 13–7.
73. Incandela L., De Sanctis M.T., Cesarone M.R., et al. Short-range intermittent claudication and rest pain: microcirculatory effects of pentoxifylline in a randomized, controlled trial. *Angiology.* 2002;53 (Suppl 1): 27–30.
74. Dawson D.L., Cutler B.S., Meissner M.H., Strandness D.E. Cilostazol has beneficial effects in treatment of intermittent claudication: results from a multicenter, randomized, prospective, double-blind trial. *Circulation.* 1998; 98: 678–86.
75. Dawson D.L., DeMaiores C.A., Hagino R.T., et al. The effect of withdrawal of drugs treating intermittent claudication. *Am J Surg.* 1999;178(2):141–6.
76. Dawson D.L., Zheng Q., Worthy S.A., et al. Failure of pentoxifylline or cilostazol to improve blood and plasma viscosity, fibrinogen, and erythrocyte deformability in claudication. *Angiology.* 2002;53(5):509–20.
77. Lee T.M., Su S.F., Tsai C.H., et al. Differential effects of cilostazol and pentoxifylline on vascular endothelial growth factor in patients with intermittent claudication. *Clin Sci (Lond).* 2001;101(3):305–11.
78. Clagett G.P., Sobel M., Jackson M.R., et al. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126(3 Suppl):609–26.
79. Sobel M., Verhaeghe R.; American College of Chest Physicians; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):815–43.
80. 2005 Consensus Conference on Peripheral Arterial Disease. Canadian Cardiovascular Society. Доступно на: http://www.ccs.ca/consensus_conferences/cc_library_e.aspx
81. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of peripheral arterial disease. A national clinical guideline. Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2006. 37 p.
82. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A., et al. Inter-Society Consensus for the management of peripheral arterial disease. *Int Angiol.* 2007;26(2):81–157.

К ВОПРОСУ ОБ ОБСЛЕДОВАНИИ ЖЕНЩИН С ГИПЕРАНДРОГЕНИЕЙ И НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТЬЮ В АНАМНЕЗЕ

Наряду с анатомическими, генетическими и инфекционными факторами, а также тромбофилией ведущим фактором риска невынашивания беременности на раннем сроке беременности считают эндокринные нарушения — недостаточность лютеиновой фазы и гиперандрогения. Определение уровня половых стероидов и их соотношений на ранних сроках беременности (6–8 недели) необходимо для выявления причины угрозы прерывания беременности. Коррекция гиперандрогении и индивидуально подобранная терапия в прегравидарном периоде у женщин с гиперандрогенией позволяют преодолеть критический срок гестации (8–10 недели) и добиться благополучного течения и исхода беременности.

Ключевые слова: синдром потери плода, неразвивающаяся беременность, тромбофилии, гиперандрогения.

Anatomic, genetical, infectious factors and thrombophilia as well as endocrine disorders - insufficiency of lutein phase and hyperandrogenism, are leading risk factors of recurrent miscarriage. The analysis of sex steroids level and their ratios during early terms of pregnancy (6–8 weeks) is necessary for detection of cause of threat for miscarriage. Correction of hyperandrogenism and individually corrected treatment during pre-gravidarum period in women with hyperandrogenism makes possible to keep critical term of gestation (8–10 weeks) safe and secure favorable course and outcome of pregnancy.

Key words: syndrome of fetus loss, recurrent miscarriage, thrombophilia, hyperandrogenism.

З.С. Гусейнова

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



для
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

**Зейнаб Садых кызы
Гусейнова,**
аспирант кафедры
акушерства
и гинекологии медико-
профилактического
факультета Первого
МГМУ им. И.М.Сеченова

Адрес: 123056 Москва,
ул. Васильевская, 2,
тел.: (499) 248-05-53,
e-mail: shams250301@
yahoo.com

Проблема невынашивания беременности и репродуктивных потерь продолжает оставаться одной из самых актуальных проблем современного акушерства, а отсутствие снижения частоты этих показателей указывает на трудности, возникающие при ведении пациенток с синдромом потери плода (СПП) [1–3]. Актуальность проблемы невынашивания, являющейся наиболее частым осложнением беременности, определяется ее стабильной, достаточно высокой частотой. Именно снижение числа репродуктивных потерь вследствие невынашивания является основной задачей современного акушерства.

По мнению ряда авторов, около 80–85% спонтанных абортос происхдит в I триместре беременности [1, 3–5], остальные (15–20%) случаи прерываний имеют место во II и III триместрах [6]. Самопроизвольное прерывание беременности два и более раза подряд принято считать привычным невынашиванием, которое встречается у 2–5% женщин детородного возраста [1].

В мировой литературе в последние годы репродуктивные потери все чаще объединяют термином «синдром потери плода», который включает разные нозологии [2, 7]. Согласно исследованиям последних лет в развитии невынашивания беременности велика роль тромбофилии, генетические формы которой являются одной из ведущих причин самопроизвольного прерывания беременности; их диагностируют у 70–77% пациенток с потерями плода в анамнезе [8].

В структуру СПП помимо привычного невынашивания беременности включают несостоявшийся выкидыш, гибель эмбриона или плода на раннем сроке с длительной задержкой его в полости матки — неразвивающаяся беременность. В первом триместре репродуктивные потери обусловлены преимущественно (в 45–89% случаев) именно неразвивающейся беременностью [4, 5, 9, 10]. Установлено, что остановка развития эмбриона происходит в среднем на сроке гестации 6–8 недель, при этом экспульсия плодного яйца обычно имеет место только в 10–12 недель. Однако клинические признаки неразвивающейся беременности чаще всего проявляются только через 2–6 недель после прекращения ее развития, и в большинстве случаев

это связано с временным сохранением жизнеспособности трофобласта после гибели эмбриона [1].

Ниже перечислены и охарактеризованы основные причины потери беременности, в том числе генетические, анатомические, эндокринные нарушения, инфекционно-воспалительные заболевания, тромбофилии.

Хромосомные aberrации

Под генетическими факторами чаще подразумевают хромосомные аномалии эмбриона. Особая роль в этиологии неразвивающейся беременности отводится хромосомным aberrациям [11, 12]. По многочисленным данным, до 50% выкидышей на ранних сроках, 30 – во II триместре и около 3% мертворождений на поздних сроках гестации обусловлены хромосомными нарушениями [1, 12, 13]. Следует отметить, что удельный вес хромосомных аномалий эмбриона среди причин неразвивающейся беременности составляет около 18% [6]. При проведении многочисленных исследований материала ранних выкидышей на генетические мутации доказано, что основное число эмбрионов с aberrантным кариотипом гибнет в первые недели беременности: в первые 6–7 недель беременности аномальный кариотип имеют 60–75% абортусов; в 12–17 недель – 20–25%; 17–28 недель – 2–7% [1, 4, 12]. Среди хромосомных aberrаций у абортусов 45–55% составляют аутомсомные трисомии; 20–30% – моносомия 45XO; 15–20% – триплоидия и 5% – тетраплоидия.

Анатомические причины

К анатомическим причинам привычного невынашивания относят врожденные аномалии развития матки (двойная, двурогая, седловидная, однорогая матка, частичная или полная внутриматочная перегородка) и приобретенные анатомические дефекты – внутриматочные синехии (синдром Ашермана) и субмукозную миому матки. Приблизительно 12–15% женщин с неразвивающейся беременностью имеют анатомические особенности в виде опущения матки, которое в большинстве случаев сочетается с нарушением ее функционального состояния, генитального инфантилизма, аномалий развития матки, истмико-цервикальной недостаточности, миомы матки и внутриматочных синехий [14–16].

Инфекционные причины

Причинами неразвивающейся беременности часто являются латентно и хронически протекающие (хронический тонзиллит, воспаление половых

органов, инфекции мочевыводящих путей) или острые инфекционные заболевания, включая вирусные инфекции (грипп и парагриппозные заболевания, цитомегаловирусная инфекция, краснуха, вирус простого герпеса) [17–19]. Чаще всего при исследовании инфекционных причин потерь беременности выявляют условно-патогенные микроорганизмы: уреаплазму, микоплазмы, эшерихии, клебсиеллы, энтеробактерии, стрептококки группы А и В, трихомонады, хламидии [20–22], а также TORCH-инфекции (токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирус, герпес I и II), грибковые инфекции, листериоз.

В последние годы все возрастающее значение в перинатальной инфекционной патологии играет группа инфекций, передаваемых половым путем, а также нарушение микробной экологии родовых путей женщины. Эти факторы также могут быть причиной и антенатального инфицирования плода, самопроизвольных выкидышей, неразвивающейся беременности, преждевременных родов. При неразвивающейся беременности условно-патогенные микроорганизмы выявляются у 20% пациенток, а вирусно-бактериальные ассоциации – у 70% [17]. Некоторые исследователи ведущим этиологическим фактором хронического эндометрита считают вирусы, особенно в тех случаях, когда у женщины зарегистрирована неразвивающаяся беременность [6, 18]. Установлено, что многие вирусные инфекции с острым и латентным течением способны вызвать в организме развитие тромбофилического состояния вследствие поражения эндотелия сосудов (вирус простого герпеса, аденовирус), развитие вторичного антифосфолипидного синдрома и/или иммунологических нарушений [6].

Тромбофилии

В настоящее время уделяется большое внимание генетически детерминированным формам тромбофилий [8, 23], которые, подобно антифосфолипидному синдрому, сопровождаются тромбоэмболическими осложнениями при беременности и могут привести к потере беременности на любом ее этапе. Следует отметить, что при тромбофилии развивается системная эндотелиальная дисфункция, активируется провоспалительный ответ и формируется прокоагуляционный потенциал свертывающей системы крови. В результате происходит нарушение процессов имплантации, плацентации и роста плода [5, 23–27]. Данные процессы и обуславливают высокую частоту таких осложнений второй половины беременности, как гестоз и фетоплацентарная недостаточность.

К наиболее часто встречаемым формам наследственных тромбофилий относят мутацию генов метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR, полиморфизм 677C > T), фактора Лейдена (F5, полиморфизм 1691 G > A), протромбина (F2, полиморфизм 20210 G > A), ингибитора активатора плазминогена (PAI 1, полиморфизм 675 5G > 4G). К тромбофилическим состояниям, развивающимся во время беременности и приводящим к привычному невынашиванию, относятся следующие формы генетически обусловленных тромбофилий: дефицит антитромбина III, мутация фактора V (мутация Лейдена), дефицит протеина С, дефицит протеина S, мутация гена протромбина G20210A, гипергомоцистеинемия [15]. Доказано, что генетические тромбофилии являются ведущей причиной развития тромбоэмболических осложнений и в 80% ответственны за развитие акушерской патологии: синдрома потери плода, внутриутробной задержки развития плода, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, гестозов, HELLP-синдрома. В ряде исследований была показана эффективность патогенетической терапии с применением низкомолекулярного гепарина для профилактики акушерских осложнений у пациенток с генетическими формами тромбофилии [28, 29].

Наиболее характерным генетическим дефектом, следствием которого является накопление гомотеина, считается мутация гена метилентетрафолатредуктазы (MTHFR) – фермента, участвующего в фолатном цикле. Гипергомоцистеинемия в последние годы признана независимым фактором риска развития тромбоза, и ее связывают с акушерской патологией, включая привычные выкидыши, гестозы, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты, дефекты нервной трубки у плода, плацентарную недостаточность, задержку внутриутробного развития плода [25, 30, 31]. Согласно данным А.Д.Макацария (2008) мутация MTHFR и сопровождающая ее гипергомоцистеинемия были обнаружены у 45% обследованных женщин с привычной потерей беременности [8]. У пациенток с беременностью, осложненной плацентарной недостаточностью, задержкой внутриутробного развития плода, антенатальной гибелью плода, гипергомоцистеинемия определяется в 22% случаев [14, 28, 30].

Иммунные нарушения

Среди иммунологических механизмов невынашивания беременности различают аутоиммунные и аллоиммунные процессы. В первом триместре гестации к потере беременности чаще всего приво-

дят аллоиммунные факторы, относящиеся к системе гистосовместимости HLA и приводящие к изменениям в клеточно-опосредуемом механизме иммунного реагирования, в частности, за счет Т-хелперов (Th1, Th2) и секретируемых ими цитокинов. При привычном невынашивании в сроки более 10 недель ведущими причинами нарушения развития беременности являются аутоиммунные факторы и тесно связанные с ними тромбофилические нарушения [8, 15]. К аутоиммунным факторам относят антитела к фосфолипидам (АФА), β-хорионическому гонадотропину человека, прогестерону, тиреоидным гормонам [3, 20, 32].

Одним из вариантов аутоиммунных нарушений в процессе неразвивающейся беременности считается антифосфолипидный синдром – симптомокомплекс, развивающийся на фоне венозных и артериальных тромбозов любой локализации. Клинически антифосфолипидный синдром может проявиться ранним инсультом, инфарктом миокарда, неврологическими нарушениями, а также акушерской патологией, включая невынашивание беременности, гибель плода, тяжелые гестозы, рождение детей с задержкой внутриутробного развития, преждевременные роды, неудачи экстракорпорального оплодотворения.

Согласно данным литературы без проведения лечения гибель эмбриона/плода наблюдается у 90–95% женщин, имеющих АФА [8, 33]. Доказано, что АФА изменяют адгезивные характеристики предимплантационной морулы, усиливают протромботические механизмы и десинхронизируют процессы фибринолиза и фибринообразования, что приводит к дефектам имплантации и снижению глубины децидуальной инвазии трофобласта. Таким образом, АФА напрямую взаимодействуют с синцитиотрофобластом и цитотрофобластом и ингибируют межклеточное слияние клеток трофобласта. Кроме того, АФА подавляют продукцию хорионического гонадотропина и усиливают тромботические тенденции за счет предоставления матриц для реакций свертывания [8, 20, 26]. АФА подавляют синтез сосудистого кофактора тромбомодулина, который синтезируется ворсинками хориона, что вызывает снижение образования сосудов и гипоплазию плаценты [8].

Эндокринные причины

В этиологии синдрома потери плода эндокринные нарушения матери составляют от 30 до 78%. Основными эндокринными факторами прерывания беременности являются недостаточность лютеиновой фазы фертильного цикла, гиперандрогене-

ния разного генеза, гиперпролактинемия и дисфункция щитовидной железы [13, 34–36]. По мнению ряда авторов, в большинстве случаев причиной прерывания беременности в I триместре является эндокринная патология, прежде всего – неполноценная лютеиновая фаза, возникающая в связи с гиперсекрецией лютеинизирующего гормона (ЛГ), гипосекрецией фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), гипоэстрогенией, гиперандрогенией, поражением рецепторов эндометрия [15, 37, 38]. В результате этих нарушений происходят неполноценная инвазия трофобласта и формирование неполноценного хориона. Следует отметить, что нередко гибель эмбриона (плода) возникает при наличии сахарного диабета у матери, что диктует необходимость подготовки к планируемой беременности. По данным В.П.Кулаженко (1991), эндокринные нарушения наблюдались почти у 70% женщин с неразвивающейся беременностью [11]. Эстрогенный дефицит яичников и гиперандрогения приводят к нарушению фолликулогенеза, формированию аномальных гамет и, соответственно к неразвивающейся беременности. Таким образом, начиная с ранних сроков гестации у женщин с гиперандрогенией имеются отклонения от нормального течения беременности [39, 40]. Повышение уровня андрогенов приводит, с одной стороны, к гибели зародыша непосредственно, а с другой – к плацентарной недостаточности [40, 41]. Ряд авторов отмечают, что среди гормональных причин прерывания беременности в I триместре основными являются гиперандрогения и гипофункция яичников [15, 40, 42].

Гиперандрогения

Гиперандрогения – это патологическое состояние, обусловленное изменением секреции и метаболизма андрогенов. В той или иной степени с гиперандрогенией связано 46–77% случаев нарушений менструального цикла, 60–74% случаев эндокринного бесплодия и 21–32% – невынашивания беременности [1]. Учитывая невозможность проведения функциональных проб для выявления скрытых дефектов стероидогенеза и изменений метаболизма стероидов в период формирования фетоплацентарного комплекса, определение источника избыточного синтеза андрогенов у беременных представляет определенные трудности [43–45]. Поэтому современные подходы к дифференциальной диагностике гиперандрогении предполагают проведение полного обследования и клинко-лабораторной верификации диагноза на этапе планирования беременности. По мнению

многих авторов, при неклассических формах врожденной дисфункции коры надпочечников (наиболее частой причиной адреналовой гиперандрогении) клинические проявления минимальны, а наступившая беременность служит мощным фактором, провоцирующим клиническую манифестацию скрытой дисфункции стероидогенеза [43]. Установлено, что в случае наступления беременности у женщины с гиперандрогенией любого генеза существенно увеличивается риск нарушения имплантации плодного яйца, нарушения кровообращения в матке, склерозирования сосудов миометрия и хориона, разрыва сосудов, образования ретрохориальных гематом, отслойки хориона, развития истмико-цервикальной недостаточности. Кроме того, создаются предпосылки для внутриутробной вирилизации плода женского пола [46, 47].

Как отмечают большинство авторов, своевременная диагностика заболевания и патогенетически обоснованная терапия позволяют сократить репродуктивные потери на ранних сроках гестации, вызванные воздействием гиперандрогении на хорион. Общеизвестно и то, что беременность является одним из провоцирующих стрессовых факторов, выявляющих скрытую неполноценность ферментных систем стероидогенеза с развитием гиперандрогении. Учитывая тот факт, гиперандрогения оказывает существенное негативное влияние на репродуктивное здоровье женщины и течение беременности, несомненными являются необходимость обследования беременных женщин на наличие гиперандрогении и коррекция имеющихся метаболических нарушений до беременности. Выявить эту патологию можно на основании данных анамнеза, объективного осмотра, при обнаружении повышенного уровня андрогенов.

Результаты собственных наблюдений

Для изучения роли гиперандрогении в невынашивании беременности было проведено исследование, в ходе которого у женщин ($n = 119$) на 5–7 и 21–23 дни менструального цикла проводили исследование гормонального профиля с определением уровня андрогенов: тестостерона ($T_{\text{общ}}$ и $T_{\text{св}}$), дегидроэпиандростерона (ДГЭАС) и дигидротестостерона (ДГТ). По результатам измерения гормонов определяли соотношения прогестерон/ E_2 (эстрадиол), $T_{\text{общ}}/E_2$, $T_{\text{св}}/E_2$ и ДГТ/ E_2 . Кроме того, для исключения или подтверждения других эндокринных причин потери беременности проводили гормональные исследования для уточнения уровня гормонов, влияющих на функционирование гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. С этой

целью на 5–7 день менструального цикла определяли уровень ЛГ и ФСГ, пролактина, E₂, а во вторую фазу менструального цикла (21–23 день) – уровень прогестерона.

Пациенткам с абсолютным и относительным снижением уровня прогестерона назначали препараты прогестерона. Необходимость в назначении этих препаратов очевидна не только при угрозе, но и при риске аборта, то есть всем пациенткам с лютеиновой недостаточностью до и в период беременности [1, 6]. Женщинам с гиперандрогенией проводили терапию дексаметазоном. Дозу препарата подбирали индивидуально и корректировали в зависимости от результатов гормональных исследований. При патологии щитовидной железы и других эндокринных нарушениях назначалась консультация с эндокринологом.

В ходе исследования были сформированы три группы: 1-я группа – 34 пациентки (средний возраст 29,2 ± 5,6 года) с развивающейся беременностью без гиперандрогении; 2-я группа – 73 пациентки (средний возраст 28,0 ± 4,5 лет) с развивающейся беременностью и гиперандрогенией; 3-я группа – 12 пациенток с неразвивающейся беременностью и гиперандрогенией (средний возраст 28,0 ± 1,8 лет). Сравнимые группы были сопоставимы по возрасту. Все обследованные женщины имели равное социально-экономическое положение и не отмечали вредных условий работы.

Гиперандрогения до наступления беременности у пациенток 1-й группы не отмечалась, во 2-й группе она была диагностирована у 68 (93%) пациенток, в 3-й группе (с неразвивающейся беременностью) – у 7 (58%; по сравнению со 2-й группой $p = 0,004$) пациенток. Синдром поликистозных яичников (как возможная причина гиперандрогении) был диагностирован у 24 (35%) женщин 2-й группы и у 5 (71%; $p = 0,101$) – 3-й группы.

По данным гинекологического анамнеза дисфункция яичников была выявлена у 12 (35%) женщин 1-й группы, а также у 41 (57%; $p = 0,04$) и 8 (62%; $p = 0,09$) пациенток 2-й и 3-й групп, соответственно; эрозия шейки матки у женщин в сравниваемых группах выявлялась одинаково часто, соответственно у 8 (24%), 26 (36%) и 4 (33%) пациенток. Также одинаково часто у женщин в сравниваемых группах в анамнезе имелось указание на перенесенные инфекции, передаваемые половым путем: у 13 (38%), 29 (41%) и 5 (42%) женщин, соответственно.

Из соматического анамнеза: заболевания щитовидной железы были обнаружены у 8 (24%), 10 (14%) пациенток 1-й и 2-й групп. У женщин 3-й

группы заболевания щитовидной железы диагностированы не были. Признаки хронического тонзиллита были отмечены у 7 (21%), 12 (17%) и 3 (23%) женщин, пиелонефрита – у 12 (17%), 1 (8%) и 6 (18%) пациенток в сравниваемых группах, соответственно.

При изучении репродуктивной функции установлено, что бесплодие отмечали 2 (17%) женщины 1-й группы, 31 (42%; $p < 0,001$) – 2-й и 5 (42%; $p = 0,009$) – 3-й группы. При анализе причин бесплодия оказалось, что первичным оно было у обеих женщин 1-й группы, а также у 19 (61%) и 2 (40%) пациенток в группах с гиперандрогенией. Анализ репродуктивного анамнеза показал, что самопроизвольный выкидыш до 12 недель, неразвивающаяся беременность и синдром потери плода чаще всего отмечались у пациенток с гиперандрогенией и неразвивающейся беременностью (3-я группа; рис. 1).

При поступлении в клинику у всех пациенток наблюдалась угроза прерывания беременности. Следует отметить, что ни у одной из обследованных пациенток в анамнезе не были выявлены генетические, анатомические, иммунологические, гемостазиологические факторы риска потери плода. Исследование гормонального статуса позволило определить этиопатогенетические механизмы и степень выраженности нарушений, приводящих к угрозе прерывания беременности. В зависимости от нарушений назначалась соответствующая терапия.

Результаты проведенного исследования показали, что женщины с гиперандрогенией, которые получили прегравидарную подготовку для купирования гиперандрогении и лечение во время беременности (2-я группа), практически не отличались

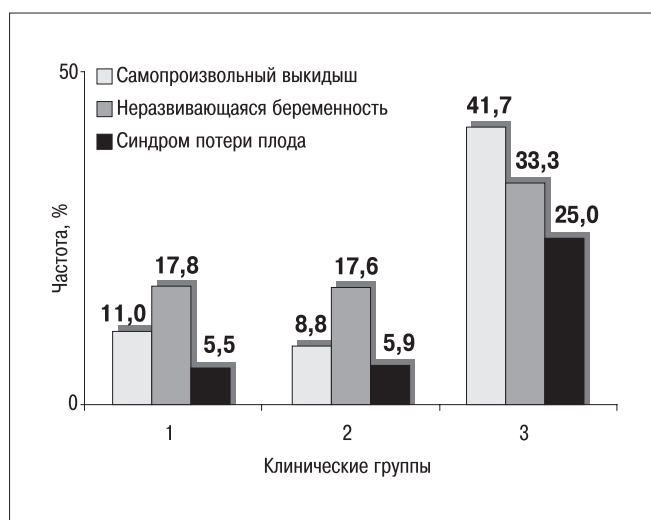


Рисунок 1. Репродуктивные потери у женщин, включенных в исследование

от женщин без гиперандрогении по гормональной картине на протяжении беременности и по исходу беременности. В частности, исследование показало, что с 5 по 12 неделю гестации уровень прогестерона, определяющего положительную динамику развития беременности, практически не различался в трех сравниваемых группах.

Следует особо отметить различия в значениях уровней гормонов на 8-й неделе беременности, наблюдающиеся у пациенток с гиперандрогенией, получивших прегравидарную подготовку (1-я группа), и у пациенток с неразвивающейся беременностью, не получивших прегравидарную подготовку (3-я группа). В группе пациенток с неразвивающейся беременностью к указанному сроку среднее значение E_2 было более низким ($1\ 844 \pm 430$ пмоль/л), тогда как в обеих группах с развивающейся беременностью средние значения E_2 продолжали увеличиваться, и к 8-й неделе гестации уровень E_2 составил у женщин 1-й и 2-й групп $3\ 234 \pm 243$ и $3\ 058 \pm 363$ пмоль/л соответственно ($p < 0,1$).

По данным УЗИ у двух третей (69%) пациенток с неразвивающейся беременностью отмечались признаки отставания сонографического срока беременности от календарного, а также пониженный уровень хорионического гонадотропина человека в сроке 6–8 недель гестации. Однако статистическая значимость в нашем наблюдении выявлялась на 7-й неделе гестации между женщинами 2-й и 3-й групп ($p < 0,05$); уровень гормона в 1-3-й группах составил $62\ 696 \pm 13\ 853$, $72\ 416 \pm 7\ 606$ и $30\ 331 \pm 10\ 091$ мЕД/мл, соответственно. На 7-й неделе беременности уровень $T_{\text{общ}}$ составил $2,44 \pm 0,25$; $3,25 \pm 0,24$ и $3,97 \pm 0,43$ нмоль/л у женщин 1–3-й групп, уровень $T_{\text{общ}}$ на 8-й неделе беременности составил $2,80 \pm 0,22$; $3,64 \pm 0,24$ и $4,27 \pm 1,04$ нмоль/л, соответственно. Соотношение $T_{\text{общ}}/E_2$ на 8-й неделе гестации в группе с неразвивающейся беременностью (2,4) было значительно выше, чем у женщин в 1-й и 2-й группах (1,0 и 1,2; $p < 0,01/0,001$). Уровень ДГЭАС на 8-й неделе беременности у женщин в сравниваемых группах (1-3-й) составил $1,98 \pm 0,34$; $5,12 \pm 0,59$ и $5,20 \pm 3,30$ мкмоль/л, соответственно. Следует отметить, что уровень ДГТ на 7–8 неделе беременности был несколько выше у женщин с гиперандрогенией, но в группе пациенток с неразвивающейся беременностью и гиперандрогенией (3-я группа) этот уровень был более высоким и составил 633 ± 430 пг/мл (280 ± 120 и 489 ± 131 пг/мл у женщин 1-й и 2-й групп). На рисунке 2 представлены относительные уровни перечисленных выше гормонов, измеренных на 8-й неделе беременности у женщин в сравниваемых группах.

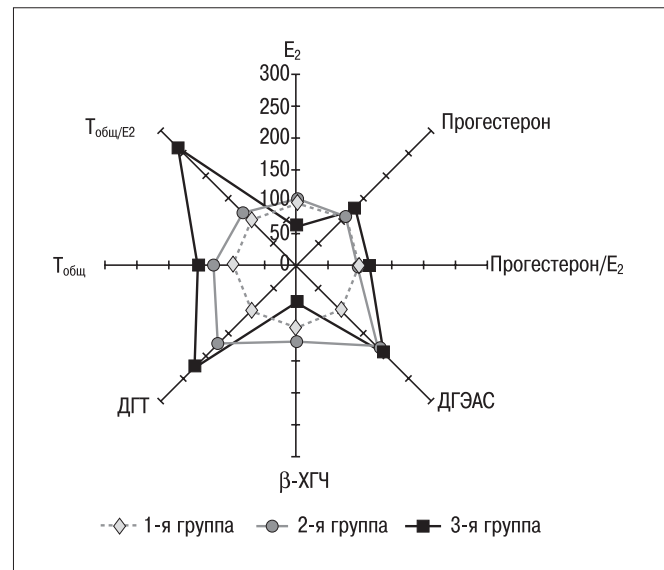


Рисунок 2. Относительные уровни гормонов в сыворотке крови у обследованных беременных на 8-й неделе беременности

Примечание. За 100% приняты средние значения гормонов в группе женщин без гиперандрогении (1-я группа). ДГТ – дигидротестостерон, ДГЭАС – дегидроэпиандростерон, β -ХГЧ – хорионический гонадотропин человека.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преобладание нарушений репродуктивных функций, в том числе генеративной (дисфункция яичников, бесплодие, самопроизвольный выкидыш и неразвивающаяся беременность), а также клиническая манифестация гиперандрогении до беременности и результаты исследования гормонального профиля беременных дают патогенетическое обоснование значимости эндокринных механизмов невынашивания беременности у данной категории больных. Наличие гиперандрогении не исключает одновременного присутствия других факторов риска осложненного течения беременности, таких как тромбофилии, инфекция, хромосомные aberrации, другие эндокринные факторы, анатомические, иммунные. Иммунные и эндокринные факторы, инфекция и даже хромосомные нарушения могут как агgravировать тромбофилию, так и иметь общие механизмы патогенеза осложнений или быть следствием тромбофилии. Выявление в анамнезе у пациенток даже одного из показателей синдрома потери плода (тяжелые формы гестозов, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, эпизоды семейного или личного тромбозов) требуют в первую очередь проведения специального обследования системы гемостаза на врожденную или приобретенную тромбофилию.

В случае выявления гиперандрогении лечение должно проводиться на прегравидарном этапе и продолжаться до нормализации показателей. Оценка уровней половых гормонов и их соотношений в динамике с 5–10 недель беременности, в том числе коррекция гиперандрогении и индивидуально подобранная терапия в прегравидарном периоде, у женщин с гиперандрогенией позволяет преодолеть критический срок гестации (8–10 недель) и добиться благополучного течения и исхода беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х, 2005.
2. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М.: Триада-Х, 2003.
3. Серов В.Н., Сидельникова В.М., Агаджанова А.А., Тетрашвили Н.К. Ранние потери беременности – новое понимание гормональных нарушений. Русский медицинский журнал 2003; 16: 7–10.
4. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В. Потеря беременности. М.: МИА, 2007; 224.
5. Несяева Е.В. Неразвивающаяся беременность: этиология, патогенез, клиника, диагностика. Акушерство и гинекология 2005; 2: 3–7.
6. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Бутко Т.М. Перинатальные потери: резервы снижения. – М.: Литтера, 2008; 199.
7. Баймурадова С.М. Патогенез, принципы диагностики, профилактики и терапии синдрома потери плода, обусловленного приобретенными и генетическими дефектами гемостаза. Автореф. дис. ...докт. мед. наук. М., 2007.
8. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии: руководство для врачей. М.: Триада-Х, 2008; 152.
9. Sotiriadis A., Makrydimas G., Papatheodorou S., Ioannidis J.P. Expectant, medical, or surgical management of first-trimester miscarriage: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2005; 105(5 Pt 1): 1104–13.
10. Graziosi G.C., Bruinse H.W., Reuwer P.J., et al. Misoprostol versus curettage in women with early pregnancy failure: impact on women's health-related quality of life. A randomized controlled trial. *Human Reprod* 2005; 20: 2340–7.
11. Кулаженко В.П. Аномалия развития абортусов. Тератология человека / Под ред. Г.И. Лазюка. М.: Медицина, 1991.
12. Беспалова О.Н. Генетика невынашивания беременности. Журнал акушерства и женских болезней 2007; 1: 81–95.
13. Кошелева Н.Г., Аржанова О.Н., Плужникова Т.А. Невынашивание беременности: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. Санкт-Петербург: Н-Л, 2002.
14. Мельникова С.Е., Гаджиева Т.С., Орлов В.М., Кольцов М.И. Невынашивание беременности. Учебное пособие. Санкт-Петербург, 2006; 28.
15. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд. Акушерство и гинекология 2007; 5: 24–7.
16. Тирская Ю.И. Неразвивающаяся беременность на фоне герпетической инфекции: вопросы патогенеза, диагностики и профилактики: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. Омск, 2008; 22.
17. Тирская Ю.И. Неразвивающаяся беременность на фоне герпетической инфекции: вопросы патогенеза, диагностики и профилактики: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. Омск, 2008; 22.
18. Долгушина Н.В., Макацария А.Д. Вирусные инфекции у беременных. М.: Триада-Х, 2004.
19. Краснопольский В.И., Серова О.Ф. Влияние инфекций на репродуктивную систему женщин. Российский вестник акушера-гинеколога 2004; 5: 11–6.
20. Петерсен Э.Э. Инфекции в акушерстве и гинекологии. М.: МЕДпресс-информ; 2007; 352.
21. Katz B., Patel P., Duffy L., et al. Characterization of ureaplasmas isolated from preterm infants with and without bronchopulmonary dysplasia. *J Clinical Microbiology* 2005; 43(9): 4852–4.
22. Kataoka S., Yamada T., Chou K., et al. Association between preterm birth and vaginal colonization by mycoplasmas in early pregnancy. *J Clinical Microbiology* 2006; 44(1): 51–5.
23. Kutteh W.H., Triplett D.A. Thrombophilias and recurrent pregnancy loss. *Semin Report Med* 2006; 24(1): 54–6.
24. Садекова О.Н., Никитина Л.А., Демидова Е.М. и др. Роль генетической предрасположенности в развитии невынашивания беременности. Тез. докл. конф. «Фундаментальная медицина». М., 2006.
25. Bockenstedt P.L. Management of hereditary hypercoagulable disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006; 444–9.
26. Brenner B. Clinical management of thrombophilia-related placental vascular complications. *Blood* 2004; 103(11): 4003–9.
27. Bick R.L. Recurrent miscarriage syndrome and infertility caused by blood coagulation protein or platelet defects. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14(5): 1117–31.
28. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Долгушина Н.В. и др. Низкомолекулярный гепарин и тромбофилические состояния в акушерстве / Под ред. А.Д. Макацария. М: Адамант, 2002; 61–81, 130–53.
29. Brenner B., Hoffman R., Carp H., et al. Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss: the LIVE-ENOX study. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 227–9.
30. Сухих Г.Т., Файзуллин Л.З., Мурашко Л.Е. и др. Тромбофилические мутации, гипергомоцистеинемия у женщин с гестозом. Матер. 3-го Рос. форума «Мать и дитя». М.: 2001; 212–3.

31. Заплатников А.Л., Корнева М.Ю., Коровина Н.А. и др. Риск вертикального инфицирования и особенности течения неонатального периода у детей с внутриутробной инфекцией. *Русский медицинский журнал* 2005; 13(1): 45–7.
32. Гузов И.И. Остановка развития зародыша. М.: 2002; 14.
33. Бицадзе В.О. Патогенез, принципы диагностики и профилактики осложнений беременности при тромбофилиях. Автореф. дис. ...докт. мед. наук. М., 2004; 48.
34. Подзолкова Н.М., Истратов В.Г., Золотухина Т.В. и др. Клинические и патогенетические аспекты неразвивающейся беременности. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2003; 2: 40–4.
35. Carp H.J.A., Shoenfeld Y. Recurrent spontaneous abortions in antiphospholipid syndrome: natural killer cells – an additional mechanism in a multi factorial process. *Rheumatology* 2007; 46(10): 1517–9.
36. King M., Peter S. Recurrent pregnancy loss and thrombophilia. *Medscape Ob/Gyn & Women's Health*. 2005; 10(2). URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/516199>
37. Scarpellini F., Sbracia M. Use of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of unexplained recurrent miscarriage: a randomised controlled trial. *Hum Reprod* 2009; 24(11): 2703–8.
38. Сидельникова В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием. Методические пособия и клинические протоколы. М.: МЕДпресс-информ, 2010; 15–6.
39. Oates-Whitehead R.M., Haas D.M., Carrier J.A. Progesterone for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4): CD003511.
40. Yen S.C., Jaffe R.B., Barbieri R.L. *Luteal phase defects: In Reproductive Endocrinology* 4th ed. 1999; 244–5.
41. Раисова А.Т. Невынашивание беременности у женщин с гиперандрогенией. *Акушерство и гинекология* 1991; 6: 28–31.
42. Schindler A.F., Campagnoli C., Druckmann R., et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* 2003; 46(1): 7–16.
43. Балаболкин М.И., Клабанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. Руководство. М.: Медицина 2002; 635–40.
44. Ugele B., St-Pierre M.V., Pihusch M., et al. Characterization and identification of steroid sulfate transporters of human placenta. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284(2): 390–8.
45. Goto M., Brickwood S., Wilson D.I., et al. Steroidogenic enzyme expression within the adrenal cortex during early human gestation. *Endocr Res* 2002; 28(4): 641–5.
46. Ляшко Е.С. Клинико-патогенетические особенности гестационного периода у женщин с гиперандрогенией различного генеза: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. М.; 2000.
47. Овсянникова Т.В., Сперанская Н.В., Глазкова О.И. Андрогены в физиологии и патологии женского организма. *Гинекология* 2000; 2: 2–5.

Эффективность внутривенного иммуноглобулина в терапии женщин с идиопатическим привычным невынашиванием: результаты многоцентрового рандомизированного плацебоконтролируемого исследования

Причиной идиопатического привычного невынашивания может быть ненормальная реакция иммунной системы матери на плод. Эффективность внутривенного иммуноглобулина (ВВИ) в таких ситуациях была изучена в нескольких рандомизированных клинических исследованиях, однако их результаты противоречивы. Для окончательного решения вопроса о целесообразности применения ВВИ было проведено многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, инициированное его авторами. Идиопатическим привычным невынашиванием считали самопроизвольное прерывание ≥ 3 беременностей подряд. Женщины, включенные в исследование, получали ВВИ в дозе 500 мг/кг массы тела или эквивалентное по объему количество физиологического раствора. После установления беременности женщины получали ВВИ или плацебо в той же дозе (объеме) каждые 4 недели до 18–20 недель беременности. Первичной конечной точкой считали продолжительность беременности не менее 20 недель. Всего в исследование было включено 82 женщины. Первичная конечная точка была достигнута у 70% (16/23) женщин в группе ВВИ и у 63% (15/24) – в группе плацебо ($p = 0,760$), отношение шансов (ОШ) 1,37 (95% ДИ 0,41–4,61). При учете в качестве конечной точки регистрацию у плода сердечной активности на 6 неделе беременности ее частота в сравниваемых группах не различалась и была зафиксирована у 94% женщин (16/17 и 15/16 соответственно), ОШ 1,07 (95% 0,06 – 18,62). Объединение результатов трех исследований (двух, проведенных ранее) показало, что в группе ВВИ рождение ребенка было отмечено у 70% женщин (31/44), в группе плацебо – у 62% (28/45; $p = 0,503$), ОШ 1,44 (95% ДИ 0,59–3,48). Таким образом, в настоящем исследовании, а также при объединении его результатов с ранее полученными данными не было обнаружено преимуществ от введения ВВИ женщинам с идиопатическим привычным невынашиванием.

Источник: *Hum Reprod*. 2010;25(9):2203–9. *Intravenous immunoglobulin and idiopathic secondary recurrent miscarriage: a multicentered randomized placebo-controlled trial*. Stephenson M.D., Kutteh W.H., Purkiss S., et al.

ЗНАЧЕНИЕ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Сопутствующие острому инфаркту миокарда психоэмоциональные расстройства оказывают негативное влияние на клиническое течение раннего периода инфаркта миокарда, функциональное состояние пациентов и качество их жизни. Ранняя диагностика психоэмоциональных нарушений с помощью фрактального речевого анализа, а также специализированных шкал и некоторых других методов позволяет своевременно выявить пациентов, которым необходима корректирующая терапия, и как следствие улучшить прогноз течения основного заболевания.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, психоэмоциональные расстройства, шкалы депрессии.

Psychoemotional disorders concomitant to myocardial infarction have negative influence on clinical course of early period of myocardial infarction, functional state of patients and their quality of life. Early diagnostics of psychoemotional disorders with fractal speech analysis, special scales and some other methods are able to timely reveal patients who need correction therapy and, as a consequence, to improve a prognosis of a disease.

Key words: myocardial infarction, psychoemotional disorders, scales of depression.

М.А.Беневская

Российский
государственный
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова,
Москва



для
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Беневская

Мария Александровна,
аспирант кафедры
госпитальной терапии
№1 лечебного
факультета РГМУ

Адрес: 111539, Москва,
ул. Вешняковская, д. 23

Среди причин смертности населения в России первое место занимают болезни системы кровообращения [1]. Ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) погибают 1,17% мужчин и 0,54% женщин в возрасте от 35 до 74 лет. Из них у 0,64% мужчин и 0,3% женщин причиной смерти становится ишемическая болезнь сердца (ИБС) [2], одной из форм которой является острый инфаркт миокарда (ИМ). Ряд авторов отмечают, что клиническая картина и течение ИМ имеют гендерные различия. Так, у женщин чаще встречается ИМ без зубца Q и несколько выше фракция выброса в первые 10 дней ИМ. Госпитальная летальность при ИМ составляет 19% у женщин, против 12% у мужчин, а в течение первого года после перенесенного ИМ – 36% против 26%, хотя причины смерти одинаковы у больных обоего пола. В последующем у женщин чаще отмечается рецидивирующая стенокардия, застойная сердечная недостаточность и повторный ИМ [3, 4]. Таким образом, у женщин отмечается более тяжелое течение ИМ и постинфарктного периода, выше летальность после перенесенного ИМ.

На развитие, течение, возникновение осложнений и прогноз при остром ИМ оказывают влияние множество факторов. В последние десятилетия появилось достаточно данных, указывающих на то, что сопутствующие острому ИМ психоэмоциональные расстройства оказывают негативное влияние на клиническое течение постинфарктного периода, функциональное состояние пациентов и качество их жизни [1, 5]. В связи с этим, большой интерес специалистов вызывает проблема коморбидности психоэмоциональных нарушений и ИБС, в частности ИМ [6, 7].

Цель настоящего исследования стало изучение способов ранней диагностики психоэмоциональных нарушений у больных острым ИМ.

В исследование был включен 71 больной острым инфарктом миокарда, поступивший в блок интенсивной терапии, из них 51 мужчина и 20 женщин. Возраст больных варьировал от 37 до 75 лет, средний возраст составил $58,3 \pm 2,7$ года. Пациенты были распределены на 2 группы: 1 группа – больные ОИМ с сопутствующими психоэмоциональными расстройствами состояла из 1А группы, которым проводилась корректирующая терапия афобазолом ($n = 29$), средний возраст составил $55,3 \pm 2,6$ лет; и 1Б группа – которым не проводилась корректирующая терапия афобазолом ($n = 20$), средний возраст

составил $58,7 \pm 3,9$ лет; 2 группа – без сопутствующих психоэмоциональных расстройств (группа сравнения; $n = 22$), средний возраст $52,6 \pm 2,4$ года.

Изучение психического статуса выполнялось на 2-е сутки пребывания в стационаре и через 3 месяца. Больные заполняли госпитальный опросник депрессии и тревоги HADS. При интерпретации данных учитывается суммарный показатель по каждой подшкале, при этом выделяются 3 области значений: 0-7 баллов – норма; 8-10 баллов – субклинически выраженная тревога/депрессия; ≥ 11 баллов – клинически выраженная тревога/депрессия. Также больные заполняли опросник депрессии Бека (Beck Depression Inventory). При интерпретации данных учитывался суммарный балл по всем категориям: 0-9 – отсутствие депрессивных симптомов; 10-15 – легкая депрессия (субдепрессия), 16-19 – умеренная депрессия; 20-29 – выраженная депрессия (средней тяжести); 30-63 – тяжелая депрессия.

В настоящее время для выявления психоэмоциональных расстройств широко используются специализированные шкалы и опросники. К числу наиболее изученных и эффективных для применения в кардиологической практике относятся шкала депрессии и тревоги Гамильтона (HDRS), госпитальная шкала тревоги и депрессии (HARS), клиническая шкала самооценки SCL-90 и некоторые другие [6].

Однако существуют определенные трудности в выявлении психоэмоциональных расстройств у больных острым ИМ в ранние сроки, одной из которых является не способность пациентов заполнять опросники в силу тяжести соматического состояния, поскольку это требует от них определенного напряжения, а также субъективность этих тестов. Актуальной задачей остается поиск скрининговых методов диагностики психоэмоциональных нарушений у данной категории больных [5, 6]. Одной из таких методик является фрактальный анализ голоса пациента. Ранее проведенные исследования сотрудниками института высшей нервной деятельности человека показали возможность выделения информативных признаков эмоций на основе данных фрактального анализа. Разработанное программное обеспечение для анализа речевых сигналов разной эмоциональной окрашенности позволяет рассчитывать спектральные характеристики речи: пиковые частоты (форманты, обертоны), спектральную плотность энергии, а также строить шумовую аппроксиманту спектра для получения фрактальной размерности речевого сигнала [8]. Нейтральное, спокойное состояния принято

за 100% (контрольная группа). При наличии эмоции «горе» фрактальная размерность речевого сигнала снижается. При состоянии радости и эмоции гнева имеет место повышение фрактальной размерности.

В настоящем исследовании оценка голоса с помощью метода фрактального анализа выполнялась на 2-е сутки госпитализации и через 3 месяца. Установлено, что фрактальный анализ речевого сигнала может применяться как скрининговый метод для выявления психоэмоциональных расстройств у больных острым ИМ, поскольку является достаточно чувствительным даже при начальных проявлениях тревожно-депрессивных расстройств. При сопоставлении результатов тестирования с помощью шкал депрессии и тревоги было установлено, что у пациентов, которые набрали 8-10 баллов по шкале HADS и от 10 до 15 баллов по шкале BDI, что соответствует депрессии легкой степени выраженности, показатель фрактальной размерности речевого сигнала достоверно снижался до 68% ($p < 0,05$). В нашем исследовании метод показал 100% чувствительность, так психоэмоциональные нарушения были выявлены у 49 пациентов, что подтверждено данными опросников, 22 пациента без сопутствующих расстройств (по результатам специализированных шкал и метода фрактального анализа речевого сигнала) были включены в контрольную группу. Начальный уровень тревожно-депрессивных расстройств по шкале Бека составил в 1А группе $15,2 \pm 0,8$ баллов, в 1Б группе – $13,0 \pm 0,6$; в контрольной группе (2 группа) – $5,6 \pm 0,4$ балла. При оценке по шкале HADS: в 1А группе – $9,8 \pm 2,7$ балла, в 1Б группе – $10,3 \pm 2,1$, в контрольной группе – $4,2 \pm 1,3$ балла ($p = 0,015$). Результаты настоящего исследования согласуются с данными других подобных исследований [6, 9].

Таким образом, метод фрактального анализа голоса может быть использован для первичной (скрининговой) диагностики психоэмоциональных расстройств у больных острым ИМ.

Проблема психоэмоциональных расстройств в кардиологии является актуальной на сегодняшний день, как в плане своевременной диагностики, так и адекватной коррекции.

Методы терапии психоэмоциональных нарушений в кардиологии во многом заимствованы из психиатрической практики – ведущее место принадлежит психофармакотерапии. При этом наряду с медикаментами рекомендуется использовать физио-, фито- и психотерапию с элементами психокоррекции, а также другие социореабилитационные воздействия, включая психообразовательную

работу с активным вовлечением больного и его семьи в лечебный процесс, что существенно повышает комплаенс.

В нашем исследовании в качестве корректирующей терапии применялся анксиолитик афобазол перорально в течение 4 недель по 5 мг 3 раза в день, после еды. Добавление этого препарата к стандартной терапии больных ИМ с сопутствующими психоэмоциональными нарушениями способствует улучшению соматического статуса, уменьшению проявлений вегетативной дисфункции, повышению толерантности к физической нагрузке.

Учитывая то, что у женщин инфаркт миокарда протекает несколько тяжелее, чем у мужчин, воздействие на факторы риска в виде психоэмоциональных расстройств должно быть своевременным и адекватным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда. М., 2006; 464.
2. Вострухова С.В. Выбор тактики лечения больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST: клинические результаты, динамика качества жизни, клинико-экономический анализ. Автореф. дис. ...к.м.н. М., 2008; 14.
3. Jneid H., Fonarow G.C., Cannon C.P., et al. Sex differences in medical care and early death after acute myocardial infarction. *Circulation* 2008;118(25):2803–10.
4. Malacrida R., Genoni M., Maggioni A.P., et al. A comparison of the early outcome of acute myocardial infarction in women and men. The Third International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *N Engl J Med* 1998;338(1):8–14.
5. Смулевич А.Б., Сыркин А.Л. Психокardiология. М.: МИА, 2005.
6. Погосова, Г.В. Психоэмоциональные расстройства при сердечно-сосудистых заболеваниях: терапевтические аспекты. *Consilium Medicum* 2006;8(5):118–23.
7. Frasure-Smith N., Lesperance F. Depression and coronary heart disease. *Herz* 2006; 31 (Suppl 3):64–8.
8. Лебедева Н.Н., Сидорова О.А., Марагей Р.А., Котровская А.Н. Фрактальный анализ речевого сигнала при различных эмоциональных состояниях в модельных экспериментах. *Биомедицинская радиоэлектроника* 2010;1:3–7.
9. Сыромятникова Л.И. Гендерные особенности клинико-метаболического и психоэмоционального статуса у больных инфарктом миокарда и их прогностическое значение. Автореф. дис. ...д.м.н. – П., 2010.

Интенсивная терапия больных с острым коронарным синдромом и стойкой депрессией: результаты рандомизированного исследования

Депрессия – установленный фактор риска смерти и нефатальных коронарных событий (инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, экстренной реваскуляризации) у больных с острым коронарным синдромом (ОКС). В настоящем исследовании изучалась эффективность интенсивного лечения больных с депрессией, перенесших ОКС. С этой целью в ходе мониторинга всех поступлений в 5 стационаров больных с ОКС и стойкой депрессией (≥ 10 баллов по шкале депрессии Бека в течение 1 недели в стационаре и последующих 3 месяцев) рандомизировали в группу интенсивного лечения депрессии ($n = 80$) и в группу обычного лечения ($n = 77$). Группу контроля составили 80 больных с ОКС без депрессии. Лечение депрессии включало психотерапию (индивидуальную, групповую) и/или фармакотерапию. Первичной конечной точкой считалась оценка пациентом проводимого лечения, данная через 6 месяцев лечения. Показано, что в группе интенсивного лечения удовлетворены лечением были 54% больных, в группе обычного лечения – 19%; отношение шансов (ОШ) 5,4 (95% ДИ 2,2–12,9). Оценка депрессии по шкале Бека снизилась в одинаковой степени и у мужчин и у женщин в среднем на 5,7 (95% ДИ 3,8–7,6) и 1,9 (0,1–3,8) балла соответственно; величина эффекта (d) была равна 0,59. По завершению исследования коронарные события (все нефатальные) были зафиксированы у 4 и 13% больных ($p = 0,047$) соответственно. В группе больных с ОКС без депрессии – в 6% случаев ($p = 0,49$ по сравнению с группой интенсивной терапии). Таким образом, интенсивная терапия больных с ОКС и депрессией приводит к более высокой оценке больными проводимого лечения, большему снижению выраженности симптомов депрессии и, возможно, улучшает прогноз заболевания.

Источник: Arch Intern Med. 2010 Apr 12;170(7):600–8. Enhanced depression care for patients with acute coronary syndrome and persistent depressive symptoms: coronary psychosocial evaluation studies randomized controlled trial. Davidson KW, Rieckmann N, Clemow L, et al.

ПРЕОДОЛЕНИЕ ГИПОКАЛИЕМИИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ТИАЗИДНЫХ ДИУРЕТИКОВ

Тиазидные диуретики имеют длительную историю своего применения при сердечно-сосудистых заболеваниях, однако некоторые метаболические эффекты, в частности, повышение экскреции калия с мочой, в последние десятилетия заметно снизили частоту их назначения. Появление современных тиазидных диуретиков, таких как индапамид, особенно его уменьшенной и пролонгированной формы в дозе 1,5 мг, позволило значительно уменьшить число случаев гипокалиемии при сохранении антигипертензивного эффекта, воздействий на конечные точки и осложнений со стороны органов-мишеней и улучшить фармакокинетический профиль препарата.

Ключевые слова: тиазидные диуретики, индапамид СР, гипокалиемия.

Thiazide diuretics are used in treatment of cardiovascular diseases for a long time. Their metabolic effects, for example increase of potassium excretion with urine, made administration of thiazide diuretics less frequent. Modern thiazide drug indapamide is available in prolonged form and reduced dose 1.5 mg. It makes possible significantly decrease of hypokalaemia rate combined with good antihypertensive effect, influence on endpoints, and reduction of complications and improvement of pharmacocinetic profile of the drug.

Key words: thiazide diuretics, indapamide SR, hypokalaemia.

**Н.Ш.Загидуллин,
Ш.З.Загидуллин**

Башкирский
государственный
медицинский
университет, Уфа



для
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

**Науфаль Шамилеви
Загидуллин,**
д.м.н., профессор
кафедры пропедевтики
внутренних болезней
Башкирского
государственного
медицинского
университета

Адрес: 450000 Уфа,
ул. Ленина, 3;
e-mail: nau36@mail.ru

К ардиоваскулярная патология является ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире, в том числе и в России. Недостаточный контроль артериального давления (АД) приводит к увеличению риска развития цереброваскулярных заболеваний на 62%, а ишемической болезни сердца (ИБС) – на 49% [1]. Артериальная гипертензия (АГ) считается важнейшим фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а должный контроль способен снизить риск инсульта головного мозга на 35–40%, ИБС – на 20–25% [2]. Каждое повышение систолического артериального давления (САД) на 20 мм и диастолического (ДАД) на 10 мм рт. ст. увеличивает риск сердечно-сосудистых событий (ССС) примерно в 2 раза [3].

Из всех классов препаратов, используемых для длительной терапии больных с гипертонической болезнью, тиазидные диуретики являются одним из самых старых, начиная свою историю еще в 1958 г. [4]. Механизм действия препаратов этого класса заключается главным образом в снижении объема плазмы крови и сердечного выброса с последующим уменьшением сосудистой проницаемости, что и приводит к снижению АД. Последние исследования показывали, что САД является более значимым предиктором смерти, инсульта и инфаркта миокарда, чем ДАД в популяции населения старше 55 лет. Именно у больных этой возрастной категории с изолированной систолической АГ и натрийзависимым механизмом развития заболевания тиазидные диуретики стали препаратами выбора при начале лечения [5]. Подтверждение этому получено в нескольких крупных исследованиях. Так, например, в исследовании SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) тиазидный диуретик хлорталидон показал свою эффективность в снижении, прежде всего, САД (на 13 мм рт. ст. по сравнению с плацебо), что привело к снижению числа инсультов и других ССС у больных пожилого возраста (≥ 60 лет) [6].

В мета-анализе TRIALIST основные существующие антигипертензивные препараты проиллюстрировали примерно одинаковую эффективность в снижении числа ССЗ, при этом тиазидные диуретики были более эффективны в снижении частоты развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) [7, 8].

В крупном исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) эффективность тиазидного диуретика

(хлорталидон), β -блокатора, антагониста кальция и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) была сравнима между собой в отношении первичной конечной точки (суммарное число фатальных и нефатальных событий, связанных с ИБС) [9]. В то же время, в группе пациентов, получивших тиазидный диуретик в дозе 12,5–25 мг, было отмечено меньше инсультов и случаев развития ХСН, чем в группе с ИАПФ, и меньше случаев ХСН – при сравнении с антагонистом кальция.

Потенцируя эффект всех других лекарственных групп (кроме, наверное, антагониста кальция [10]), тиазидные диуретики являются неотъемлемой частью комбинированной антигипертензивной терапии, которая весьма часто назначается уже на начальных этапах лечения больных с АГ. В соответствии с европейскими и американскими рекомендациями по лечению больных АГ тиазидные диуретики могут применяться как в режиме монотерапии, так и в составе комбинированной терапии [11, 12]. Существуют, конечно, и ограничения приема тиазидных диуретиков, в частности, наличие выраженной ХСН и хронической почечной недостаточности [5].

В последние десятилетия произошло некоторое «охлаждение» отношения к тиазидным диуретикам из-за неоптимального соотношения профиля безопасности и эффективности препаратов этого класса, а также внедрения большого количества новых антигипертензивных препаратов. Частое развитие нежелательных лекарственных реакций на фоне диуретической терапии, таких как нарушение толерантности к глюкозе, ухудшение липидного профиля, повышение уровня мочевой кислоты, заставило отказаться от высоких доз классических тиазидных диуретиков, в частности, гидрохлортиазида (ГХТ) и хлорталидона.

Особое внимание в отношении побочных эффектов длительной терапии тиазидными диуретиками уделяют калийуретическому эффекту. Клинически и экспериментально доказано, что снижение уровня калия в сыворотке крови способно привести к появлению смертельно опасных аритмий и даже внезапной смерти [13–15]. В частности, частота встречаемости гипокалиемии на фоне терапии тиазидным диуретиком в исследовании ALLHAT составила 7,2% через один год [9], в исследовании SHEP – 8,5% через четыре года [6]. Известно, что частота возникновения гипокалиемии четко коррелирует с дозой тиазидных диуретиков. Кроме того, известно, что использование тиазидных диуретиков может ухудшить толерантность к глюкозе, но точный механизм этого эффекта до сих пор не ясен. Так, например, отмечено, что индуцированная тиазидным диуретиком гипокалиемия может приводить к снижению секреции

инсулина и повысить таким образом концентрацию глюкозы [16]. Кроме того, A.J.Zillich и соавт. (2006), проанализировав результаты 59 рандомизированных клинических исследований (РКИ), продемонстрировали отрицательную корреляцию средней силы ($r = -0,54$) между степенью снижения уровня калия и величиной повышения уровня глюкозы [17].

Следует отметить, что для тиазидных диуретиков не свойственно быстрое начало антигипертензивного действия, и для достижения оптимальной эффективности (снижения АД) препаратов этого класса может потребоваться несколько дней терапии [18]. Эти ограничения в применении классических тиазидных диуретиков привели к попыткам и, в конечном счете, к созданию нового поколения тиазидных диуретиков с совершенно новыми свойствами.

Индапамид и его пролонгированная форма

В последние 20 лет в связи с появлением индапамида интерес к антигипертензивной терапии, включающей тиазидный диуретик, вновь заметно вырос. Индапамид является представителем нового поколения тиазидоподобных диуретиков, полученных из хлоросульфонида. Он уже имеет клиническую историю как эффективный антигипертензивный препарат с хорошей переносимостью. Его краткосрочное действие обусловлено влиянием на проксимальный отдел дистальных канальцев нефрона, что приводит к натрийуретическому эффекту, характерному для представителей класса диуретиков. В то же время у этого представителя тиазидных диуретиков имеется и дополнительная антигипертензивная активность, проявляющаяся, прежде всего, в вазодилатирующем эффекте [19]. Это свойство индапамида позволяет достигать более быстрого и стойкого контроля АД, что обусловлено снижением сосудистой реактивности к ангиотензину I и II, адреналину, норадреналину, тромбоксану A_2 [20, 21]. Кроме того, отмечено, что индапамид ингибирует процессы свободно-радикального окисления [21], а также описан и его антисклеротический эффект [22].

Несмотря на менее выраженный диуретический эффект в сравнении с классическими тиазидными и тем более петлевыми диуретиками, индапамид при длительной терапии также способен вызывать нарушения электролитного состава. Таким образом, за усиление антигипертензивного эффекта индапамида пациенты «платят» дополнительным ростом экскреции калия с мочой. В частности, в Австралии за период с 1984 по 2000 г. в результате применения индапамида было отмечено возникновение 87 случаев гипонатриемии и гипокалиемии; число указанных побочных эффектов было больше, чем при ис-

пользовании ГХТ [19]. Важно отметить, что более 80% всех случаев гипонатриемии и гипокалиемии на фоне терапии, включавшей диуретик (учитывались также случаи, возникшие на фоне применения ГХТ и амилорида), наблюдались у больных пожилого возраста (≥ 65 лет), чаще у женщин [23].

Как в экспериментальных исследованиях, так и в РКИ, было показано, что натрийуретический и калийуретический эффекты четко коррелировали с дозой тиазидного/тиазидоподобного диуретика [6, 9, 24–26]. Однако следует подчеркнуть, что максимум натрийуретического эффекта, по сравнению с калийуретическим, достигался при более низких дозах диуретического препарата. Поэтому в европейских и американских рекомендациях с целью обеспечения безопасности терапии делается акцент на желательности использования как можно меньших доз препаратов для достижения необходимого уровня АД [11, 12]. Кроме того, в различных международных рекомендациях по АГ для улучшения фармакокинетического профиля действия антигипертензивных препаратов постулируется использование препаратов с 24-часовым действием однократной разовой дозы.

Все эти положения способствовали созданию новой лекарственной формы индапамида с медленным высвобождением препарата (англ. *sustained release*, или *CR*). Использование пролонгированной формы позволило снизить дозу препарата до 1,5 мг, не проигрывая в то же время в антигипертензивном эффекте. При этом фармакокинетический профиль индапамида стал более пологим, пик концентрации в крови достигается через 12 часов после приема. Для сравнения: при приеме индапамида обычного высвобождения в дозе 2,5 мг отмечается резкий подъем концентрации препарата в плазме уже через час после применения с последующим резким снижением (рис. 1). Медленное высвобождение индапамида *CR* позволяет достичь постоянной концентрации препарата в

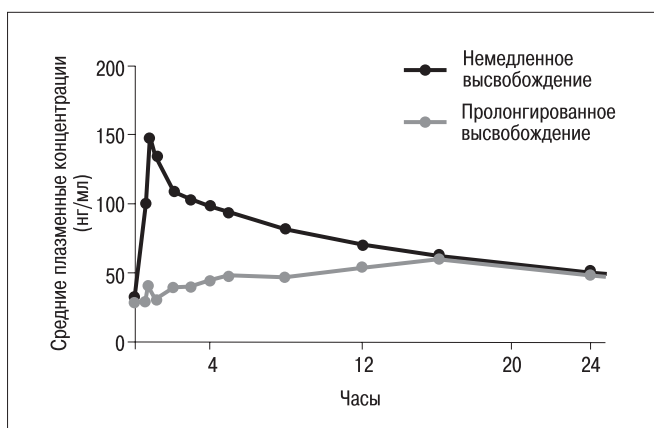


Рисунок 1. Биодоступность индапамида с быстрым и медленным высвобождением [27]

плазме крови и одновременно контроля АД в течение 24 часов после его приема. В частности, оригинальная конструкция гидрофобного матрикса в структуре одного из дженериков индапамида *CR* (Равел *CR*, КРКА, Словения) позволяет существенно пролонгировать эффект препарата, увеличивая время высвобождения активной субстанции до 16 раз!

Теоретической базой для уменьшения дозировки индапамида послужили экспериментальные данные и результаты РКИ. Так, на моделях животных индапамид *CR* в дозировке 1 мг/кг массы тела увеличивал натрийурез в 3 раза, а калийурез — в 1,2 раза. Вместе с тем его более высокие дозы не приводили к росту натрийуреза, увеличивая риск гипокалиемии, то есть натрийуретический эффект достигался в гораздо меньших дозах, чем калийуретический [20]. Одной из важнейших целей создания пролонгированной формы препарата было как раз уменьшение калийуретического эффекта.

В одном из РКИ приняли участие 285 человек, которые были рандомизированы для приема индапамида с быстрым высвобождением в дозе 2,5 мг или в форме *CR* в дозе 1,5; 2,0 или 2,5 мг, причем препараты назначались в течение двух месяцев через месяц «отмывочного» периода [27]. Результатом исследования стал вывод об отсутствии дозозависимого эффекта в отношении снижения САД и ДАД между индапамидом с быстрой формой высвобождения в дозе 1,5 мг и его медленной формой 2,5 мг. Гипокалиемия (уровень калия в плазме крови $< 3,4$ ммоль/л) была отмечена в 11% случаев в группе с ретардной формой индапамида в отличие от 29% в группе индапамида 2,5 мг, 18 — индапамида 2 мг и 14% — индапамида *CR* 2,5 мг.

В другом РКИ с участием 405 пациентов с умеренной АГ эффект индапамида немедленного высвобождения сравнивался с пролонгированной формой уже в течение трех месяцев [27]. Конечными точками в этом исследовании были не только уровень АД, но и частота возникновения побочных эффектов, таких как гипокалиемия. При почти одинаковом снижении АД по окончании трех месяцев лечения соответственно на 69 и 66% от исходного уровня в обеих группах гипокалиемия (уровень калия в плазме крови $< 3,4$ ммоль/л) встречалась значительно реже в группе больных, получавших пролонгированную форму (9%), чем в группе получавших препарат немедленного высвобождения (24%; $p < 0,001$). При продлении периода исследования еще на девять месяцев эта тенденция сохранилась, а такие негативные метаболические осложнения терапии тиазидным диуретиком, как увеличение уровня глюкозы крови, общего холестерина, триглицеридов, мочевой кислоты, креатинина, в обеих группах не определялись.

При анализе результатов двух исследований, в которые вошли 690 пациентов с АГ, D.Guez и соавт. был показан эффект индапамида СР 1,5 мг в снижении САД и ДАД соответственно на 18 и 11 мм рт. ст. [28]. Кроме того, только у 15 пациентов (2,1%) определялся уровень калия плазмы < 3 ммоль/л, что было гораздо меньше, чем в других исследованиях в отношении хлорталидона и ГХТ [29].

В российском исследовании АРГУС-2 индапамид СР назначался как в составе моно-, так и комбинированной терапии у 1 439 пациентов с трудно контролируемой АГ и не получавших до этого диуретиков. Через три месяца после начала терапии от 75 до 92% пациентов в различных подгруппах имели оптимальный уровень АД (< 140/90 мм рт. ст.). При этом за три месяца терапии ни об одном случае гипокалиемии не сообщалось [30].

Еще в одном российском исследовании БОЛЕРО (Базовое ЛЕчение и антигипертензивный эффект: препарат Равел СР у пациентов с артериальной гипертонией) также изучались профиль безопасности и влияние на качество жизни индапамида СР (Равел СР, КРКА) в течение двух месяцев у пациентов с АГ [26]. Исследование было простым, открытым, контролируемым, проспективным с последовательным включением мужчин и женщин с АГ ($n = 2\ 200$). Всем больным с эссенциальной гипертензией назначался препарат Равел СР в дозировке 1,5 мг/сут. Через два месяца проводимой терапии было показано достоверное снижение как САД, так и ДАД соответственно на 18 и 15%, а также частоты сердечных сокращений на 6%, уровня глюкозы крови – 4, креатинина – 3, общего холестерина – 9, триглицеридов – на 8% [31].

Снижение дозировки индапамида в форме с немедленным высвобождением, по крайней мере, не снизило эффективность препарата в предотвращении поражения органов-мишеней (сердце и почки). В частности, в исследовании LIVE (Left ventricular hypertrophy: Indapamide Vs Enalapril) индапамид СР 1,5 мг показал высокую эффективность в отношении обратного ремоделирования при гипертрофии левого желудочка [32]. Причем эффект снижения массы миокарда левого желудочка был больше, чем на фоне применения эналаприла в дозе 20 мг/сут.

В исследовании X-CELLENT ($n = 388$) индапамид СР снижал 24-часовое АД в большей степени, чем амлодипин в дозе 5 мг [33]. Известно, что при сравнении с эналаприлом ГХТ не показал такого эффекта в отношении снижения микроальбуминурии – важного маркера поражения почек и высокого сердечно-сосудистого риска [34]. С другой стороны, в исследовании NESTOR (NatriliX SR vs Enalapril Study on hypertensive Type II diabetes with microalbuminuria)

индапамид СР 1,5 мг снижал альбуминурию в той же степени, как и эналаприл, который известен своим выраженным нефропротективным эффектом [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тиазидные диуретики по праву занимают ведущее место в терапии больных с АГ, особенно в составе комбинированной терапии. Классическими показаниями к проведению терапии с применением тиазидных диуретиков являются систолическая АГ, пожилой возраст пациентов и натрийзависимая форма АГ. Однако некоторые серьезные метаболические эффекты, такие как гипокалиемия, развивающаяся у 8–11% больных, вынудили значительно снизить дозу препаратов и способствовали ограничению их использования. Действительно, гипокалиемическое состояние способно привести к появлению не только некоторых серьезных кардиальных аритмий, но и, по мнению некоторых авторов, является причиной снижения толерантности к глюкозе и развития сахарного диабета 2-го ти-па. Не так давно в клинической практике стал использоваться индапамид в дозе 2,5 мг, обладающий дополнительным к диуретическому вазодилатирующим свойством, что позволяет добиться на фоне его применения более выраженного антигипертензивного эффекта при менее выраженном калийуретическом действии. Создание пролонгированной формы индапамида с меньшей дозировкой (1,5 мг) во многом решило проблему развития гипокалиемии при применении классических тиазидных диуретиков и индапамида 2,5 мг. Вместе с тем индапамид СР 1,5 мг обладает более благоприятным фармакокинетическим профилем, выраженными антигипертензивным и органопротективными свойствами. Таким образом, улучшение профиля безопасности индапамида СР позволяет рекомендовать его широкому кругу пациентов с АГ не только в составе комбинированного лечения, но и в виде монотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Загидуллин Н.Ш., Загидуллин Ш.З. Ренессанс диуретической терапии для индапамида в пролонгированной форме. Лечащий врач 2008; 3: 88–90.
2. Collins R., MacMahon S., et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. Lancet 1990; 335(8693): 827–38.
3. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R. Age specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. Lancet 2002; 360: 1903–13.
4. Freis E.D., Wanko A., Wilson I.M., et al. Treatment of essential hypertension with chlorothiazide (Diuril). JAMA 1958; 166(2): 137–40.

5. Moser M., Feig P. Fifty years of thiazide diuretic therapy for hypertension. *Arch Intern Med* 2009; 169(20): 1851–6.
6. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by anti-hypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265(24): 3255–64.
7. Neal B., MacMahon S., Chapman N. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000; 356(9246): 1955–64.
8. Turnbull F., Neal B., Ninomiya T., et al. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2008; 336(7653): 1121–3.
9. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288(23): 2981–97.
10. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L., et al.; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359(23): 2417–28.
11. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–53.
12. Chobanian A.V., Bakris G.J., Black H.R., et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206–52.
13. Cohen J.D., Neaton J.D., Prineas R.J., Daniels K.A. Diuretics, serum potassium and ventricular arrhythmias in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Cardiol* 1987; 60: 548–54.
14. Grobbee D.E., Hoes A.W. Non-potassium-sparing diuretics and risk of sudden cardiac death. *J Hypertens* 1995; 13 (12 Part 2): 1539–45.
15. Hoes A.W., Grobbee D.E., Lubsen J. Sudden cardiac death in patients with hypertension. An association with diuretics and betablockers? *Drug Saf* 1997; 16: 233–41.
16. Houston M.C. The effects of antihypertensive drugs on glucose intolerance in hypertensive nondiabetics and diabetics. *Am Heart J* 1988; 115: 640–56.
17. Zillich A.J., Garg J., Basu S., et al. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension* 2006; 48: 219–24.
18. Rahn K.H. Clinical pharmacology of diuretics. *Clin Exp Hypertens A* 1983; 5(2): 157–66.
19. Calder J.A. Mechanism of antihypertensive action of thiazide diuretics and related drugs: direct vascular effects. *J Drug Dev* 1992; 4(4): 189–98.
20. Bataillard A., Schiavi P., Sassard J. Pharmacological properties of indapamide: rationale for use in hypertension. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37(Suppl.): 7–12.
21. Campbell D.B., Brackman F. Cardiovascular protective properties of indapamide. *Am J Cardiol* 1990; 65: 11–27H.
22. Janeca P., Kojsova S., Jendekova L., et al. Indapamide-induced prevention of myocardial fibrosis in spontaneous hypertension rats is not nitric oxide-related. *Physiol Res* 2007; 56: 825–8.
23. Chapman M., Hanrahan R., McEwen J., Marley J. Hyponatraemia and hypokalaemia due to indapamide. *MJA* 2002; 176 (5): 219–21.
24. Materson B.J., Oster J.R., Michael U.F., et al. Dose response to chlorthalidone in patients with mild hypertension. Efficacy of a lower dose. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 24: 192–8.
25. McKenney J.M., Goodman R.P., Wright J.T.Jr., et al. The effect of low-dose hydrochlorothiazide on blood pressure, serum potassium, and lipoproteins. *Pharmacotherapy* 1986; 6: 179–84.
26. Moore R.A., Seki T., Oheim K., et al. Antihypertensive action of indapamide and review of pharmacology and toxicology. *Curr Med Res Opin* 1977; 5(Suppl. 1): 25–32.
27. Ambrosioni E., Safar M., Degaute J.P., et al. Low-dose antihypertensive therapy with 1.5 mg sustained-release Indapamide: results of randomised double-blind controlled studies. *J Hypertens* 1998; 16: 1677–84.
28. Guez D., Mallion J.M., Degaute J.P., et al. Traitement de l'hypertension artérielle par l'indapamide 1,5 mg, comprimé enrobé à libération prolongée: synthèse des résultats. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1996; 89(54): 17–25.
29. Morgan D.B., Davidson C. Hypokalaemia and diuretics: an analysis of publications. *BMJ* 1980; 280: 905–8.
30. Kobalava Z.D., Kotovskaya Y.V., Villevalde S.V., Moiseev V.S. Treating hypertension by rational use of diuretics: results of the Russian ARGUS-2 Study. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(9): 2229–37.
31. Глезер М.Г. Результаты программы «Базовое лечение и антигипертензивный эффект: препарат ПАВЕЛ СР у пациентов с артериальной гипертензией» (БОЛЕРО). Гендерные аспекты. Проблемы женского здоровья 2007; 3(2): 3–10.
32. Gosse P., Sheridan D.J., Zannad F., et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 versus enalapril 20: the LIVE study. *J Hypertens* 2000; 18: 1465–75.
33. London G.M., Schmeider R, Calvo C., et al. On behalf of the X-CELLENT study investigators. Indapamide SR versus candesartan and amlodipine in hypertension: the X-CELLENT study. *Am J Hypertens* 2006; 19: 113–21.
34. Hallab M., Gallois Y., Chatellier G., et al. Comparison of reduction in microalbuminuria by enalapril and hydrochlorothiazide in normotensive patients with insulin dependent diabetes. *BMJ* 1993; 306: 175–82.
35. Marre M., Garcia-Puig J., Kokot F., et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction hypertensive patients with type 2 diabetic: the NESTOR study. *J Hypertens* 2004; 22: 1613–22.