

Северо-Западный федеральный медицинский
исследовательский центр имени В.А. Алмазова

Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет
имени академика И. П. Павлова

Общероссийская
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЛИГА



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Конради А. О. (Санкт-Петербург)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Баранова Е. И. (Санкт-Петербург)

Цырлин В. А. (Санкт-Петербург)

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Гринёва Е. Н. (Санкт-Петербург)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Коростовцева Л. С. (Санкт-Петербург)

Ратова Л. Г. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алёхин А. Н. (Санкт-Петербург)

Атьков О. Ю. (Москва)

Багров А. Я. (США)

Баранцевич Е. Р. (Санкт-Петербург)

Бассетти К. (Швейцария)

Галявич А. С. (Казань)

Драпкина О. М. (Москва)

Калинина А. М. (Москва)

Карпенко М. А. (Санкт-Петербург)

Карпов Р. С. (Томск)

Кобалава Ж. Д. (Москва)

Козиолова Н. А. (Пермь)

Котовская Ю. В. (Москва)

Либис Р. А. (Оренбург)

Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)

Наркевич К. (Польша)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Недогода С. В. (Волгоград)

Орлов С. Н. (Канада)

Петрищев Н. Н. (Санкт-Петербург)

Симонова Г. И. (Новосибирск)

Хирманов В. Н. (Санкт-Петербург)

Шустов С. Б. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Арутюнов Г. П. (Москва)

Бондаренко Б. Б. (Санкт-Петербург)

Волков В. С. (Тверь)

Гапон Л. И. (Тюмень)

Добронравов В. А. (Санкт-Петербург)

Дупляков Д. В. (Самара)

Занкетти А. (Милан, Италия)

Земцовский Э. В. (Санкт-Петербург)

Лазебник Л. Б. (Москва)

Лакатта Э. (США)

Ланфан К. (США)

Мартынов А. И. (Москва)

Моисеев В. С. (Москва)

Оганов Р. Г. (Москва)

Ощепкова Е. В. (Москва)

Панов А. В. (Санкт-Петербург)

Слайт П. (Великобритания)

Стессен Ж. (Бельгия)

Хамет П. (Канада)

Шальнова С. А. (Москва)

Шапино Д. (США)

Чурина С. К. (Санкт-Петербург)

ИЗДАЕТСЯ с 1995 года

ISSN 1607-419X (печатная версия)

ISSN 2411-8524 (электронная версия)

Свидетельство о регистрации
ПИ № ФС77-36338 от 22.05.09.
Выдано Федеральной службой
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Перечень
изданий, рекомендованных Высшей
аттестационной комиссией
ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Российский
индекс научного цитирования,
импакт-фактор РИНЦ (2014) 0,676

Периодичность — 6 выпусков в год
Тираж — 5 000 экземпляров

Директор по маркетингу
Таничева А. А.

Главный бухгалтер
Шапон М. В.

Технический редактор
Новоселова К. О.

Корректор
Герцен К. В.

Дизайн, верстка
Морозов П. В.

Архив номеров: htn.almazovcentre.ru,
www.journal.ahleague.ru
на сайте Научной Электронной Библиотеки
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Подача рукописей:

htn.almazovcentre.ru

Переписка с авторами:

ag_journal@almazovcentre.ru

Размещение рекламы:

ahleague@mail.ru

Подписка: www.ahleague.ru,
ahleague@mail.ru

по каталогу агентства «Роспечать»:

подписной индекс 36876 (стр. 84).

Тематическая рассылка по специалистам.

*Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.*

Все права защищены © 2015.

Полное или частичное воспроизведение
материалов, опубликованных в журнале,
с коммерческой целью допускается только
с письменного разрешения редакции.

Почтовый адрес редакции:

ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.

Тел./факс: 8 (812) 702-37-33.

E-mail: ag_journal@almazovcentre.ru,
htn.almazovcentre.ru

18+

**V.A. Almazov Federal North-West
Medical Research Centre**

**First Pavlov State Medical University
of St. Petersburg**

All-Russian Antihypertensive League



EDITOR-IN-CHIEF

Konradi A.O. (St Petersburg)

VICE-EDITORS

Baranova E. I. (St Petersburg)

Tsyrlin V. A. (St Petersburg)

EDITOR OF THE ISSUE

Grineva E.N. (St Petersburg)

SCIENTIFIC EDITORS

Korostovtseva L. S. (St Petersburg)

Ratova L. G. (St Petersburg)

EDITORIAL BOARD

A. N. Alekhin (St Petersburg)
O. Y. Atkov (Moscow)
A. Y. Bagrov (USA)
E. R. Barantsevich (St Petersburg)
C. L. Bassetti (Switzerland)
A. S. Galyavich (Kazan)
O. M. Drapkina (Moscow)
A. M. Kalinina (Moscow)
M. A. Karpenko (St Petersburg)
R. S. Karpov (Tomsk)
Z. D. Kobalava (Moscow)
N. A. Koziolova (Perm)
Y. V. Kotovskaya (Moscow)
R. A. Libis (Orenburg)
O. M. Moiseeva (St Petersburg)
K. Narkiewicz (Poland)
D. V. Nebieridze (Moscow)
S. V. Nedogoda (Volgograd)
S. N. Orlov (Canada)
N. N. Petrishchev (St Petersburg)
G. I. Simonova (Novosibirsk)
V. N. Khirmanov (St Petersburg)
S. B. Shustov (St Petersburg)

EDITORIAL COUNCIL

G. P. Arutyunov (Moscow)
B. B. Bondarenko (St Petersburg)
S. K. Churina (St Petersburg)
V. A. Dobronravov (St Petersburg)
D. V. Duplyakov (Samara)
L. I. Gapon (Tyumen)
P. Hamet (Canada)
E. Lakatta (USA)
L. B. Lazebnik (Moscow)
C. Lenfant (USA)
A. I. Martynov (Moscow)
V. S. Moiseev (Moscow)
R. G. Oganov (Moscow)
E. V. Oschepkova (Moscow)
A. V. Panov (St Petersburg)
S. A. Shalnova (Moscow)
J. Shapiro (Ohio, USA)
P. Sleight (Oxford, United Kingdom)
J. A. Steassen (Leuven, Belgium)
V. S. Volkov (Tver)
A. Zanchetti (Milan, Italy)
E. V. Zemtsovskiy (St Petersburg)

SINCE 1995

ISSN 1607-419X (printed)
ISSN 2411-8524 (online)

Registration certificate
PI# FS77-36338 dated
May 22, 2009, issued
by Federal Supervisory Service
on Mass Media, Information Technologies
and Mass Communication
(Roskomnadzor)

The Journal is recommended by the High
Attestation Commission as one
of the leading scientific journals
for publications

The Journal is included
in the Russian Citation Index,
RCI impact-factor (2014) 0,676

Periodicity — 6 issues per year
Circulation 5000 copies.

Director on Marketing Tanicheva A. A.

General Accountant Shapson M. V.

Technical editor Novoselova K. O.

Proofreader Gertsen K. V.

Makeup Morozov P. V.

Archive: htn.almazovcentre.ru,
www.journal.ahleague.ru
web-site of Scientific Electronic Library
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Article submission and guidelines:

htn.almazovcentre.ru

Advertising: ahleague@mail.ru
Editors, Editorial board and Editorial
Team do not hold responsibility
for advertising materials.

Subscription: www.ahleague.ru,
ahleague@mail.ru

Rospechat catalogue #36876 (p. 84).

Direct mailing to specialists.

Copyright © 2015. For commercial re-use,
distribution, and reproduction, please,
contact ag_journal@almazovcentre.ru
Non-commercial reuse, distribution,
and reproduction provided the original
work is properly cited, is permitted.

Editorial office: 2 Akkuratov street,
St Petersburg, 197341 Russia.

Phone/fax: +7(812)702-37-33.

E-mail: ag_journal@almazovcentre.ru,
htn.almazovcentre.ru

Содержание:

Content:

- | | |
|---|---|
| <p>334 Бабенко А. Ю. Роль сахароснижающих препаратов в контроле артериального давления у пациентов с сахарным диабетом 2 типа</p> <p>349 Шишкин А. Н., Худякова Н. В., Пчелин И. Ю., Иванов Н. В. Патогенетические аспекты кардиоваскулярных эффектов эстрогенов</p> <p>356 Ковалева Ю. В. Гормоны жировой ткани и их роль в формировании гормонального статуса и патогенезе метаболических нарушений у женщин</p> <p>372 Баранова Е. И., Большакова О. О., Зазерская И. Е., Юсипова Т. Х. Влияние заместительной гормональной терапии с дроспиреноном на структурно-функциональные параметры сердечно-сосудистой системы у женщин с гипертонической болезнью и абдоминальным ожирением в постменопаузе</p> <p>378 Крюков Н. Н., Титова Ю. Ф., Киселева Г. И., Губарева И. В. Инсулинорезистентность у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от риска сердечно-сосудистых осложнений</p> <p>386 Каронова Т. Л., Баженова Е. А., Беляева О. Д., Березина А. В., Иванова Т. Г., Галкина О. В., Гринёва Е. Н. Роль дефицита витамина D в формировании артериальной гипертензии</p> <p>394 Шапкова Е. А., Мамонтов О. В., Быстрова А. А., Каронова Т. Л. Состояние автономной регуляции сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом 1 типа с артериальной гипертензией и нормальным уровнем артериального давления</p> | <p>334 Babenko A. Yu. The role of glucose-lowering drugs in blood pressure control in patients with type 2 diabetes mellitus</p> <p>349 Shishkin A. N., Khudyakova N. V., Pchelin I. Yu., Ivanov N. V. Pathogenic aspects of the cardiovascular effects of estrogens</p> <p>356 Kovalyova Yu. V. Adipose tissue hormones and their role for female fertility and metabolic disorders</p> <p>372 Baranova E. I., Bolshakova, O. O. Zazerskaya I. E., Yusipova T. Kh. Effects of hormone replacement therapy with drospirenone on cardiovascular system in postmenopausal hypertensive women with abdominal obesity</p> <p>378 Kryukov N. N., Titova Yu. F., Kiseleva G. I., Gubareva I. V. Insulin resistance in hypertensive patients depending on cardiovascular risk</p> <p>386 Karonova T. L., Bazhenova E. A., Belyaeva O. D., Berezina A. V., Ivanova T. G., Galkina O. V., Grineva E. N. The role of vitamin D deficiency in hypertension development</p> <p>394 Shapkova E. A., Mamontov O. V., Bystrova A. A., Karonova T. L. Autonomic regulation of cardiovascular system in patients with type 1 diabetes mellitus with arterial hypertension and normal blood pressure</p> |
|---|---|

Содержание:

- 403** Николаева А. В. **Клинико-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с первичным гипотиреозом и сопутствующей артериальной гипертензией**
- 409** Волкова А. Р., Беркович О. А., Дора С. В., Дыгун О. Д. **Субклинический гипотиреоз и риск артериальной гипертензии у больных ишемической болезнью сердца**
- 416** Цой У. А., Коростовцева Л. С., Свиричев Ю. В., Семёнов А. П., Ваулина Д. А., Кравченко С. О., Конради А. О., Гринёва Е. Н. **Показатели артериального давления и распространенность артериальной гипертензии у больных акромегалией с обструктивным апноэ во время сна**
- 426** Никитина И. Л., Тодиева А. М., Ильина М. Н., Буданова М. В., Васильева Е. Ю., Каронова Т. Л. **Опыт лечения витамином D: возможно ли повлиять на метаболические и кардиоваскулярные факторы риска у детей с ожирением?**
- 436** Зайцев Д. Н., Говорин А. В. **Некоторые маркеры эндотелиальной дисфункции у больных хроническим простатитом**

Content:

- 403** Nikolaeva A. V. **Structural and functional changes of cardiovascular system in primary hypothyroidism co-existent with hypertension**
- 409** Volkova A. R., Berkovich O. A., Dora S. V., Dygun O. D. **Subclinical hypothyroidism and hypertension risk in patients with coronary artery disease**
- 416** Tsoy U. A., Korostovtseva L. S., Sviryayev Yu. V., Semenov A. P., Vaulina D. A., Kravchenko S. O., Konradi A. O., Grineva E. N. **Blood pressure levels and hypertension prevalence in acromegalic patients with obstructive sleep apnoe**
- 426** Nikitina I. L., Todieva A. M., Iilina M. N., Budanova M. V., Vasileva T. Yu., Karonova T. L. **Experience of vitamin D supplementation — is it possible to influence the metabolic and cardiovascular risk in obese children?**
- 436** Zaytsev D. N., Govorin A. V. **Some markers of endothelial dysfunction in patients with chronic prostatitis**



Глубокоуважаемые читатели!

Перед вами новый номер журнала, посвященный эндокринным заболеваниям и артериальной гипертензии. Среди опубликованных в журнале статей вы найдете лекции, обзоры и оригинальные исследования. Большинство из них рассматривает вопросы связи различной эндокринной патологии и сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, артериальной гипертензии.

Лекция А. Ю. Бабенко «Роль сахароснижающих препаратов в контроле артериального давления у пациентов с сахарным диабетом 2 типа» представляет современные данные о влиянии на артериальное давление лекарственных препаратов, используемых для лечения сахарного диабета. В обзоре А. Н. Шишкина и соавторов «Патогенетические аспекты кардиоваскулярных эффектов эстрогенов» подробно рассмотрены молекулярные механизмы действия эстрогенов. Обзорная лекция Ю. В. Ковалевой «Гормоны жировой ткани и их роль в формировании гормонального статуса и патогенезе метаболических нарушений у женщин» рассматривает жировую ткань как один из органов эндокринной системы.

Распространенность дефицита и недостатка витамина D чрезвычайно велика во всем мире. В двух из представленных в журнале статей обсуждается вклад дефицита витамина D в развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Приведены доказательства ассоциации дефицита витамина D и артериальной гипертензии у взрослых, которая, по мнению исследователей, реализуется через абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность. В когорте детей продемонстрировано благоприятное влияние нормализации сывороточной концентрации витамина D на метаболические и кардиоваскулярные факторы риска.

Авторы двух статей, посвященных патологии щитовидной железы, получили разные результаты о влиянии субклинического гипотиреоза на сердечно-сосудистую систему. Если в одной работе подчеркивается отсутствие

какого-либо влияния субклинического гипотиреоза на ремоделирование левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью, то в другом исследовании, включавшем большую популяцию пациентов с субклиническим гипотиреозом, продемонстрирована роль последнего в развитии коронарного атеросклероза и артериальной гипертензии. Вероятно, расхождения в представленных результатах связаны с различием исследуемых популяций.

На страницах данного выпуска обсуждаются возможности диагностики ранних (доклинических) нарушений автономной регуляции сердечно-сосудистой системы, позволяющие своевременно проводить профилактические и лечебные мероприятия, еще раз подчеркивается роль инсулинорезистентности в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.

Несмотря на то, что термин «гормональная заместительная терапия» в настоящее время не используется и заменен на термин «менопаузальная гормональная терапия», данные работы Е. И. Барановой и соавторов представляют несомненный интерес: назначение эстрогенов в сочетании с дроспиреноном даже в течение короткого периода времени сопровождалось снижением массы тела, окружности талии и артериального давления у женщин. Однако необходимы длительные исследования для подтверждения полученных в работе данных.

Интерес представляют впервые публикующиеся результаты исследования об особенностях течения артериальной гипертензии у больных акромегалией без предшествующего лечения в зависимости от наличия обструктивного апноэ во сне средне-тяжелой степени.

Надеюсь, что представленные в журнале статьи будут интересны эндокринологам, кардиологам и врачам других специальностей.

С уважением

д. м. н., профессор

Е. Н. Гринёва

Роль сахароснижающих препаратов в контроле артериального давления у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

А.Ю. Бабенко

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Северо-Западный федеральный медицинский
исследовательский центр имени В. А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия
Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Бабенко Алина Юрьевна,
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, пр. Пархоменко, д. 15,
Санкт-Петербург, Россия, 194156.
Тел.: +7(812)702-55-95.
E-mail: alina_babenko@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
22.07.15 и принята к печати 11.08.15.*

Резюме

Высокий вклад в развитие сосудистых осложнений сахарного диабета 2-го типа (СД2) не только гипергликемии, но и таких компонентов синдрома инсулинорезистентности, как ожирение, дислипидемия и артериальная гипертензия (АГ), диктует необходимость учитывать влияние на них различных факторов. Начало XXI века характеризуется появлением целого ряда новых фармакологических агентов для лечения СД2, а также изменением концепции подхода к лечению с глюкоцентрической на многофакторную. Создание новых групп противодиабетических препаратов (ПП) с множественными негликемическими эффектами существенно усложнило выбор терапии для каждого конкретного больного и, несомненно, требует расширения знаний специалистов в этой области. Настоящий обзор посвящен одному из негликемических эффектов — влиянию различных групп ПП на уровень артериального давления у пациентов с СД2. Мы надеемся, что представленная работа позволит врачам лучше ориентироваться в выборе ПП при СД2 и сопутствующей АГ и принимать оптимальные решения в каждом индивидуальном случае.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, противодиабетические препараты, артериальное давление, метформин, препараты сульфонилмочевины, тиазолидиндионы, ингибиторы дипептидил-пептидазы-4, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа

Для цитирования: Бабенко А.Ю. Роль сахароснижающих препаратов в контроле артериального давления у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Артериальная гипертензия. 2015;21(4):334–348. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-334-348.

The role of glucose-lowering drugs in blood pressure control in patients with type 2 diabetes mellitus

A.Yu. Babenko

V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia
First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Alina Yu. Babenko
V.A. Almazov Federal North-West Medical
Research Centre, 15 Parkhomenko avenue,
St Petersburg, 194156 Russia.
Phone: +7(812)702-55-95.
E-mail: alina_babenko@mail.ru

*Received 22 July 2015;
accepted 11 September 2015.*

Abstract

Various factors contribute the development of cardiovascular complications in type 2 diabetes mellitus (DM2): hyperglycemia and components of insulin resistance syndrome, including obesity, dyslipidemia and arterial hypertension. All of them should be considered in therapeutic strategies. In the beginning of 21st century new pharmacological agents were developed leading to the major changes in DM2 treatment. So, an ideal treatment should have not only a glucose-lowering effect, but other (“non-glycemic”) actions affecting multiple coexistent factors. Since the novel classes of antidiabetic drugs with additional favorable pleiotropic effects independent from direct glucose-lowering effect have been introduced, the choice of an appropriate agent has become more complicated and requires individual approach and wide knowledge in this area. The present articles reviews various groups of glucose-lowering agents and their effects on blood pressure level in DM2 patients. We believe it will help to make the right individual choice of an antidiabetic agent taking into account its pleiotropic effects.

Key words: arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, antidiabetic drugs, blood pressure, metformin, sulfonylureas, thiazolidinediones, dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors

For citation: Babenko AYu. The role of glucose-lowering drugs in blood pressure control in patients with type 2 diabetes mellitus. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(4):334–348. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-334-348.

Введение

Многочисленные исследования продемонстрировали, что у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) существенно повышена заболеваемость сердечно-сосудистыми, цереброваскулярными и почечными болезнями и смертность от них по сравнению с недиабетической популяцией [1]. Так, у людей с СД2 в 2–4 раза увеличена заболеваемость ишемической болезнью сердца, в 10 раз — атеросклерозом периферических артерий; сердечно-сосудистая смертность у таких пациентов выше в 3–4 раза. На долю сердечно-сосудистых и цереброваскулярных причин приходится 75% смертей пациентов с СД2 [2]. Это ухудшение прогноза обусловлено

не только гипергликемией, но и другими метаболическими изменениями, свойственными синдрому инсулинорезистентности в целом и, в частности, СД2. Так, в исследовании UKPDS38 было продемонстрировано, что вклад повышенного артериального давления (АД) в увеличение риска инфаркта и особенно инсульта существенно превышает таковой для гипергликемии [3]. В то же время развитие сахарного диабета (СД) и артериальной гипертензии (АГ) — взаимосвязанные процессы. Так, в исследовании T. W. Gress и соавторов (2000) было показано, что за 6 лет наблюдения частота развития СД2 у пациентов с АГ была более чем в 2 раза выше, чем у нормотензивных пациентов

(12 и 26,5 % соответственно) [4]. С другой стороны, нарастание уровня гликемии также ассоциировано с увеличением риска развития АГ. V. V. Solomaa с соавторами (1991) в процессе 20-летнего наблюдения за пациентами с различным уровнем гликемии было показано, что риск развития АГ у пациентов с гликемией натощак 6,6 ммоль/л и выше был в 1,71 раза выше, чем у пациентов с нормогликемией (глюкоза натощак 5,1 ммоль/л и ниже) [5]. Во Фрамингемском исследовании у пациентов с СД2 АГ встречалась значительно чаще (у 54 против 38 % у пациентов без СД2, $p < 0,001$), а показатели АД были выше [6]. Был отмечен синергичный эффект СД и АГ в отношении развития миокардиального фиброза, нефропатии. Повышение риска развития СД2 на фоне АГ в значительной степени определяется хронологией синдрома инсулинорезистентности, для которого характерно более раннее развитие таких метаболических нарушений, как ожирение, дислипидемия и АГ, и более позднее развитие СД2. Повышение риска развития АГ у пациентов с повышенным уровнем гликемии носит более сложный характер и определяется целым рядом факторов, что отражено на рисунке 1. Любые отклонения уровня

гликемии от нормы — гипергликемия, гипогликемия и, при чередовании обеих компонент, высокая вариабельность гликемии — являются мощными индукторами оксидативного стресса (ОС), повышения продукции вазоконстрикторных факторов, активации симпатической нервной системы, что способствует повышению АД. Развитие диабетической нефропатии становится новым значимым фактором в развитии АГ при СД.

До последнего времени лечение СД2 было в основном сосредоточено на контроле гликемии [7], причем не всем ее компонентам придавалось должное значение. Например, вариабельность гликемии (ВГ), которая является наиболее мощным индуктором оксидативного стресса, практически не учитывается при выборе пероральных сахароснижающих препаратов [8]. Накопившиеся за последние годы данные о том, что только многофакторный подход с коррекцией всех метаболических нарушений (масса тела, АД, липиды) позволяет минимизировать сердечно-сосудистый риск у больных СД2, требует тщательного анализа всех факторов, влияющих на эти метаболические нарушения, включая эффекты противодиабетиче-

Рисунок 1. Механизмы повышения артериального давления при сахарном диабете 2-го типа



Примечание: ИР — инсулинорезистентность; NO — оксид азота; СНС — симпатическая нервная система; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ЭД — эндотелиальная дисфункция; ОС — оксидативный стресс; КПП — конечные продукты гликирования; ГМК — гладкомышечные клетки; АД — артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ПАД — пульсовое артериальное давление.

Таблица 1

**ГРУППЫ И ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ,
ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ НА 2015 ГОД,
И ИХ ВЛИЯНИЕ НА АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ**

Группа препаратов	Глюкозоснижающий механизм действия	Эффекты, значимые для АД
Бигуаниды	Повышение чувствительности тканей к инсулину, снижение абсорбции углеводов, ингибирование глюконеогенеза, снижение уровня глюкагона	Ингибирование гипертрофии кардиомиоцитов при АД, снижение индуцированного ангиотензином II синтеза белка и увеличенное фосфорилирование AMPK и eNOS, продукции NO
Препараты сульфонилмочевины	Повышение уровня инсулина	Усиление эффектов инсулина, прибавка массы тела
Глиниды	Повышение уровня инсулина	Усиление эффектов инсулина, прибавка массы тела
Глитазоны	Повышение чувствительности тканей к инсулину	Позитивное действие: противовоспалительные эффекты и улучшение ЭФ, уменьшение ИР. Негативное действие: задержка жидкости
Ингибиторы альфа-глюкозидазы	Подавление расщепления дисахаридов, следовательно, уменьшение образования глюкозы для всасывания в ЖКТ	Снижение массы тела, уменьшение вариабельности гликемии
Ингибиторы ДПП-4	Глюкозозависимая регуляция секреции инсулина и глюкагона, ингибирование глюконеогенеза	Умеренное повышение натрийуреза, снижение вариабельности гликемии → уменьшение выраженности оксидативного стресса
Агонисты рецепторов ГПП-1	Глюкозозависимая регуляция секреции инсулина и глюкагона, ингибирование глюконеогенеза, снижение моторики ЖКТ и аппетита	Усиление натрийуреза, снижение массы тела, уменьшение вариабельности гликемии → уменьшение выраженности оксидативного стресса
Ингибиторы SGLT2	Усиление экскреции глюкозы с мочой	Умеренный осмодиурез, усиление натрийуреза, снижение массы тела
Инсулин	Снижение уровня глюкозы	В физиологических концентрациях активация eNOS, улучшение капиллярного кровотока, противовоспалительные и кардиопротективные эффекты, однако гиперинсулинемия вызывает ЭД, ГЛЖ

Примечание: АД — артериальное давление; ДПП4 — дипептидилпептидаза-4; ГПП1 — глюкагоноподобный пептид-1; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; AMPK (adenosinmonophosphate-proteinkinase K) — аденозинмонофосфатзависимая протеинкиназа K; eNOS (endothelial nitric oxide synthase) — эндотелиальная синтаза оксида азота; ЭФ — эндотелиальная функция; ИР — инсулинорезистентность; ЭД — эндотелиальная дисфункция; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка.

ских препаратов (ПП). Так как использование этих препаратов — наиболее постоянный и важный компонент терапии СД2, необходимо тщательно оценивать как позитивное, так и негативное их влияние на все параметры.

Актуальность такого анализа определяется многообразием групп ПП, доступных в настоящее время (табл. 1), и, соответственно, разнообразием их эффектов. По основному механизму действия их можно условно поделить на препараты, повышающие чувствительность к инсулину, препараты, повышающие секрецию инсулина, и препараты,

влияющие на уровень глюкозы другими путями. Можно ожидать позитивного влияния на АД от тех препаратов, которые улучшают чувствительность тканей к инсулину и/или имеют плеiotропные эффекты, такие как улучшение эндотелиальной функции (ЭФ) — ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП4), метформин, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1), тиазолидиндионы (ТЗД); уменьшение воспаления, усиление натрийуреза — аГПП-1, ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (sodium-glucose co-transporter type 2, SGLT2); осмодиуреза (ингиби-

торы SGLT2, иSGLT2). Однако общеизвестен факт, что ожидания, основанные на теоретических предположениях и экспериментальных данных, не всегда подтверждаются в реальной клинической практике. В настоящем обзоре представлен анализ данных о влиянии различных групп ПП на АД по данным как экспериментальных, так и клинических исследований и метаанализов.

Наибольшее количество информации накоплено по давно занявшему прочные позиции в лечении СД2 препарату — бигуаниду **метформину**. Это единственный сахароснижающий препарат, показавший однозначное положительное влияние на сердечно-сосудистый риск и уменьшивший, по данным UKPDS, риск развития инфаркта миокарда на 39%, а риск инсульта — на 41% [9]. Наибольшая польза от лечения метформином была выявлена у пациентов с избыточным весом. Так, в исследовании UKPDS в подгруппе пациентов с избыточным весом (> 120% от идеальной массы тела), лечение метформином сопровождалось уменьшением риска достижения любой связанной с СД конечной точки ($p = 0,003$), смертности от всех причин ($p = 0,02$) и риска развития инсульта ($p = 0,03$), по сравнению с пациентами, получавшими интенсивную терапию хлорпропамидом, глибенкламидом или инсулином [10]. Метаанализ клинических исследований подтвердил снижение риска сердечно-сосудистых осложнений при использовании метформина по сравнению с плацебо [7, 11].

Метформин подавляет печеночный глюконеогенез и увеличивает чувствительность печени к глюкозе путем активации аденозинмонофосфат-

(АМФ)-зависимой протеинкиназы K (АМРК) и печеночной киназы B1 (LKB1) [12]. Активация АМРК, вероятно, участвует в обеспечении благоприятных сердечно-сосудистых эффектов метформина [12, 13]. В частности, активация АМРК сопровождается увеличением синтеза оксида азота, торможением синтеза холестерина, жирных кислот и образования реактивных форм кислорода. С точки зрения антигипертензивных эффектов, наиболее значима способность метформина улучшать функциональное состояние эндотелия. Метформин предотвращает индуцированный гипергликемией апоптоз эндотелиальных клеток; в этом отношении эффекты метформина сопоставимы с таковыми у антиоксиданта N-ацетилцистеина [12, 14, 15]. Молекулярно-клеточные эффекты метформина, обеспечивающие позитивное влияние на АД, представлены в таблице 2.

Между тем на фоне других сердечно-сосудистых эффектов метформина (торможение атерогенеза, кардиопротекция) его влияние на АД достаточно скромно.

Так, по данным метаанализа 19 исследований, проведенного M. G. Wulffele и соавторами в 2004 году [16], прием метформина приводил к снижению систолического АД (САД) на 1,09 мм рт. ст., а диастолического АД (ДАД) — на 0,97 мм рт. ст. Таким образом, антигипертензивный эффект не относится к ведущим позитивным влияниям метформина на сердечно-сосудистую систему.

Препараты сульфонилмочевины (ПСМ) связывают с неблагоприятными сердечно-сосудистыми результатами уже с 1970 года. В исследовании UGDP

Таблица 2

**МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ МЕТФОРМИНА,
ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Активность	Эффект
Повышение чувствительности к инсулину	Снижение факторов сердечно-сосудистого риска, ассоциированных с ИР и АД
Снижение массы тела и выраженности туловищного ожирения	Снижение объема висцерального жира, ассоциированное со снижением ИР
Антиоксидантный эффект	Уменьшение апоптоза ЭК и оксидативного повреждения клеточных структур
Нейтрализация КПП	Уменьшение потенциала повреждения ключевых ферментов и тканей, что повышает устойчивость ЭК к апоптозу, уменьшение ОС/апоптоза
Снижение экспрессии эндотелиальных молекул адгезии	Уменьшение адгезии воспалительных клеток в эндотелий
Снижение дифференцировки воспалительных клеток в макрофаги Улучшение микроциркуляции	Уменьшение воспаления и атерогенеза. Улучшение кровоснабжения тканей

Примечание: КПП — конечные продукты гликирования; ИР — инсулинорезистентность; ЭК — эндотелиальная клетка; ОС — оксидативный стресс.

(University Group Diabetes Program) применение толбутамида было ассоциировано с увеличенной сердечно-сосудистой смертностью по сравнению с лечением инсулином или плацебо [17]. В последующих исследованиях результаты по влиянию ПСМ на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность носили непоследовательный характер. Так, по данным исследования UKPDS, показатели сердечно-сосудистой смертности не различались у пациентов, получавших хлорпропамид или инсулин [10]. Различия в результатах исследований могут быть обусловлены как большой гетерогенностью данной группы препаратов, так и сложным балансом эффектов: с одной стороны — положительное влияние на сердечно-сосудистую систему благодаря устранению гипергликемии, с другой стороны — отрицательные эффекты, обусловленные гиперинсулинемией (прибавка массы тела, гипогликемии, высокая ВГ).

ПСМ увеличивают секрецию инсулина, связываясь с субъединицей SUR1 (sulphonyl urea receptor — рецептор сульфонилмочевины) и вызывая закрытие аденозинтрифосфат-(АТФ)-зависимых калиевых каналов (КАТР) в панкреатических бета клетках [18]. Между тем, открытие сердечных КАТР обеспечивает ишемическое preconditionирование и защищает кардиомиоциты от ишемического повреждения. Неселективные ПСМ, связываясь с SUR2 на кардиомиоцитах, могут увеличить ишемическое повреждение [19]. С точки зрения оценки антигипертензивного действия ПСМ, важно их влияние на гладкомышечные клетки (ГМК) сосудов. Открытие КАТР в ГМК сосудов обеспечивает вазодилатацию. Неселективные ПСМ, связываясь с SUR2 ГМК сосудов, закрывают КАТР в ГМК, что сопровождается ухудшением вазодилатации, вазоконстрикцией и повышением АД [20]. Кроме этого, антигипертензивный эффект у данной группы препаратов опосредован их влиянием на функции эндотелия и уже упомянутым действием, связанными с гиперинсулинемией. Было показано, что в гипоталамических клетках также обнаружены КАТР, открытие которых усиливает эффекты лептина, гормона адипоцитов, обеспечивающего появление чувства насыщения и способствующего увеличению энергетических расходов [21]. ПСМ через SUR вмешиваются в эти эффекты, замедляя наступление чувства насыщения и уменьшая расход энергии. Это отчасти объясняет трудности снижения массы тела во время терапии ПСМ.

В литературе представлены единичные работы, посвященные влиянию ПСМ на АД; по данным крупных исследований, нет никаких доказательств, что ПСМ оказывают положительное влияние

на АД. Напротив, в 52-недельном исследовании терапия глибуридом была ассоциирована с небольшим увеличением САД [22]. Однако при оценке эффектов селективного ПСМ гликлазида было выявлено незначительное снижение АД (на 0,7 мм рт. ст. для САД и на 0,6 мм рт. ст. для ДАД) [23]. В недавно опубликованном исследовании С. L. Roumie и соавторов (2012) показано, что лечение ПСМ в течение 12 месяцев сопровождалось статистически значимым увеличением АД по сравнению с группой, получавшей лечение метформином [24]. При этом повышение АД четко коррелировало с увеличением веса: увеличение индекса массы тела на каждый 1 кг/м² сопровождалось повышением САД на 1,07 мм рт. ст. (0,74–1,40; $p < 0,0001$). Через год терапии у 68,3 % пациентов, получавших метформин, установлены нормальные показатели АД, в то время как нормализация АД достигнута лишь у 64,2 % пациентов, получавших ПСМ ($p = 0,01$). Одной из задач исследования РЕКОРД было сравнение влияния на АД метформина, росиглитазона и ПСМ. При сравнении росиглитазона с ПСМ (12 месяцев терапии) отмечалось более выраженное снижение АД при приеме росиглитазона: САД уменьшилось на 2,7 (95 % доверительный интервал, 95 % ДИ 0,5–4,9) мм рт. ст. ($p = 0,016$); ДАД — на 2,1 (95 % ДИ 0,7–3,4) мм рт. ст. ($p = 0,003$) [25]. Данные этого исследования, в отличие от предыдущего, не продемонстрировали связи изменений АД с изменением массы тела и/или чувствительности тканей к инсулину. Ни в одной из групп лечения не было найдено значимых корреляций между изменением среднесуточного АД (по результатам суточного мониторирования АД) и изменением индекса инсулинорезистентности (Homeostatic assessment model, НОМА), так же как и с изменением массы тела. Авторы связали различия во влиянии препаратов на уровень АД с различным их действием на ЭФ, в частности, на эндотелийзависимую вазодилатацию и продукцию оксида азота, а также на ГМК сосудистой стенки [25].

Меглиниды (натеглинид, репаглинид) также осуществляют свои эффекты через КАТР и, являясь секретогонами инсулина, проявляют тот же спектр эффектов, что и ПСМ (прибавка массы тела, гипогликемии), хотя и менее выраженные в силу кратковременности их действия [18].

Глитазоны представляют собой группу, уже длительное время вызывающую серьезные дебаты в отношении их сердечно-сосудистых эффектов. Несколько метаанализов поставили вопрос о сердечно-сосудистой безопасности росиглитазона [26, 27], отметив увеличенный риск госпитализаций по причине застойной сердечной недостаточности

(отношение риска 2,10, 95 % ДИ 1,35–3,27). Все представители класса агонистов PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma — рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом, гамма) вызывают задержку жидкости, и этот эффект связывают с увеличением экспрессии эпителиальных натриевых каналов (epithelial sodium channel, ENaC), ведущей к стимуляции реабсорбции натрия в дистальных отделах нефрона [7]. Несмотря на это, агонисты PPAR γ уменьшают АД и микроальбуминурию [28]. Благоприятное влияние глитазонов, особенно пиоглитазона, на сердечно-сосудистые функции связывают с их плеiotропными эффектами, такими как снижение провоспалительных маркеров, и влиянием на выработку адипоцитокинов адипоцитами. В ядре клетки агонисты PPAR γ (глитазоны) связываются с рецептором PPAR- γ . Активируясь при связывании с глитазонами, он вызывает экспрессию ряда генов, которые регулируют высвобождение из адипоцитов жировой ткани гормонов — адипоцитокинов, при этом они ингибируют секрецию резистина и активируют синтез адипонектина [28–30]. Недостаток адипонектина — типичное проявление дисфункции висцеральных адипоцитов при туловищном ожирении, которое сопровождается снижением чувствительности тканей к инсулину, ухудшением толерантности к глюкозе, повышением АД. Низкий уровень адипонектина является независимым фактором риска гипертрофии левого желудочка. Другое проявление дисфункции висцеральных адипоцитов — избыток резистина — также сопровождается нарастанием инсулинорезистентности (ИР) и ухудшением толерантности к глюкозе. Из других, способствующих улучшению контроля АД эффектов глитазонов следует отметить ингибирование секреции вазоактивных веществ, таких как ангиотензиноген и ангиотензин II [31], увеличение транскрипции генов некоторых индуцирующих вазодилатацию белков, например, натрийуретического пептида С-типа [32]. ТЗД увеличивают экспрессию генов ренальной, эндотелиальной и нейрональной NO-синтазы [31, 32]. Снижение уровней матриксных металлопротеиназ (ММП), в частности, ММП-9, и ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI 1, plasminogen activator inhibitor — ингибитор активатора плазминогена), приводящее к ингибированию разрушения матрикса под их действием, сопровождается улучшением функции эндотелия за счет стимуляции синтеза оксида азота. Это было, в частности, продемонстрировано в исследовании, изучавшем влияние терапии росиглитазоном на эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) в пробе с реактивной гиперемией плечевой артерии. В процессе терапии отмечены улучшение ЭЗВД, сниже-

ние концентрации асимметричного диметиларгина и улучшение эластичности артерий [33, 34]. Таким образом, улучшение ЭФ, вероятно, является одним из механизмов снижения АД [31–34]. ТЗД могут снижать содержание кальция в ГМК сосудов [31] и ингибировать их пролиферацию, индуцированную инсулином [31,32]. В экспериментальных исследованиях (in vitro) было продемонстрировано прямое влияние тиазолидиндионов на ГМК сосудистой стенки путем блокады кальциевых каналов. Блокирование внутреннего Ca²⁺ потока через каналы L-типа в ГМК приводило к ее расслаблению, что в сосудистой стенке (in vivo) должно сопровождаться снижением АД (вазодилатация) [35]. Эти эффекты противоположны влиянию СМ на активацию кальцийзависимых калиевых каналов, приводящих к вазоконстрикции и увеличению АД [20]. Косвенным подтверждением этому могут служить результаты уже упомянутого исследования РЕКОРД, в котором отмечался больший антигипертензивный эффект при добавлении росиглитазона к ПСМ, чем при добавлении его к метформину.

Предполагается, что уменьшение ИР на уровне эндотелиальной клетки приводит к улучшению ЭФ, что может рассматриваться как причина снижения АД, несмотря на то, что по результатам РЕКОРД в целом чувствительность к инсулину существенно не изменилась. Одним из путей обеспечения этого механизма может быть усиление антиоксидантных свойств эндотелиоцитов.

Хотя пиоглитазон и росиглитазон отличаются по влиянию на сердечно-сосудистую систему, в частности, на уровень липидов, их действие на АД носит однонаправленный характер: по данным метаанализа R. Qayyum и J. Adomaityte (2006) оба препарата снижали АД как у больных СД2 с АГ или без нее, так и у пациентов с АГ без СД2, причем антигипертензивные эффекты росиглитазона были более выражены [33]. Антигипертензивный эффект росиглитазона был существенным у пациентов с ИР, в то время как у пациентов без ИР изменения АД были незначимы. Снижение уровня АД в дневное время при приеме росиглитазона было более значимым, чем изменения ночных показателей. Снижение САД было более выраженным и достигало –3,47 мм рт. ст. (от –4,91 до –2,02, $p = 0,01$) по данным метаанализа, включившего оба препарата, и –15 мм рт. ст. при офисном измерении в исследовании, изучавшем росиглитазон. Снижение ДАД составило соответственно –1,84 (от –3,43 до –0,25, $p = 0,0001$) и –5 мм рт. ст.

Ингибиторы альфа-глюкозидаз. В Российской Федерации эта группа представлена препаратом акарбоза. Уменьшая расщепление дисахаридов в ки-

шечнике и поступление глюкозы через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), этот препарат способствует снижению массы тела, уровня триглицеридов, постпрандиальной гликемии и вариабельности гликемии (ВГ), что сопровождается уменьшением оксидативного стресса (ОС). Показано, что вследствие увеличения времени нахождения и концентрации углеводов в кишечнике под воздействием акарбозы происходит усиление продукции ГПП-1.

У пациентов с исходными нарушениями гликемии в исследовании STOP-NIDDM применение этого препарата сопровождалось умеренным снижением риска развития АГ (снижение относительного риска на 34 %, абсолютного риска — на 5,3 %, отношение шансов 0,66, $p = 0,006$). Однако большинство исследований не подтвердило влияния акарбозы на АД или микроальбуминурию [36].

Новым направлением в лечении СД2 явилось использование препаратов с так называемым инкретиновым эффектом. Наиболее изученным инкретином является ГПП-1. Рецепторы ГПП-1 найдены в сосудистых клетках, моноцитах и макрофагах, и в значительном числе исследований продемонстрированы благоприятные сердечно-сосудистые эффекты ГПП-1 (табл. 3).

В настоящее время создано две группы препаратов: агонисты рецепторов ГПП-1 (аГПП-1),

которые устойчивы к деградации ДПП-4 и обладают длительным действием, и ингибиторы ДПП-4 (иДПП-4), которые замедляют ферментативное расщепление нативного ГПП-1. Препараты обеих групп повышают уровень ГПП-1, усиливая его эффекты. Однако аГПП-1 и иДПП-4 имеют существенные различия в механизмах действия. Фермент ДПП-4 представлен во многих тканях и вовлечен в широкий диапазон процессов, помимо его влияния на метаболизм и концентрацию инкретинных [38–40]. аГПП-1 обеспечивают только эффекты ГПП-1 и стимулируют его рецепторы с активностью, в 5 раз превышающей физиологическую, в то время как иДПП-4 увеличивают уровень ГПП-1 в циркуляции в физиологических пределах [39].

Таким образом, общим во влиянии аналогов ГПП-1 и ингибиторов ДПП-4 на сердечно-сосудистую систему является усиление прямого тормозящего действия ГПП-1 на окислительный стресс, сосудистое воспаление и улучшение ЭФ [38, 41, 42].

Агонисты рецепторов ГПП-1 (аГПП-1). В Российской Федерации эта группа препаратов представлена двумя препаратами: миметиком ГПП-1 эксенатидом и аналогом ГПП-1 лираглутидом [39, 40, 43]. Особенностью второго препарата является то, что он на 97 % аналогичен человеческому ГПП-1,

Таблица 3

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЭФФЕКТЫ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1

Увеличение поступления глюкозы в кардиомиоциты	Улучшение питания кардиомиоцитов
Подавление апоптоза через активацию цАМФ, PIK-3, PKA, Akt	Кардиопротекция
Активация гена гемоксигеназы (NO-1)	Уменьшение эндотелиальной дисфункции Увеличение активности NO NO-зависимая вазодилатация
Подавление гликогенсинтазы киназы-3 β	Кардиопротекция
Экспрессия гена Nrf2	Улучшение продукции и использования энергии, антиоксидантной и противовоспалительной защиты
Активация PPAR- β и - δ	Ингибирование макрофагов и моноцитов Противовоспалительный эффект Подавление процессов атеросклероза
Ингибирование каспазы-3	Подавление апоптоза и воспаления
Снижение TNF α -опосредованной секреции PAI-1 в культуре эндотелиоцитов	NO-независимая вазодилатация
Снижение выделения H ⁺ , увеличение выделения Na ⁺ за счет прямого влияния на Na ⁺ /H ⁺ транспорт в проксимальных канальцах	Увеличение диуреза и натрийуреза в ответ на нагрузку натрием и гиперволемию

Примечание: цАМФ — циклический аденозинмонофосфат; PIK-3 (phosphatidylinositol 3' -kinase) — фосфатидилинозитол 3' киназа; PKA (protein kinase A) — протеинкиназа A; Nrf2 (nuclear factor, erythroid 2-like 2) — ядерный фактор-2, родственник эритроидному фактору 2; PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) — рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами; TNF α (tumor necrosis factor α) — фактор некроза опухоли альфа; PAI (plasminogen activator inhibitor) — ингибитор активатора плазминогена.

что обеспечивает существенно меньшую иммуногенность. Длительность его действия при подкожном введении составляет 24 часа, что позволяет, в отличие от эксенатида, требующего двукратного введения, вводить его 1 раз в сутки [43].

В эксперименте установлено, что способность ГПП-1 влиять на сосудистую функцию может зависеть от типа сосуда. Так, в экспериментальных исследованиях аорта крысы отвечала на ГПП-1 дозозависимым расслаблением с порогом чувствительности 10 пкмоль, и этот эффект был эндотелий- и NO-независимым. Этот механизм был нечувствителен к циклооксигеназе и перекиси водорода (каталаза), но сопровождался повышением циклического АМФ и открытием каналов КАТР [44]. Ответ на активацию рецептора ГПП-1 и степень результирующей вазодилатации зависели от антагониста рецептора ГПП-1, эксендина (9–39) [44]. Легочные и бедренные артерии крысы также расслабляются в ответ на воздействие ГПП-1, однако максимальный вазорелаксационный ответ составляет не более 30% от ответа аорты и является эндотелийзависимым в легочной артерии крысы, но эндотелийнезависимым и нечувствительным к L-аргинину в ее бедренной артерии [44, 45]. В экспериментальных исследованиях эксендин-4 уменьшал действие ангиотензина II [41], снижая АД в модели сольчувствительной АГ у мышей [41]. Аналогичные результаты были получены при использовании эксенатида при сольчувствительной АГ у крыс [41].

В клинических исследованиях показано благоприятное влияние эксенатида и лираглутида на АД. В недавнем метаанализе 16 исследований, которые включили 3443 пациентов в группу лечения аГПП-1 и 2417 — в контрольную группу, эксенатид уменьшал САД и по сравнению с плацебо, и по сравнению с инсулином гларгин, со средним различием $-5,24$ и $-3,46$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,00001$ в обоих случаях). В группе эксенатида ДАД снизилось на $5,91$ мм рт. ст. ($p < 0,00001$) по сравнению с группой плацебо, и на $0,99$ мм рт. ст. ($p < 0,00001$) по сравнению с группой, леченной ситаглиптином. Изменения САД в этом метаанализе были также оценены в группах пациентов, получавших $1,2$ или $1,8$ мг лираглутида в день. Применение $1,2$ мг лираглутида сопровождалось уменьшением САД по сравнению с плацебо и глимепиридом, в среднем на $-5,60$ и $-2,38$ мм рт. ст. ($p < 0,00001$ и $p = 0,05$ соответственно). При назначении $1,8$ мг лираглутида САД снижалось в среднем на $-4,49$ и $-2,62$ мм рт. ст. по сравнению с плацебо и глимепиридом ($p < 0,00001$ в обоих случаях). При этом наиболее значимое снижение САД при лечении

аГПП-1 по сравнению с любым другим препаратом отмечается в группах с наиболее высоким исходным АД. Следует отметить, что снижение АД развивалось значительно раньше снижения массы тела, что свидетельствует о весонезависимых механизмах влияния данной группы препаратов на АД [45].

Ингибиторы ДПП-4. Начиная с 2007 года, в Российской Федерации был зарегистрирован целый ряд препаратов группы ингибиторов ДПП-4 (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин) [38–40]. Эффекты иДПП-4, группы препаратов, которые способствуют сохранению нативного ГПП-1, на первый взгляд должны быть аналогичны эффектам аГПП-1. Данные экспериментальных исследований подтвердили наличие у них способности улучшать функциональное состояние эндотелия, уменьшать воспаление и оксидативный стресс, снижать АД. Так, в экспериментальном исследовании линаглиптин продемонстрировал отчетливый антигипертензивный эффект у крыс с натрийзависимой гипертензией по сравнению с плацебо [46]. Однако нет уверенности, что этот эффект характерен для всего класса препаратов. Так, ситаглиптин продемонстрировал способность усиливать вазоконстрикторные эффекты ангиотензина II в почечных сосудах у спонтанно гипертензивных крыс как с метаболическим синдромом и СД, так и без него, но не у крыс с нормальным весом и АД (Wistar Kyoto) [47]. Shah Z. с соавторами (2011) показали, что ингибирование ДПП-4 алоглиптином в микроциркуляторном русле приводит к снижению сосудистого тонуса NO-зависимым путем, вызывая периферическую вазодилатацию и уменьшая периферическое сосудистое сопротивление [48].

Оценивая влияние на АД этой группы противодиабетических препаратов (ПП), следует учитывать, что фермент ДПП-4 вовлечен в метаболизм значительного количества биологически активных веществ. В их числе — ряд вазоактивных пептидов, в частности нейропептид Y, пептид YY, мозговой натрийуретический пептид (BNP), субстанция P [42, 49, 50], которые способны существенно влиять на уровень АД. Таким образом, действие иДПП-4 на АД может носить как ГПП-1-зависимый, так и ГПП-1-независимый характер. В частности, усиление продукции оксида азота и ингибирование продукции ангиотензина II, PAI-1, молекул адгезии сосудистого эндотелия 1 (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1) и молекул межклеточной адгезии (intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1), вероятно, являются и ГПП-1-зависимыми, и ГПП-1-независимыми эффектами [51, 52]. ДПП-4 обнаружен на поверхности многих типов клеток,

Таблица 4

ВАЖНЫЕ ДЛЯ КОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ЭФФЕКТЫ агПП-1 и иДПП-4 И ДИНАМИКА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Эффект	Лираглутид	Эксенатид	Алоглиптин	Саксаглиптин	Ситаглиптин	Вилдаглиптин	Линаглиптин
Масса тела	↓	↓/↔	↔	↔	↔	↔	↔
HbA1 C	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
eNOs и продукция NO	↑	↑	↑?	↑	↓	↑	↑
СРБ	↓	↓	нет данных	нет данных	↓	↓	↓
Маркеры ЭД: TNF-α, ICAM-1, VCAM-1	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
КИМ	↓	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных
САД	↓	↓	↓	↓/↔	↓/↔/↑	↓	↓/↔

Примечание: eNOs (endothelial nitric oxide synthase) — эндотелиальная синтаза оксида азота; TNF (tumor necrosis factor) — фактор некроза опухолей; VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1) — молекула адгезии сосудистого эндотелия 1; ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) — молекула межклеточной адгезии; СРБ — С-реактивный белок; КИМ — комплекс «интима-медиа»; САД — систолическое артериальное давление; ЭД — эндотелиальная дисфункция.

включая клетки проксимальных канальцев почек и эндотелиальные клетки [51, 52]. Усиление ренальной вазоконстрикции в упомянутом исследовании Jackson E. K. и Mi Z. (2008) авторы объясняли ухудшением деградации нейропептида Y (NPY) и пептида YY (ГПП-1-независимый эффект) [47].

В клинических исследованиях также изучались потенциальное влияние ингибиторов ДПП-4 на АД. Однако полученных данных недостаточно, чтобы определить, связаны ли эти эффекты непосредственно с ингибированием ДПП-4 или обеспечиваются посредством модуляции гормональной физиологии инкретиннов, и их результаты весьма противоречивы. Так, линаглиптин, проявивший антигипертензивный эффект в экспериментальных исследованиях, у пациентов с СД не оказывал отчетливого влияния на АД. В небольшом исследовании Mistry G. C. и соавторов (2008) терапия ситаглиптином у пациентов без СД сопровождалась очень скромным снижением САД — на 2–3 мм рт. ст. по данным суточного мониторинга АД [53]. В 24-недельном, двойном слепом, рандомизированном, мультицентровом, плацебо-контролируемом исследовании проводилось сравнение эффективности добавления вилдаглиптина 50 мг 1 р/сут (n = 143), 50 мг 2 р/сут (n = 143) или плацебо (n = 130) к терапии пациентов с СД2, получавших стабильную дозу метформина (около 2,1 г/сут), с неадекватным гликемическим контролем (с уровнем гликированного гемоглобина HbA1c = 7,5–11 %). Было установлено, что при присоединении вилдаглиптина развивается отчетливый дополнительный антигипертензивный эффект у пациентов с АГ (САД ≥ 140 мм рт. ст. и ДАД ≥ 90 мм рт. ст.). В сравнении с комбинацией плацебо и метформина, комбинация метформин/вилдаглиптин обеспечила значимо более выраженное снижение и ДАД (–4,0 в сравнении с –0,9), и САД (–9,8 в сравнении с –6,3) [54].

В недавнем метаанализе, в котором оценивались эффекты почти всех зарегистрированных на данный момент в Российской Федерации агПП-1 и иДПП-4 (лираглутид, эксенатид, алоглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин), среди последних положительное влияние на АД оказывали только алоглиптин и вилдаглиптин [48]. В этой работе не оценивались эффекты линаглиптина, данные по которому получены из других источников [55] (табл. 4).

Определенную ясность в понимании этих противоречий вносят данные исследования Marney A. и соавторов (2010), поднявших вопрос о возможном неблагоприятном взаимодействии между ингибированием ДПП-4 и ингибированием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)

у людей [56]. В этом исследовании изучалось действие на АД ситаглиптина в сочетании с ингибитором АПФ (иАПФ) эналаприлом. Было отмечено, что, когда ситаглиптин назначался перед началом терапии эналаприлом, антигипертензивный эффект высокой дозы иАПФ был ослаблен. Авторы предположили, что это было следствием активации симпатической нервной системы веществом (субстанцией) Р, с одной стороны, и уменьшением деградации нейропептида Y, который по механизму down-регуляции приводит к уменьшению вазодилатации, — с другой стороны. Интересный анализ причин этих противоречий был предложен в недавнем исследовании Jackson E. K. и соавторов (2015), в котором методом радиотелеметрии были исследованы долгосрочные эффекты ситаглиптина (80 мг/кг в день) в отношении АД в экспериментальных моделях, модулирующих различные клинические ситуации: у крыс со спонтанной АГ, крыс линии Wistar Kyoto и крыс линии Zucker Diabetic-Sprague Dawley (СД2 с ожирением) [57]. При этом у крыс со спонтанной АГ ситаглиптин через 3 недели приводил к значительному увеличению САД, среднего АД и ДАД на 10,3; 9,2, и 7,9 мм рт. ст. соответственно, и эта реакция была нивелирована совместным назначением селективного антагониста Y1-рецептора (рецептор нейропептида Y) BIBP3226 (2 мг/кг в день). При спонтанной АГ при введении ситаглиптина вместе с гидралазином (вазодилататор; 25 мг/кг в день) или эналаприлом (иАПФ, 10 мг/кг в день) также отмечено существенное повышение АД. У крыс линии Wistar Kyoto ситаглиптин незначительно снижал САД, среднее АД и ДАД (на 1,8; 1,1 и 0,4 мм рт. ст. соответственно). У крыс с СД2 (Zucker-Sprague Dawley крысы) применение ситаглиптина приводило к уменьшению САД, среднего АД и ДАД на 7,7; 5,8, и 4,3 мм рт. ст. соответственно и не изменял антигипертензивный эффект эналаприла. В этой же работе в опытах на изолированной почке крысы авторы обнаружили, что в почках крыс с СД2 NPY1–36 (агонист рецептора Y1) и GLP-1 (7–36) (агонист рецептора ГПП-1) оказывали очень слабое влияние на тонус почечных сосудов. Напротив, в почках крыс со спонтанной АГ и NPY1–36, и GLP-1 (7–36) оказывали мощное и эффективное сужение сосудов. Авторы заключили, что влияние ингибиторов ДПП-4 на АД зависит от условий и связано с активностью нейропептида Y в почке [57]. Во многих работах было отмечено повышение активности ДПП-4 при СД в целом и увеличение ее экспрессии в почке [40, 41]. Sun A. L. и соавторы (2012) также описали более высокий уровень ДПП-4 в микровезикулах в моче пациентов с СД

по сравнению со здоровыми людьми [58]. Эти данные подтверждают, что при СД метаболизм субстратов ДПП-4 изменен и приводят к мысли о том, что в реальной практике иДПП-4 могут оказывать различный эффект в отношении АД в зависимости от наличия и тяжести АГ у пациента с СД2, характера терапии и, вероятно, ряда других, пока неизвестных факторов. В то же время, возвращаясь к результатам метаанализа Rizzo M. и соавторов (2014), можно предположить, что различия влияния отдельных представителей этого класса на АД могут также определяться особенностями метаболизма и выведения препаратов [49].

Ингибиторы SGLT2 (иSGLT2) — новый класс пероральных антидиабетических препаратов, селективно ингибирующих белок SGLT2 и предотвращающих почечную реабсорбцию натрия и глюкозы в почке. Хорошо известно, что почки, помимо поддержания водного и электролитного гомеостаза, также играют важную роль в поддержании и регуляции АД. Это обеспечивается посредством регуляции объема внеклеточной жидкости через ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Если АД повышается, почки увеличивают выделение соли и воды так, чтобы уменьшить объем циркулирующей крови (ОЦК) и вернуть АД к нормальному уровню. Напротив, если АД снижается, почки уменьшают выделение соли и воды, ОЦК увеличивается, и АД возвращается к нормальному уровню [38, 59, 60].

Ингибирование SGLT2 приводит к уменьшению Tm-максимальной реабсорбционной емкости проксимального канальца и снижению почечного порога для глюкозы. Таким образом, у получающих лечение иSGLT2 пациентов глюкоза экскретируется почками. Количество выведенной глюкозы зависит от количества отфильтрованной глюкозы и, таким образом, от концентрации глюкозы в крови. В гипогликемическом диапазоне количество экскретируемой глюкозы будет очень небольшим, и по мере повышения концентрации глюкозы в крови количество экскретируемой глюкозы также будет увеличиваться. У пациентов с высокими исходными концентрациями глюкозы скорость экскреции глюкозы будет намного выше, чем у людей с почти нормальными значениями. В фармакокинетических/фармакодинамических исследованиях экскреция глюкозы с мочой составила приблизительно 80 г/сут. Потеря глюкозы сопровождается увеличением объема мочи (осмотический диурез) и выведением калорий (около 240 кал/сут) [59–61]. Таким образом, иSGLT2 оказывают антигипертензивное действие как прямо — путем снижения ОЦК (осмодиурез), усиления натрийуреза

и, возможно, через другие потенциальные пути (воздействуя на уровень вазоактивных медиаторов, на провоспалительные факторы и оксидативный стресс), так и косвенно — через снижение массы тела и уровня гликемии. Для эмпаглифлозина доказано также позитивное влияние на жесткость сосудистой стенки [62].

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано 3 препарата этого класса. В недавнем метаанализе 21 плацебо-контролируемого исследования показано снижение САД на 3,77 мм рт. ст. (95 % ДИ 4,65–2,90), в то время как по результатам анализа шести исследований с активной контрольной группой АД снизилось на 4,45 мм рт. ст. (95 % ДИ 5,73–3,18), по сравнению с контрольным препаратом. Аналогичным образом по данным анализа 16 плацебо-контролируемых исследований ДАД снизилось на 1,75 мм рт. ст. (95 % ДИ 2,27–1,23), в то время как по результатам шести исследований с активной контрольной группой изменение ДАД составило –2,01 мм рт. ст. (95 % с –2,62 до –1,39) [63]. Сравнение результатов 24-недельных исследований разных глифлозинов показало, что дапаглифлозин в дозе 10 мг снижает САД на 4,4 мм рт. ст., а ДАД — на 2,1 мм рт. ст. Канаглифлозин снижал САД дозозависимо в пределах от 2,6 до 5,7 мм рт. ст. в дозе 100 мг, и от 3,5 до 7,9 мм рт. ст. в дозе 300 мг. В двух исследованиях, в которых канаглифлозин назначался дополнительно к терапии СМ, снижение САД не было существенным, составив всего –0,1 мм рт. ст. (95 % ДИ 6,5–6,2). Таким образом, представители этого класса ПП обладают хотя и скромным (в пределах 3–6 мм рт. ст.), но стабильным антигипертензивным эффектом у больных СД2, что следует учитывать в рутинной практике, особенно принимая во внимание высокую распространенность АГ у пациентов с СД2.

Обсуждение влияния ИР на АД при СД останется вне рамок этого обзора. Это обусловлено прежде всего тем, что ее эффект будет зависеть не только и не столько от механизмов действия инсулина, сколько от дозы и схемы назначения. Не вызывает сомнений, что инсулин в физиологических дозах оказывает противовоспалительное действие, активирует eNOS, улучшает микроциркуляцию (табл. 1), но при этом в дозах, превышающих физиологические пределы, инсулин оказывает провоспалительные, проатерогенные эффекты, поэтому неадекватно подобранная доза и схема определяют высокий риск гипогликемий и высокую вариабельность гликемии. Соответственно, влияние терапии инсулином на АД будет, в основном, определяться опытом и грамотностью специалиста.

Заключение

Огромное количество ПП, доступных в настоящее время, поставило нас перед сложным выбором. Так, уже при назначении первой линии терапии, в соответствии с современными алгоритмами, мы выбираем среди нескольких классов препаратов, помимо традиционного метформина (идПП-4, аГПП-1, иSGLT2) [64, 65]. Благодаря большому выбору, мы получили возможность не только учитывать глюкозоснижающую эффективность того или иного препарата, но и применять персонализированный подход к лечению для каждого пациента. Представленный обзор может быть полезен при выборе терапии первой линии и комбинаций препаратов у пациентов с СД2 и АГ. Для этой категории больных при условии значимого избытка массы тела выгодным со всех позиций (снижение массы тела, гликемии, АД) будет выбор иSGLT2 или аГПП1, а при отсутствии избыточной массы тела — идПП-4, доказавшего способность снижать АД (вилдаглиптин) и/или положительно воздействовать на факторы сердечно-сосудистого риска, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом при АГ (жесткость сосудистой стенки, микроальбуминурию) (линаглиптин) [46]. При использовании этой группы препаратов будет полезным учитывать сложные взаимодействия субстратов с иАПФ, антигипертензивный эффект которых может существенно варьировать при сочетании с идПП-4 (по крайней мере, с некоторыми представителями этой группы, в частности с ситаглиптином). В то же время сочетание идПП-4 с сартанами позволяет улучшить и контроль АД, и коррекцию сердечно-сосудистых факторов риска [66]. ТЗД проявили себя как препараты, оказывающие наибольшее позитивное влияние на уровень АД, однако значительное количество серьезных побочных эффектов (задержка жидкости, остеопороз, анемия) резко ограничивает их использование. Несомненно, для того, чтобы представленные в настоящем обзоре данные вошли в алгоритмы лечения СД2, необходимы крупные клинические исследования, которые целенаправленно будут изучать влияние разных препаратов на АД. Однако признание того факта, что при назначении ПП должны учитываться не только эффекты в отношении уровня глюкозы крови и гликированного гемоглобина, важно для сокращения заболеваемости и смертности, связанных с СД2.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Автор заявила об отсутствии конфликта интересов. / The author declares no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Nolan C, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet*. 2011;378(9786):169–181. doi: 10.1016/S0140–6736(11)60614–4
2. Grundy S, Howard B, Smith S, Jr Eckel R, Redberg R, Bonow R. Prevention Conference VI: diabetes and cardiovascular disease: executive summary: conference proceeding for healthcare professionals from a special writing group of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105(18):2231–2239.
3. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J*. 1998;317(7175):703–713. doi: 10.1136/bmj.321.7258.405
4. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2000;342(13):905–912. doi: 10.1056/NEJM200008243430813
5. Solomaa VV, Strandberg TE, Vanhanen H, Naukkarinen V, Sarna S, Miettinen TA. Glucose tolerance and blood pressure: long term follow up in middle aged men. *BMJ*. 1991;302(6775):493–496.
6. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ. General cardiovascular risk profile for use in primary care. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743–753.
7. Triggie CR, Ding H. Cardiovascular impact of drugs used in the treatment of diabetes. *Ther Adv Chronic Dis*. 2014;5(6):245–268. doi: 10.1177/2040622314546125
8. Бабенко А. Ю., Красильникова Е. И., Лихоносов Н. П., Лихоносова А. П., Гринёва Е. Н. Влияние различных групп сахароснижающих препаратов на вариабельность гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2014;4:72–80. doi: 10.14341/DM20144. [Babenko AY, Krasilnikova EI, Likhonosov NP, Likhonosova AP, Grineva EN. The impact of different antidiabetic drugs on glycemic variability in type 2 diabetes mellitus. *Sakharniy Diabet = Diabetes Mellitus*. 2014;4:72–80. doi: 10.14341/DM20144. In Russian].
9. Ajjan R, Grant P. Cardiovascular disease prevention in patients with type 2 diabetes: the role of oral anti-diabetic agents. *Diab Vasc Dis Res*. 2006;3(3):147–158.
10. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352(9131):854–865.
11. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(3):221–228. doi: 10.1111/j.1463–1326.2010.01349
12. Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview/*Clin Sci (Lond)*. 2012;122(6):253–270. doi: 10.1042/CS20110386.
13. Кравчук Е. Н., Галагудза М. М. Применение метформина при сочетании ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа: механизмы действия и клиническая эффективность. *Сахарный диабет*. 2013;1:5–14. [Kravchuk EN, Galagoudza MM, Metformin in co-existent coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus: mechanisms and clinical efficiency. *Sakharniy Diabet = Diabetes Mellitus*. 2013;1:5–14. In Russian].
14. De Jager J, Kooy A, Leher P, Bets D, Wulffélé M, Teerlink T et al. Effects of short-term treatment with metformin on markers of endothelial function and inflammatory activity in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. *J Intern Med*. 2005;257(1):100–109.
15. Demaille D, Guigas B, Chauvin C, Batandier C, Fontaine E, Wiernsperger N et al. Metformin prevents high-glucose-induced endothelial cell death through a mitochondrial permeability transition-dependent process. *Diabetes*. 2005;54(7):2179–2187.
16. Wulffele MG, Kooy A, De Zeeuw D, Stehouwer CDA, Gansevoort RT. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *J Int Med*. 2004;256(1):1–14. DOI: 10.1111/j.1365–2796.2004.01328
17. University Group Diabetes Program: Study of the effect of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. *Diabetes*. 1970;19(Suppl 2):789–830.
18. Stephan D, Winkler M, Kühner P, Russ U, Quast U. Selectivity of repaglinide and glibenclamide for the pancreatic over the cardiovascular K (ATP) channels. *Diabetologia*. 2006;49(9):2039–2048. DOI: 10.1007/s00125–006–0307–3
19. Tomai F, Crea F, Gaspardone A, Versaci F, De Paulis R, de Peppo A et al. Ischemic preconditioning during coronary angioplasty is prevented by glibenclamide, a selective ATP-sensitive K+ channel blocker. *Circulation*. 1994;90(2):700–705.
20. Brayden JE, Nelson MT. Regulation of arterial tone by activation of calcium-dependent potassium channels. *Science*. 1992;256(5056):532–535.
21. Spanswick D, Smith MA, Groppi VE, Logan SD, Ashford MLJ. Leptin inhibits hypothalamic neurons by activation of ATP-sensitive potassium channels. *Nature*. 1997;390(6659):521–525.
22. St John Sutton M, Rendell M, Dandona P, Dole JF, Murphy K, Patwardhan R et al. A comparison of the effects of rosiglitazone and glyburide on cardiovascular function and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(11):2058–2064. doi: 10.2337/diacare.25.11.2058
23. Belcher G, Lambert C, Goh KL, Edwards G, Valbuena M. Cardiovascular effects of treatment of type 2 diabetes with pioglitazone, metformin and gliclazide. *Int J Clin Pract*. 2004;58(9):833–837. doi: 10.2337/dc09-S335
24. Roumie CL, Liu X, Choma NN, Greevy RA, Hung AM, Grijalva CG et al. Initiation of sulfonylureas versus metformin is associated with higher blood pressure at one year. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21(5):515–523. doi: 10.1002/pds.3249.
25. Komajda M, Curtis P, Hanefeld M, Beck-Nielsen H, Pocock SJ, Zambanini A et al. Effect of the addition of rosiglitazone to metformin or sulfonylureas versus metformin/sulfonylurea combination therapy on ambulatory blood pressure in people with type 2 diabetes: A randomized controlled trial (the RECORD study) The RECORD Study Group. *Cardiovasc Diabetol*. 2008;7:10–17. doi:10.1186/1475–2840–7-10
26. Mahaffey K, Hafley G, Dickerson S, Burns S, Tourt-Uhlig S, White J et al. Results of a reevaluation of cardiovascular outcomes in the RECORD trial. *Am Heart J*. 2013;166(2):240–249. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2013.05.004>
27. Dorkhan M, Dencker M, Stagmo M, Groop L. Effect of pioglitazone versus insulin glargine on cardiac size, function, and measures of fluid retention in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2009;8:15–20. doi: 10.1186/1475–2840–8–15.
28. Defronzo R, Mehta R, Schnure J. Pleiotropic effects of thiazolidinediones: implications for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Hosp Pract*. 2013;41(2):132–147.
29. Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev*. 1999;20(5):649–688.
30. Yang WS, Jeng CY, Wu TJ, Tanaka S, Funahashi T, Matsuzawa Y et al. Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2002;25(2):376–380.

31. Hsueh WA, Bruemmer D. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma: implications for cardiovascular disease. *Hypertension*. 2004;43(2):297–305.
32. Fukunaga Y, Itoh H, Doi K, Tanaka T, Yamashita J, Chun TH et al. Thiazolidinediones, peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists, regulate endothelial cell growth and secretion of vasoactive peptides. *Atherosclerosis*. 2001;158(1):113–119.
33. Qayyum R, Adomaityte J. A meta-analysis of the effect of thiazolidinediones on blood pressure. *J Clin Hyper*. 2006;8(1):19–28. doi: 10.1111/j.1524–6175.2005.04784.x
34. Shargorodsky M, Wainstein G, Gavish E, Leibovitz Z, Matas D, Zimlichman R: Treatment with rosiglitazone reduces hyperinsulinemia and improves arterial elasticity in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Hypertens*. 2003;16(8):617–622. doi: 10.1016/S0895–7061(03)00911–7
35. Song J, Walsh MF, Igwe R, Ram JL, Barazi M, Dominguez LJ. Troglitazone reduces contraction by inhibition of vascular smooth muscle cell Ca²⁺ currents and not endothelial nitric oxide production. *Diabetes*. 1997;46(4):659–664.
36. Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose Treatment and the Risk of Cardiovascular Disease and Hypertension in Patients With Impaired Glucose Tolerance: The STOP-NIDDM Trial. *J Am Med Assoc*. 2003;290(4):486–494. doi:10.1001/jama.290.4.486
37. Hanefeld MG. Meta-analysis of long-term studies to assess the effect of acarbose on cardiovascular risk reduction. *Eur Heart J*. 2004;25(13):1179–1180. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.ehj.2004.01.0271179–1180
38. Scherthaner G, Mogensen CE, Scherthaner GH. The effects of GLP-1 analogues, DPP-4 inhibitors and SGLT2 inhibitors on the renal system. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2014;11(5):306–323.
39. Дедов И.И., Шестакова М.В. Инкретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2 типа. Москва, 2010. С. 55–62. [Dedov II, Shestakova MV. Incretines: new landmark in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Moscow, 2010. P. 55–62. In Russian].
40. Gupta V. Pleiotropic effects of incretins. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012; 16 (Suppl 1): S47–S56. doi: 10.4103/2230–8210.94259
41. Panchapakesan U, Mather A, Pollock C. Role of GLP-1 and DPP-4 in diabetic nephropathy and cardiovascular disease. *Clin Scien*. 2013;124(1):17–26. doi: 10.1042/CS20120167
42. Mosenzon O, Raz I. Potential cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: current evidence and ongoing trials. *Eur Heart J*. 2012;14 (Suppl B): B22–B29. doi:10.1093/eurheartj/sus003
43. Russell-Jones D. The safety and tolerability of GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*. 2010;64 (10):1402–1414. doi: 10.1111/j.1742–1241.2010.02465
44. Green B, Hand K, Dougan J, McDonnell B, Cassidy R, Grieve D. GLP-1 and related peptides cause concentration-dependent relaxation of rat aorta through a pathway involving KATP and cAMP. *Arch Biochem Biophys*. 2008;478(2):136–142. doi: 10.1016/j.abb.2008.08.001.
45. Wang B, Zhong J, Lin H, Zhao Z, Yan Z, He H et al. Blood pressure-lowering effects of GLP-1 receptor agonists exenatide and liraglutide: a meta-analysis of clinical trials. *Diab Obes Metab*. 2013;15(8):737–749. doi: 10.1111/dom.12085
46. Koibuchi N, Hasegawa Y, Katayama T, Toyama K, Uekawa K, Sueta D et al. DPP-4 inhibitor linagliptin ameliorates cardiovascular injury in salt-sensitive hypertensive rats independently of blood glucose and blood Pressure. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:157.
47. Jackson EK, Mi Z. Sitagliptin augments sympathetic enhancement of the renovascular effects of angiotensin II in genetic hypertension. *Hypertension*. 2008;51(6):1637–1642. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.112532
48. Shah Z, Pineda C, Kampfrath T, Maiseyeu A, Ying Z, Racoma I et al. Acute DPP-4 inhibition modulates vascular tone through GLP-1 independent pathways. *Vascu Pharmacol*. 2011;55(1–3):2–9. doi: 10.1016/j.vph.2011.03.001
49. Rizzo M, Nikolic D, Banach M, Patti AM, Montalto G, Rizvi AA. Incretin-Based Therapies, Glucometabolic Health and Endovascular Inflammation. *Curr Pharmac Des*. 2014;20(31):4953–4960. doi:1381–6128/14 \$58.00+00
50. Takasawa W, Ohnuma K, Hatano R, Endo Y, Dang N, Morimoto C. Inhibition of dipeptidyl peptidase 4 regulates microvascular endothelial growth induced by inflammatory cytokines. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;401(1):7–12. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.08.112
51. Mason RP, Jacob RF, Kubant R, Ciszewski A, Corbalan JJ, Malinski T. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition with saxagliptin enhanced nitric oxide release and reduced blood pressure and sICAM-1 levels in hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2012;60(5):467–473. doi: 10.1097/FJC.0b013e31826be204
52. Liu L, Liu J, Wong WT, Tian XY, Lau CW, Wang YX et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin protects endothelial function in hypertension through a glucagon-like peptide 1-dependent mechanism. *Hypertension*. 2012;60 (3):833–841. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.195115
53. Mistry GC, Maes AL, Lasseter KC, Davies MJ, Gottesdiener KM, Wagner JA et al. Effect of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on blood pressure in nondiabetic patients with mild to moderate hypertension. *J Clin Pharmacol*. 2008;48(5):592–598. DOI: 10.1177/0091270008316885
54. Cakirca M, Karatoprak C, Zorlu M, Kiskac M, Kanat M, Cikrikcioglu MA et al. Effect of vildagliptin add-on treatment to metformin on plasma asymmetric dimethylarginine in type 2 diabetes mellitus patients. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:239–243.
55. Groop PH, Cooper ME, Perkovic V, Emser A, Woerle HJ, Eynatten M. Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3460–3468. doi: 1479 164115579002
56. Marney A, Kunchakarra S, Byrne L, Brown NJ. Interactive hemodynamic effects of dipeptidyl peptidase-IV inhibition and angiotensin-converting enzyme inhibition in humans. *Hypertension*. 2010;56(4):728–733. doi: 10.1161/ HYPERTENSIONAHA.110.156554
57. Jackson EK, Mi Z, Tofovic SP, Gillespie DG. Effect of dipeptidyl peptidase 4 inhibition on arterial blood pressure is context dependent. *Hypertension*. 2015;65:238–249. doi:10.1161/114.04631
58. Sun AL, Deng JT, Guan GJ, Chen SH, Liu YT, Cheng J. Dipeptidyl peptidase-IV is a potential molecular biomarker in diabetic kidney disease. *Diab Vasc Dis Res*. 2012;9(4):301–308. doi: 10.1177/1479164111434318
59. Bakris GL. High blood pressure. In: The Merck manual home health handbook. 19th ed. Available at http://www.merckmanuals.com/home/heart_and_blood_vessel_disorders/high_blood_pressure/high_blood_pressure.html. Accessed September 3, 2013.
60. Oliva RV, Bakris GL. Blood pressure effects of sodium-glucose co-transport 2 (SGLT2) inhibitors. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8(5):330–339. doi.org/10.1016/j.jash.2014.02.003
61. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med*. 2010;27(2):136–42. doi: 10.1111/j.1464–5491
62. Cherney DZI, Perkins BA, Soleymanlou N, Har R, Fagan N, Johansen OE et al. The effect of empagliflozin on arterial

stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:28. doi:10.1186/1475-2840-13-28

63. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Int Med.* 2013;159(4):262–274.

64. Baker WL, Smyth LR, Riche DM, Bourret EM, Chamberlin KW, White WB. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens.* 2014;8(4):262–275. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jash.2014.01.007>

65. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, Umpierrez G, Zimmerman RS, Bailey TS et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology — clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan — 2015. *AACE/ACE Diabetes Guidelines.* *Endocr Pract.* 2015;21(Suppl 1):1–87. doi:10.4158/EP15672.GL.

66. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: Update to a position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2015;38(1):140–149. [PubMed: 22517736]

67. Alter ML, Ott IM, von Websky K, Tsuprykov O, Sharkovska Y, Krause-Relle K et al. DPP-4 inhibition on top of angiotensin receptor blockade offers a new therapeutic approach for diabetic nephropathy. *Kidney Blood Press Res.* 2012;36(1):119–130. doi: 10.1159/000341487

Информация об авторе:

Бабенко Алина Юрьевна — доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией диабетологии Института эндокринологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии имени Г. Ф. Ланга ГБОУ ВПО СПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.

Author information:

Alina Yu. Babenko, MD, PhD, Head, Research Laboratory of Diabetology, V. A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre, Associate Professor, Department of Therapy № 1 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics n. a. G. F. Lang, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg.

Патогенетические аспекты кардиоваскулярных эффектов эстрогенов

А. Н. Шишкин¹, Н. В. Худякова^{1,2},
И. Ю. Пчелин¹, Н. В. Иванов³

¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А. М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, Санкт-Петербург, Россия

³ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Иванов Никита Владимирович,
СПбГУЗ «Елизаветинская больница»,
кафедра эндокринологии им. акад.
В. Г. Баранова ГБОУ ВПО СЗГМУ
им. И. И. Мечникова Минздрава России,
ул. Вавиловых, д. 14, Санкт-Петербург,
Россия, 195273.
E-mail: baltic.forum@gmail.com

Статья поступила в редакцию 15.11.14
и принята к печати 28.12.14.

Резюме

Эстрогены не только влияют на ряд важных аспектов функционирования сердца и сосудов, но и вовлечены в патогенез кардиоваскулярных заболеваний, являющихся основной причиной инвалидизации и смертности в мире. Известно, что данные гормоны оказывают свое влияние посредством воздействия на эстрогеновые рецепторы, которые широко экспрессируются в сердечно-сосудистой системе. С учетом того, что в патофизиологии кардиоваскулярных заболеваний значительную роль играет хроническое воспаление, особый интерес сегодня представляет взаимодействие данных гормонов и иммунокомпетентных клеток, принимающих участие в атерогенезе. Далеко не все аспекты в применении теории воспаления к атеросклерозу очевидны; в связи с этим роль и условия реализации эстрогеновых эффектов в развитии сердечно-сосудистой патологии приобретают определенную значимость. В настоящем обзоре рассмотрены молекулярные механизмы, лежащие в основе как анти-, так и проатерогенных эффектов эстрогенов. На основе анализа экспериментальных и клинических исследований последних лет суммированы данные о молекулярно-биологических аспектах взаимодействия эстрогенов с различными типами рецепторов, экспрессируемых макрофагами, кардиальными тучными клетками и дендритными клетками. Рассмотрена проблема наличия противоположно направленных (анти- и проатерогенных) гормональных влияний. Сформулировано и обосновано с позиций клинической значимости направление дальнейших исследований.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система, эстрогены, макрофаги, кардиальные тучные клетки, дендритные клетки

Для цитирования: Шишкин А. Н., Худякова Н. В., Пчелин И. Ю., Иванов Н. В. Патогенетические аспекты кардиоваскулярных эффектов эстрогенов. Артериальная гипертензия. 2015;21(4):349–355. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4.

Pathogenic aspects of the cardiovascular effects of estrogens

A. N. Shishkin¹, N. V. Khudyakova^{1,2},
I. Yu. Pchelin¹, N. V. Ivanov³

¹ Saint-Petersburg State University, St Petersburg, Russia

² The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St Petersburg, Russia

³ North-West State Medical University named after I. I. Metchnikov, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Nikita V. Ivanov,
Hospital of St Elizabeth, Endocrinology
department of NW SMU n. a. I. I. Mechnikov,
14 Vavilovskiy street, St Petersburg, 195273
Russia.
E-mail: baltic.forum@gmail.com

Received 15 November 2014; accepted
28 December 2014.

Abstract

Estrogens do not only play an important role in functioning of cardiovascular system but are also involved in various pathological processes. Currently, the problem of interaction between estrogens and immune cells involved in atherosclerosis is crucial. Decline in estrogen levels is associated with low-grade chronic inflammation and high risk of cardiovascular disease and mortality. However, the data on the interactions between estrogens and immunocompetent cells are contradictory. The present review summarizes the results of global studies and assesses their contribution toward better understanding of molecular mechanisms underlying anti- and proatherogenic effects of estrogens. On the basis of recent experimental and clinical data we review molecular aspects of interaction between estrogens and different types of estrogen receptors expressed by macrophages, cardiac mast cells and dendritic cells. The problem of oppositely directed (anti- and proatherogenic) effects of hormonal influence is discussed. Clinical rationale for further studies is given.

Key words: cardiovascular system, estrogens, macrophages, cardiac mast cells, dendritic cells

For citation: Shishkin AN, Khudyakova NV, Pchelin IYu, Ivanov NV. Pathogenic aspects of the cardiovascular effects of estrogens. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(4):349–355. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4.

Особое внимание к эффектам эстрогенов обусловлено прежде всего наличием множества точек приложения в сердечно-сосудистой системе [1–6]. Одним из наименее изученных аспектов является влияние данных гормонов на иммунокомпетентные клетки, участвующие в процессах воспаления и атерогенеза [7]. Экспериментально установлено наличие эстрогеновых рецепторов на макрофагах (МФ), моноцитах, тучных клетках (ТК), дендритных клетках [7–9]. Данные рецепторы активируются основной формой эстрогенов — 17β-эстрадиолом [2]. Существуют два фундаментально различных вида рецепторов эстрогенов: рецепторы типа ER (гормон-рецепторы) и рецепторы типа GPR30, активирующие G-белки — внутриклеточные передатчики сигналов. Рецепторы типа ER существуют

в двух различных формах — ER-α и ER-β. Биологическое действие эстрогенов реализуется с помощью двух основных механизмов. Медленный (геномный) путь подразумевает взаимодействие гормонов с внутриклеточными ER-α и ER-β рецепторами, приводящее к образованию комплекса, который оказывает влияние на экспрессию генов. Быстрый (негеномный) путь опосредован активацией мембранных рецепторов и соответствующих внутриклеточных каскадов. Следует отметить, что в сердечно-сосудистой системе эстрогены оказывают свое действие посредством всех вышеперечисленных рецепторов, а также с помощью геномного и негеномного механизмов действия [10–12].

Как известно, физиологические уровни эстрогенов оказывают значительное воздействие на мие-

лопоз [13]. Влияние дефицита данных гормонов на различные виды лейкоцитов рассматривается прежде всего в контексте воспаления и атеросклероза. Установлено, что моноциты экспрессируют ER, причем преобладающим является ER- β , посредством связывания которого гормоны оказывают свое противовоспалительное действие [14]. Исследования также указывают на роль эстрогенов в регуляции моноцитарной и нейтрофильной миграции и адгезии за счет снижения экспрессии хемокинового рецептора CXCR2 [15]. Эстрогены уменьшают адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам аорты. Более того, данный эффект эстрогенов сохраняется также после предварительной кратковременной индукции цитокинами [16]. Как известно, активация эндотелиальных клеток и воспаление приводят к увеличению экспрессии молекул клеточной адгезии, посредством которых происходит прикрепление лейкоцитов к эндотелиальным клеткам: молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1) и адгезивной молекулы сосудистых клеток (VCAM-1). Терапия эстрогенами приводит к снижению экспрессии VCAM-1 в эндотелии пупочной вены человека на фоне стимуляции фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) [17] и в эндотелии подкожной вены после введения липополисахарида [18]. Подобный эффект также наблюдается в аорте у кроликов с гиперхолестеринемией [19]. Установлено также, что 17 β -эстрадиол подавляет адгезию, индуцированную не только цитокинами и липополисахаридом, но и окисленными липопротеинами низкой плотности (ЛПНП) [20]. Более того, аналогичные результаты получены при исследовании женщин в постменопаузе на фоне заместительной гормональной терапии эстрогенами [21]. Данный эффект связывают с ингибированием транскрипционных факторов NF- κ B, AP-1 и GATA [18].

Противовоспалительный и антиатерогенный эффект эстрогенов также связан с их влиянием на моноцитарный хемоаттрактантный протеин (MCP-1). MCP-1 — хемокиновая молекула, которая вовлечена в развитие сосудистого воспаления и обнаруживается в атеросклеротических бляшках. MCP-1, высвобождаемый из МФ, нагруженных холестерином, стимулирует привлечение лейкоцитов. Данные ряда исследований показывают, что введение эстрогенов, подавляя экспрессию гена MCP-1, оказывает противовоспалительное действие на сосуды. Эти результаты получены в различных экспериментальных системах *in vivo* и *in vitro* [22, 23]. Также на мышинной модели аутоиммунного энцефаломиелита показано ингибирующее действие эстрогенов на макрофагальный

воспалительный протеин (MIP-2) и хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации (RANTES) [24].

Установлено также, что МФ экспрессируют ER-рецепторы, преимущественно ER- α , посредством связывания которого гормоны оказывают свое противовоспалительное действие [14]. В экспериментальных исследованиях на животных показано, что эстрогены ингибируют липополисахаридиндуцированный гомолог MCP-1 в перитонеальных МФ [25], а также интерлейкинов 1 и 6 (ИЛ-1,6) и ФНО- α в МФ селезенки [26]. Кроме того, активация мембранного рецептора GPR-30 способствует уменьшению экспрессии ИЛ-6 и ФНО- α в МФ человека [27]. Данный противовоспалительный эффект связан с ингибирующим влиянием на NF- κ B [28]. Однако не все исследования показывают ингибирующий эффект эстрогенов на синтез ИЛ-6. У обезьян после выполнения овариоэктомии не наблюдалось влияния на ИЛ-6 от введения 17 β -эстрадиола на фоне атерогенной диеты [29]. Более того, описано увеличение уровня ИЛ-6 в корнеальных эпителиальных клетках на фоне данной терапии [30].

Кардиоваскулярные эффекты эстрогенов обусловлены и регуляцией метаболизма холестерина в МФ. Данные гормоны снижают экспрессию CD36, ответственного за поглощение ЛПНП [31], и увеличивают липопротеины высокой плотности — опосредованный захват холестерина из МФ [32]. Также описано снижение содержания эфиров холестерина под действием эстрогенов, что связывают с нейтрализацией гидроксилазы холестеринных эфиров и ингибированием ацетил-КоА-холестерин-трансферазы [33]. Однако в некоторых случаях воспаление может способствовать нейтрализации действия ER вследствие реципрокного антагонизма между NF- κ B и ER. Кроме того, мера ингибирования воспалительными стимулами транскрипции, опосредованной внутриклеточными ER, коррелирует с мерой активации NF- κ B [34]. Вероятно, данное обстоятельство может частично объяснить низкую эффективность терапии половыми стероидами у женщин в постменопаузе при наличии выраженного атеросклеротического процесса.

Дополнительное атеропротективное влияние эстрогенов на МФ связано с модулированием роста и апоптотических процессов. Данных о непосредственном влиянии половых гормонов на пролиферацию МФ в научной литературе недостаточно. Однако есть сведения о модулирующем действии эстрогенов на транскрипцию макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF) [35]. Эстрогены также оказывают влияние на апоптоз моноцитов, МФ и остеокластов. Данный эффект

связан с регуляцией Fas-лиганда, а также каспаз 8 и 3 [36]. Регуляция Fas-опосредованного апоптоза МФ, а также МФ, нагруженных холестерином, ассоциирована с регрессией атеросклероза у экспериментальных животных [37]. Также эстрогены тормозят провоспалительную активацию МФ, индуцированную агонистами Toll-like рецепторов или лигандами, активирующими рецепторы NF-kB [26]. Получены данные, что эстрогены ингибируют экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости 2-го класса (МНС II) в МФ, индуцированную интерфероном- γ [38]. Однако до сих пор не существует единого мнения о механизмах противовоспалительного действия эстрогенов на уровне внутриклеточных посредников. В частности, описано ингибирующее влияние эстрадиола на NF-kB через геномный и негеномный пути [39]. Более того, снижение экспрессии iNOS, продукции ФНО- α и активации NF-kB отчасти устраняется при отсутствии рецептора α , активируемого пероксисомным пролифератором (PPAR- α) [40]. Данное наблюдение подтверждает участие PPAR- α в противовоспалительном действии эстрогенов. Нарушения в гене ER- α в МФ полностью устраняют влияние эстрогенов на экспрессию воспалительных медиаторов; это указывает на то, что гормон оказывает свое действие на МФ именно посредством данного рецептора [41].

В исследовании K. Rayner и соавторов (2008) было показано, что эстрогены оказывают дозозависимое действие на высвобождение белка теплового шока-27 (HSP-27) из МФ [43]. Данный белок, связываясь с рецептором A, ингибирует поглощение обогащенных холестерином липопротеинов и таким образом препятствует образованию пенистых клеток. Кроме того, HSP-27 способствует развитию противовоспалительного ответа МФ посредством стимуляции выработки ИЛ-10 и ингибирования синтеза ИЛ-1 β . Установлено, что у самок мышей с гиперэкспрессией HSP-27 происходит торможение атеросклеротического процесса, при этом у самцов торможения атеросклероза не наблюдается. Терапия эстрадиолом более эффективна в предотвращении атеросклеротического поражения у самок мышей с гиперэкспрессией HSP-27 после овариоэктомии по сравнению с диким видом мышей. Атеропротективный эффект у данных животных опосредован ER- β [43].

Интересны также результаты исследования взаимосвязей кардиальных клеток, ТК и эстрогенов. Научных данных о регуляции эстрогенами их дегрануляции мало. В качестве одного из возможных стимуляторов дегрануляции ТК при дефиците эстрогенов рассматривают эндотелин-1 (ЭТ-1) [44,

45]. В сердце овариоэктомированных крыс вследствие стимуляции кардиальных МФ объемной перегрузкой отмечается увеличение активности металлопротеиназы-2, уменьшение содержания коллагена и дилатация левого желудочка по сравнению с особями мужского пола, данные эффекты могут быть устранены при восполнении дефицита эстрогенов [44]. Вероятным механизмом является торможение высвобождения протеаз ТК под действием гормонов. Предполагается, что высвобождение химазы связано с увеличением уровней стволовых клеточных факторов, стимулирующих созревание незрелых макрофагов. Кроме того, показано, что эстрогены способствуют снижению синтеза ФНО- α кардиальными ТК. Так, у овариоэктомированных крыс повышенный уровень мРНК ФНО- α в сердце устранялся введением эстрогенов [44]. Описано участие ФНО- α в индукции активности матриксной металлопротеиназы-2 (ММП-2) и экспрессии матриксной металлопротеиназы мембранного типа-1 (ММПМТ-1), участвующих в процессах ремоделирования миокарда. Ингибирование выработки ФНО- α ТК предотвращает деградацию коллагена миокарда. У овариоэктомированных крыс вследствие стимуляции МФ наблюдается двукратное повышение уровня ФНО- α по сравнению с интактными самками [45]. Данные экспериментальных исследований также свидетельствуют о более высокой плотности ТК в сердце крыс мужского пола и овариоэктомированных крыс по сравнению с интактными самками [46]. Обсуждается вопрос об участии химазы в увеличении плотности МФ [47]. Также описано участие данной протеазы в образовании ангиотензина II (АТ-2) и конвертации предшественников трансформирующего фактора роста β и ММП-2 и 9 в их активные формы [48]. Предполагается, что триптаза активирует ММП-2 и ММП-9 посредством активации предшественника ММП-3 [49]. Кроме того, описано влияние данного фермента ТК на конверсию кардиальных фибробластов в миофибробласты и увеличение синтеза коллагена вследствие активации рецептора белковой активации-2 и ERK1/2 сигнального каскада [50, 51]. Экспериментально установлено, что стабилизация ТК устраняет привлечение МФ и способствует нормализации уровней цитокинов, что отражает их роль в развитии воспаления и фиброза в сердце при артериальной гипертензии [45]. Показано также, что активированные ТК могут взаимодействовать с ММПМТ-1, которая напрямую вызывает деградацию внеклеточного матрикса, активирует другие матриксные про-металлопротеиназы и запускает ряд провоспалительных сигнальных каскадов [52].

Экспериментально установлено, что у животных после овариоэктомии активность ММПТ-1 увеличивается более чем в 3 раза, в то время как у интактных самок к пятому дню после нагрузки давлением различий по данному показателю с группой контроля не наблюдается [45]. С учетом вышеприведенных данных ингибирующее влияние эстрогенов на ММП можно рассматривать как один из существенных факторов, обуславливающих половые особенности ремоделирования миокарда.

Противоположные результаты получены при исследовании взаимодействий эстрогенов и дендритных клеток. Данные литературы указывают на то, что сигнализация, опосредованная ER- α , необходима для дифференцировки и активации данных клеток [53]. Другие наблюдения также указывают на то, что эстрадиол способствует переходу костномозговых предшественников в дендритные клетки, предотвращает их апоптоз и стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-12 и интерферона γ) в ответ на введение агонистов Toll-like рецепторов 4 и 7, что усугубляет процессы атерогенеза [54].

Таким образом, биологическое и клиническое значение влияния эстрогенов на сердце и сосуды не вызывает сомнений [6–10, 51, 55], однако разнонаправленность воздействия данных гормонов на иммунокомпетентные клетки, играющие первостепенную роль в процессах воспаления и атерогенеза, в настоящее время остается не вполне ясной. Для более глубокого понимания особенностей развития сердечно-сосудистой патологии при эстрогендефицитных состояниях и кардиологических аспектов заместительной гормональной терапии половыми стероидами необходимо дальнейшее экспериментальное изучение условий реализации и возможностей модуляции благоприятных и неблагоприятных кардиоваскулярных эффектов эстрогенов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Chakrabarti S, Lekontseva O, Davidge ST. Estrogen is a modulator of vascular inflammation. *IUBMB Life*. 2008;60(6):376–382.
2. Chakrabarti S, Davidge ST. G-Protein Coupled Receptor 30 (GPR30): A novel regulator of endothelial inflammation. *PLoS ONE*. 2012;7(12):52357.
3. Шишкин А. Н., Худякова Н. В., Смирнов В. В., Никитина Е. А. Метаболический синдром у женщин в перименопаузе. Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина. 2013;3:39–56. [Shishkin AN, Khudyakova NV, Smirnov VV, Nikitina EA. Metabolic syndrome in perimenopausal women. *Vestnik Sankt-Petersburgskogo Universiteta = Journal of Saint-Petersburg State University*. 2013;3:39–56. In Russian].
4. Иванов Н. В. Функциональное состояние системы гипоталамус-гипофиз-гонад у мужчин с артериальной гипертензией: дис. ... канд. мед. наук. СПб: ГОУДПОМАПО; 2006. 56 с. [Ivanov NV. Functional state of the pituitary-gonadal system in men with hypertension. PhD thesis. St Petersburg: Publishing House of the Academy of Postgraduate Studies; 2006. 56 p. In Russian].
5. Иванов Н. В., Сильницкий П. А., Ворохобина Н. В. Нарушения репродуктивной функции у мужчин с метаболическим синдромом. Балтийский журнал современной эндокринологии. 2011;2:98–105. [Ivanov NV, Silnitsky PA, Vorobobina NV. Reproductive dysfunction in men with metabolic syndrome. *Baltiiskij zhurnal sovremennoj endokrinologii = Baltic Journal of Contemporary Endocrinology*. 2011;2:98–105. In Russian].
6. Худякова Н. В. Сравнительная оценка влияния компонентов метаболического синдрома на сердечно-сосудистую систему у женщин в перименопаузе: дис. ... канд. мед. наук. СПб: СПбГУ; 2014. 154 с. [Khudyakova NV. Comparative evaluation of the impact of metabolic syndrome components on the cardiovascular system in perimenopausal women. PhD thesis. St Petersburg: Saint-Petersburg State University; 2014. 154 p. In Russian].
7. Nofer JR. Estrogens and atherosclerosis: Insights from animal models and cell systems. *J Mol Endocrinol*. 2012;48(2): R13–R29.
8. Wang H, Jessup JA, Zhao Z, Da Silva J, Lin M, MacNamar LM et al. Characterization of the cardiac renin angiotensin system in oophorectomized and estrogen-replete mRen2 Lewis rats. *PLoS ONE*. 2013;8(10):76992.
9. Knowlton AA, Korzick DH. Estrogen and the female heart. *Mol and Cel Endocrinol*. 2014;389(1–2):31–39.
10. Koh KK. Effects of estrogen on the vascular wall: vasomotor function and inflammation. *Cardiovasc Research*. 2002;55(4):714–726.
11. Barton M. Position paper: The membrane estrogen receptor GPER — Clues and questions. *Steroids*. 2012;77(10):935–942.
12. Kim KH, Young BD, Bender JR. Endothelial estrogen receptor isoforms and cardiovascular disease. *Mol and Cell Endocrinology*. 2014;389(1–2):65–70.
13. Wang D, D'Costa J, Civin CI, Friedman AD. C/EBP α directs monocytic commitment of primary myeloid progenitors. *Blood*. 2006;108(4):1223–1229.
14. Murphy AJ, Guyre PM, Wira CR, Pioli PA. Estradiol regulates expression of estrogen receptor ER α 46 in human macrophages. *PloS One*. 2009;4(5):5539.
15. Lei ZB, Fu XJ, Lu ZT, Wang BC, Liu XL, You NZ. Effect of estradiol on chemokine receptor CXCR2 expression in rats: implications for atherosclerosis. *Acta Pharmacol Sin*. 2003;24(7):670–674.
16. Mikkola TS, St Clair RW. Estradiol reduces basal and cytokine induced monocyte adhesion to endothelial cells. *Maturitas*. 2002;41(4):313–319.
17. Mukherjee TK, Nathan L, Dinh H, Reddy ST, Chaudhuri G. 17-epiestriol, an estrogen metabolite, is more potent than estradiol in inhibiting vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) mRNA expression. *J Biol Chem*. 2003;278(14):11746–11752.
18. Simoncini T, Maffei S, Basta G, Barsacchi G, Genazzani AR, Liao JK et al. Estrogens and glucocorticoids inhibit endothelial vascular cell adhesion molecule-1 expression by different transcriptional mechanisms. *Circ Res*. 2000;87(1):19–25.
19. Nathan L, Pervin S, Singh R, Rosenfeld M, Chaudhuri G. Estradiol inhibits leukocyte adhesion and transendothelial migration in rabbits in vivo: possible mechanisms for gender differences in atherosclerosis. *Circ Res*. 1999;85(4):377–385.

20. Suzuki A, Mizuno K, Asada Y, Ino Y, Kuwayama T, Okada M et al. Effects of 17 beta-estradiol and progesterone on the adhesion of human monocytic THP-1 cells to human female endothelial cells exposed to minimally oxidized LDL. *Gynecol Obstet Invest.* 1997;44(1):47–52.
21. Koh KK, Jin DK, Yang SH, Lee SK, Hwang HY, Kang MH et al. Vascular effects of synthetic or natural progestagen combined with conjugated equine estrogen in healthy postmenopausal women. *Circulation.* 2001;103(15):1961–1966.
22. Pervin S, Singh R, Rosenfeld ME, Navab M, Chaudhuri G, Nathan L. Estradiol suppresses MCP-1 expression in vivo: implications for atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18(10):1575–1582.
23. Seli E, Selam B, Mor G, Kayisli UA, Pehlivan T, Arici A. Estradiol regulates monocyte chemotactic protein-1 in human coronary artery smooth muscle cells: a mechanism for its antiatherogenic effect. *Menopause.* 2001;8(4):296–301.
24. Matejuk A, Adlard K, Zamora A, Silverman M, Vandenbark AA, Offner H. 17 beta-estradiol inhibits cytokine, chemokine, and chemokine receptor mRNA expression in the central nervous system of female mice with experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neurosci Res.* 2001;65(6):529–542.
25. Frazier-Jessen MR, Kovacs EJ. Estrogen modulation of JE/monocyte chemoattractant protein-1 mRNA expression in murine macrophages. *J Immunol.* 1995;154(4):1838–1845.
26. Deshpande R, Khalili H, Pergolizzi R, Michael SD, Chang MD. Estradiol down-regulates LPS-induced cytokine production and NFkB activation in murine macrophages. *Am J Reprod Immunol.* 1997;38(1):46–54.
27. Blasko E, Haskell CA, Leung SJ, Gualtieri G, Halks-Miller M, Mahmoudi M et al. Beneficial role of the GPR30 agonist G-1 in an animal model of multiple sclerosis. *Neuroimmunol.* 2009;214(12):67–77.
28. Biswas DK, Singh S, Shi Q, Pardee AB, Iglehart JD. Crossroads of estrogen receptor and NF-kappaB signaling. *Sci STKE.* 2005;2005(288):pe27.
29. Register TC, Cann JA, Kaplan JR, Williams JK, Adams MR, Morgan TM et al. Effects of soy isoflavones and conjugated equine estrogens on inflammatory markers in atherosclerotic, ovariectomized monkeys. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1734–1740.
30. Suzuki T, Sullivan DA. Estrogen stimulation of pro-inflammatory cytokine and matrix metalloproteinase gene expression in human corneal epithelial cells. *Cornea.* 2005;24(8):1004–1009.
31. Wilson ME, Sengoku T, Allred KF. Estrogen prevents cholesteryl ester accumulation in macrophages induced by the HIV protease inhibitor ritonavir. *J Cel Biochem.* 2008;103(5):1598–1606.
32. Badeau RM, Metso J, Wähälä K, Tikkanen MJ, Jauhiainen M. Human macrophage cholesterol efflux potential is enhanced by HDL-associated 17 beta-estradiol fatty acyl esters. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2009;116(1–2):44–49.
33. Corcoran MP, Lichtenstein AH, Meydani M, Dillard A, Schaefer EJ, Lamon-Fava S. The effect of 17 beta-estradiol on cholesterol content in human macrophages is influenced by the lipoprotein milieu. *J Mol Endocrinol.* 2011;47(1):109–117.
34. Evans MJ, Eckert A, Lai K, Adelman SJ, Harnish DC. Reciprocal antagonism between estrogen receptor and NF-κ B activity in vivo. *Circ Res.* 2001;89(9):823–830.
35. Lea CK, Sarma U, Flanagan AM. Macrophage colony stimulating-factor transcripts are differentially regulated in rat bone-marrow by gender hormones. *Endocrinology.* 1999;140(1):273–279.
36. Montagna P, Brizzolara R, Soldano S, Pizzorni C, Sulli A, Cutolo M. Sex hormones and leflunomide treatment of human macrophage cultures: effects on apoptosis. *Int J Clin Exp Med.* 2009;2(3):221–232.
37. Esaki T, Hayashi T, Muto E, Kano H, Kumar TN, Asai Y et al. Expression of inducible nitric oxide synthase and Fas/Fas ligand correlates with the incidence of apoptotic cell death in atheromatous plaques of human coronary arteries. *Nitric Oxide.* 2000;4(6):561–571.
38. Adamski J, Ma Z, Nozell S, Benveniste EN. 17 beta-Estradiol inhibits class II major histocompatibility complex (MHC) expression: influence on histone modifications and cbp recruitment to the class II MHC promoter. *Mol Endocrinol.* 2004;18(8):1963–1974.
39. Murphy AJ, Guyre PM, Pioli PA. Estradiol suppresses NF-kappa B activation through coordinated regulation of IκB-α and miR-125b in primary human macrophages. *J Immunol.* 2010;184(9):5029–5037.
40. Crisafulli C, Bruscoli S, Esposito E, Mazzon E, Di Paola R, Genovese T et al. PPAR-α contributes to the anti-inflammatory activity of 17 beta-estradiol. *J Pharm and Exp Ther.* 2009;331(3):796–807.
41. Calippe B, Douin-Echinard V, Delpy L, Laffargue M, Lélou K, Krust A et al. 17 beta-Estradiol promotes TLR4-triggered proinflammatory mediator production through direct estrogen receptor α signaling in macrophages in vivo. *J Immunol.* 2010;185(2):1169–1176.
42. Rayner K, Chen YX, McNulty M, Simard T, Zhao X, Wells DJ et al. Extracellular release of the atheroprotective heat shock protein 27 is mediated by estrogen and competitively inhibits acLDL binding to scavenger receptor-A. *Circ Research.* 2008;103(2):133–141.
43. Rayner K, Sun J, Chen YX, McNulty M, Simard T, Zhao X et al. Heat shock protein 27 protects against atherogenesis via an estrogen-dependent mechanism: role of selective estrogen receptor α modulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(11):1751–1756.
44. Levick SP, Melendez GC, Plante E, McLarty JL, Brower GL, Janicki JS. Cardiac mast cells: the centerpiece in adverse myocardial remodeling. *Cardiovasc Res.* 2011;89(1):12–19.
45. Janicki JS, Spinale FG, Levick SP. Gender differences in non-ischemic myocardial remodeling: are they due to estrogen modulation of cardiac mast cells and/or membrane type 1 matrix metalloproteinase. *Pflugers Arch.* 2013;465(5):687–697.
46. Lu H, Melendez GC, Levick SP, Janicki JS. Prevention of adverse cardiac remodeling to volume overload in female rats is the result of an estrogen-altered mast cell phenotype. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012;302(3):811–817.
47. Li J, Lu H, Plante E, Melendez GC, Levick SP, Janicki JS. Stem cell factor is responsible for the rapid response in mature mast cell density in the acutely stressed heart. *J Mol Cell Cardiol.* 2012;53(4):469–474.
48. Tchougounova E, Lundequist A, Fajardo I, Winberg JO, Abrink M, Pejler G. Key role for mast cell chymase in the activation of pro-matrix metalloproteinase-9 and pro-matrix metalloproteinase-2. *J Biol Chem.* 2005;280(10):9291–9296.
49. Lees M, Taylor DJ, Woolley DE. Mast cell proteinases activate precursor forms of collagenase and stromelysin, but not of gelatinases A and B. *Eur J Biochem.* 1994;223(1):171–177.
50. McLarty JL, Melendez GC, Brower GL, Janicki JS, Levick SP. Tryptase/Protease-activated receptor 2 interactions induce selective mitogen-activated protein kinase signaling and collagen synthesis by cardiac fibroblasts. *Hypertension.* 2011;58(2):264–270.
51. Иванов Н. В., Фогт С. Н., Худякова Н. В. Артериальная гипертензия с позиций нейроиммуноэндокринологии. Артериальная гипертензия. 2014;20(5):349–354. [Ivanov NV, Fogt SN, Khudyakova NV. Neuroimmunoendocrinological aspects of arterial hypertension. 2014;20(5):349–354.]

hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2014;20(5):349–354. In Russian].

52. D'Ortho MP, Will H, Atkinson S, Butler G, Messent A, Gavrilovic J et al. Membrane-type matrix metalloproteinases 1 and 2 exhibit broad-spectrum proteolytic capacities comparable to many matrix metalloproteinases. *Eur J Biochem.* 1997;250(3):751–757.

53. Douin-Echinard V, Laffont S, Seillet C, Delpy L, Krust A, Chambon P et al. Estrogen receptor α , but not β , is required for optimal dendritic cell differentiation and CD40-induced cytokine production. *J Immunol.* 2008;180(6):3661–3669.

54. Carreras E, Turner S, Frank MB, Knowlton N, Osban J, Centola M et al. Estrogen receptor signaling promotes dendritic cell differentiation by increasing expression of the transcription factor IRF4. *Blood.* 2010;115(2):238–246.

55. Гимаев Р. Х., Рузов В. И., Разин В. А. Гендерно-возрастные особенности электрофизиологического ремоделирования сердца у больных артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2009;15(1):57–64. [Gimaev RH, Ruzov VI, Razin VA. Sex and age particularities of electrophysiological myocardial remodeling in hypertensive patients. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2009;15(1):57–64. In Russian].

Информация об авторах:

Шишкин Александр Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии медицинского факультета СПбГУ;

Худякова Наталья Валерьевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии медицинского факультета СПбГУ, врач-эндокринолог ФГБУ ВЦЭРМ им. А. М. Никифорова МЧС России;

Пчелин Иван Юрьевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии медицинского факультета СПбГУ;

Иванов Никита Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии имени В. Г. Баранова, ФГБУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России.

Author information:

Alexander N. Shishkin, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Internal Diseases, Medical Faculty, Saint-Petersburg State University;

Natalia V. Khudiakova, MD, PhD, Assistant, Department of Internal Diseases, Medical Faculty, Saint-Petersburg State University, Endocrinologist, the Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine;

Ivan Yu. Pchelin, MD, PhD, Assistant, Department of Internal Diseases, Medical Faculty, Saint-Petersburg State University;

Nikita V. Ivanov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Endocrinology n. a. V.G. Baranov, North-West State Medical University named after I. I. Metchnikov.

Гормоны жировой ткани и их роль в формировании гормонального статуса и патогенезе метаболических нарушений у женщин

Ю. В. Ковалева

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Ковалева Юлия Викторовна,
ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова
Минздрава России, ул. Кирочная, д. 41,
Санкт-Петербург, Россия, 193015.
Тел.: +7(812)275-68-69.
Факс: +7(812)274-81-07.
E-mail: yuliya_kovalyova@inbox.ru

*Статья поступила в редакцию
14.07.15 и принята к печати 24.07.15.*

Резюме

Как показали исследования последних лет, жировая ткань не только служит для накопления и хранения энергетических субстратов, но и весьма активна в метаболическом аспекте, а также продуцирует множество гормоноподобных веществ, медиаторов, цитокинов, хемокинов, которые действуют на местном и системном уровне и оказывают влияние на метаболизм, чувствительность к инсулину, репродуктивную и иммунную систему. Таким образом, жировая ткань является своеобразной эндокринной железой, способной секретировать большое количество факторов, оказывающих пара- и эндокринные эффекты. Продукты секреции адипоцитов являются гормонами (лептин, адипонектин, резистин и другие), воспалительными цитокинами (фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-6), протеинами ренин-ангиотензиновой системы, в то время как другие вовлечены в работу системы комплемента и сосудистый гемостаз (ингибитор активатора плазминогена-1). Жировая ткань является одним из важных мест активной продукции и метаболизма половых стероидов и глюкокортикоидов. Нарушение секреции и действия адипокинов при ожирении может быть ведущим фактором в развитии инсулинорезистентности, нарушения метаболизма липидов и глюкозы. Данные пептиды оказывают разнонаправленное влияние на организм и при нарушении взаимодействия способствуют развитию прежде всего ассоциированных с ожирением социально значимых заболеваний — атеросклероза, сахарного диабета 2-го типа, инфаркта миокарда, артериальной гипертензии, инсульта, а также разнообразных нарушений репродуктивной функции. В статье описаны основные адипокины, синтезируемые жировой тканью, их роль в регуляции пищевого поведения, функций репродуктивной системы, метаболических процессов и развитии инсулинорезистентности. **Целью обзора** является анализ публикаций, отражающий уже известные аспекты биологического действия и регуляции этих гормонов, а также новые данные последних лет.

Ключевые слова: жировая ткань, адипокины, лептин, ожирение, инсулинорезистентность

Для цитирования: Ковалева Ю. В. Гормоны жировой ткани и их роль в формировании гормонального статуса и патогенезе метаболических нарушений у женщин. Артериальная гипертензия. 2015;21(4):356–370. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-356-370.

Adipose tissue hormones and their role for female fertility and metabolic disorders

Yu. V. Kovalyova

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Yuliya V. Kovalyova,
North-Western State Medical University
named after I. I. Mechnikov, 41 Kirochnaya
street, St Petersburg, Russia 193015.
Phone: +7(812)275-68-69.
Fax: +7(812)274-81-07.
E-mail: yuliya_kovalyova@inbox.ru

Received 14 July 2015;
accepted 24 July 2015.

Abstract

Adipose tissue plays a crucial role in the regulation of energy homeostasis, insulin sensitivity, and lipid/carbohydrate metabolism. These actions are mediated by both actions of a number of non-secreted proteins and hormones produced in adipocytes. Adipose tissue is a complex, essential and highly active metabolic and endocrine organ. It does not only respond to afferent signals from hormone systems and the central nervous system but also produces and secretes factors with important endocrine functions. These factors include leptin, adiponectin, resistin, cytokines, complement components, plasminogen activator inhibitor-1, proteins of the renin-angiotensin system. Adipose tissue is also a major site for metabolism of sex steroids and glucocorticoids. Hormones produced by adipose tissue play a critical role in the regulation of energy homeostasis, lipid and carbohydrate metabolism, reproduction, cardiovascular function and immunity. The hormones (leptin, adiponectin, resistin) and cytokines (tumor necrosis factor- α , interleukin-6) produced by the adipose tissue are the link between obesity and obesity-related complications. A review discusses the role of these hormones in the regulation of energy homeostasis and insulin action. This article presents an overview of the endocrine functions of adipose tissue and discusses the structure, function and clinical significance of adipokines. The purpose of the present review is to summarize the most important aspects of the biology, actions, and regulation of these hormones and to give an updated concept based on recent publications.

Key words: adipose tissue, adipokines, leptin, obesity, insulin resistance

For citation: Kovalyova YuV. Adipose tissue hormones and their role for female fertility and metabolic disorders. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2015;21(4):356–370. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-356-370.

Успехи фундаментальных наук последнего десятилетия позволили по-иному оценивать жировую ткань, играющую важную комплексную роль в организме. Большое значение имели открытия, посвященные изучению функции адипоцитов и фибробластов жировой ткани, в которых синтезируются гормоны, пептиды и другие биологически активные вещества, оказывающие влияние на метаболизм, сердечно-сосудистую и репродуктивную системы.

Результаты исследований, проведенных в последние годы, показали, что жировая ткань является

не только важнейшим депо энергии, но и своеобразным эндокринным «органом», продуцирующим целый ряд активных молекул — адипокинов, влияющих на потребление пищи, метаболические процессы, формирование оксидативного стресса и нарушений функции сердечно-сосудистой системы, то есть обладающих различными локальными, периферическими и центральными эффектами [1–4]. Адипокины действуют эндо-, пара- и интракринным путем. Клеточное развитие и экспрессия генов в процессе дифференцировки адипоцитов представлены на рисунке 1.

Продукты секреции адипоцитов, влияющие на развитие инсулинорезистентности и метаболических нарушений, приведены в таблице 1. Часть этих белков является провоспалительными цитокинами, часть принимает участие в метаболизме липидов, в то время как другие вовлечены в работу системы комплемента и сосудистый гемостаз.

В 1950 году впервые была описана экспериментальная модель ожирения — об-мыши. Мутации гена *ob*/*ob* у мышей ведут к развитию ожирения и сахарного диабета, который по клиническим проявлениям сходен с ожирением у человека. Парабиоз об-мыши с нормальной снижал потребление ею пищи и массу ее тела. Этот эксперимент показал, что об-мышь страдает генетическим расстройством, приводящим к неэффективной продукции гуморального фактора, снижающего питание в ответ на ожирение. В 1994 году последовательность об-гена (гена ожирения) была описана. Ген представлен в основном в адипоцитах белой жировой ткани. Молекулярно-генетические методы исследования показали, что ген *ob* кодирует выработку особого гормона, названного лептином (греч. *leptos* — тонкий).

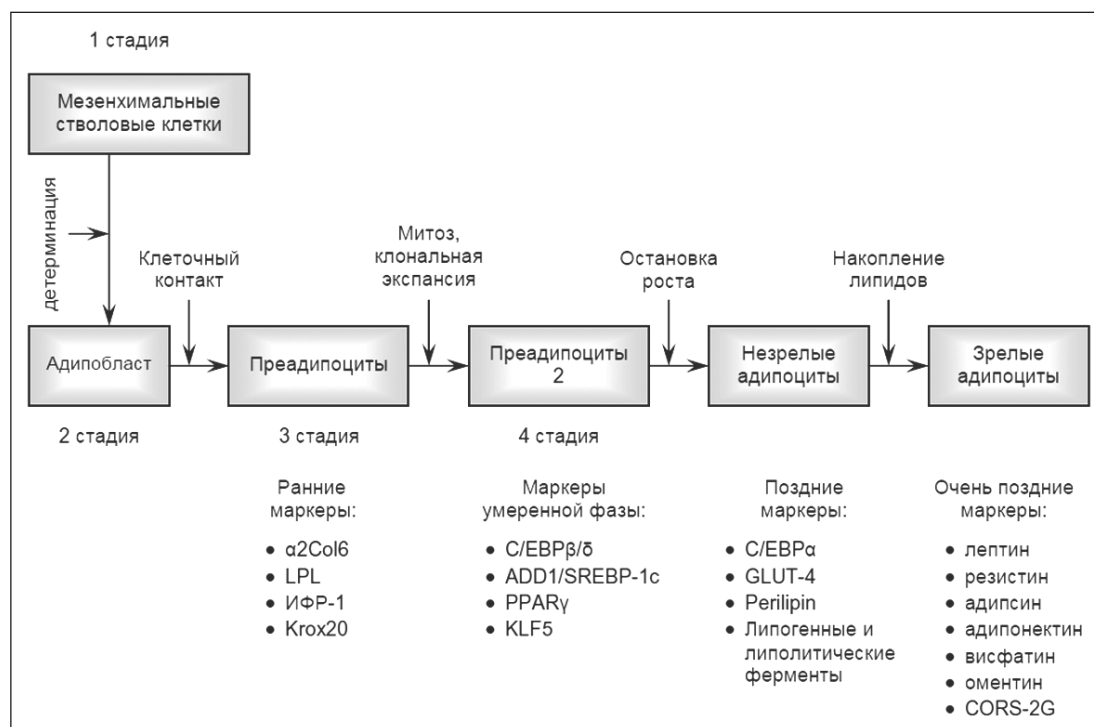
Лептин секретируется адипоцитами пропорционально массе жировой ткани и является важнейшим

регулятором энергетического обмена. Это белок с молекулярной массой 16 кДа, в состав которого входит 167 аминокислот; он имеет замкнутую внутримолекулярную дисульфидную связь, в крови циркулирует в виде мономера [5, 6].

Уже стало обыденным называть лептин «голосом жировой ткани», поскольку основное его действие заключается в подавлении аппетита после насыщения и стимуляции расходования энергии организмом. Это достигается посредством взаимодействия лептина с лептиновыми рецепторами в центральной нервной системе, в частности, локализованными в гипоталамусе, и с периферическими рецепторами, расположенными в жировой ткани, скелетных мышцах, поджелудочной железе и других тканях и органах [7, 8].

Действие лептина основано на активации специфического лептинового рецептора, представленного длинной и многочисленными короткими изоформами. Такие рецепторы располагаются в различных областях мозга — гипоталамусе, мозжечке, коре, гиппокампе, сосудистых сплетениях и эндотелии мозговых капилляров. К настоящему времени клонировано по крайней мере 6 изоформ рецептора к лептину, с помощью которых опосредуются био-

Рисунок 1. Клеточное развитие и экспрессия генов в процессе дифференцировки адипоцитов [по A. Shaffler и соавторам (2006) с модификацией]



Примечание: LPL — липопротеинлипаза; ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста 1-го типа; Krox20 — проадипогенный фактор; C/EBP, Ccaat-enhancer-binding proteins — Ccaat-энхансер-связывающий протеин; ADD1, adipocyte determination differentiation factor 1 — адипоцитарный, от детерминации- и от дифференцирования-зависимый фактор 1; PPAR γ , peroxisome proliferator-activated receptors γ — рецептор, активируемый пролифератором пероксисом γ ; KLF — транскрипционные Kruppel-подобные факторы; GLUT-4 — внутриклеточный переносчик глюкозы; CORS-2G — коллагенозные повторы, содержащие последовательность 26 кДа протеина.

Таблица 1

ПРОДУКТЫ СЕКРЕЦИИ АДИПОЦИТОВ

Класс белков	Представители
Провоспалительные цитокины и родственные цитокинам белки	Лептин Факторы некроза опухоли (ФНО- α и - β) Интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18)
Белки системы комплемента	Адипсин (фактор D) Адипонектин (ACR _{p30}) Белок, стимулирующий ацетилирование (ASP) Фактор C3 Фактор B
Провоспалительные адипокины	Резистин Апелин Висфатин
Белки системы фибринолиза	Ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1) Тканевой фактор Фибриноген-ангиопоэтин-связывающий белок
Липиды и белки, участвующие в метаболизме или транспорте липидов	Липопротеиновая липаза (LPL) Белок, переносящий эфиры холестерина Аполипопротеин E (ApoE) Ретинол-связывающий белок
Белки РААС	Ангиотензин
Белки иммунной системы	Белок хемотаксиса макрофагов и моноцитов-1 (MCP-1) Металлотионеин Белок, ингибирующий миграцию макрофагов (MIF)
Факторы роста	Инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1) и связывающие его белки Сосудисто-эндотелиальный фактор роста (СЭФР) Трансформирующий фактор роста β (ТФР- β) Фактор роста гепатоцитов
Белки острой фазы	Гаптоглобин α 1-кислый гликопротеин 24p3
Белки внеклеточного матрикса	Коллаген I, III, IV и VI типа Фибронектин Остеонектин Ламинин Матриксные металлопротеиназы 2-го и 9-го типа
Ферменты	Ароматаза P450 17 β -гидроксистероид-дегидрогеназа (17 β -ГСД) 11 β -гидроксистероид-дегидрогеназа (11 β -ГСД)
Другие адипокины	Пантофизин Простагландины, в том числе простаглицлин (Pg I ₂) Монобутирин Белки 1, 2 и 3 типа, разобщающие окислительное фосфорилирование Agouti сигнальный белок

Примечание: РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

логические влияния гормона. Большинство известных эффектов лептина опосредуется через рецепторы LRb (leptin receptor b). Под действием лептина в клетках гипоталамуса усиливается транскрипция около 80 генов. Связывание лептина со специфическими рецепторами в гипоталамусе изменяет экспрессию ряда нейропептидов, регулирующих нейроэндокринную функцию, потребление и расход

энергии в организме. Среди них наиболее изучены нейропептид Y (NPY), тиреотропин-рилизинг-гормон и кортикотропин-рилизинг-гормон.

Одним из механизмов действия лептина является регуляция пищевого поведения посредством ингибирования синтеза нейропептида Y в нейронах аркуатного ядра гипоталамуса, являющегося наиболее мощным орексигенным нейротрансмитте-

ром (он участвует в формировании чувства голода и стимулирует секрецию инсулина). Ингибирующее влияние лептина на продукцию нейропептида Y приводит к снижению аппетита, повышению тонуса симпатической нервной системы и расхода энергии, а также изменению обмена веществ в периферических органах и тканях. Лептин стимулирует продукцию контррегуляторного по отношению к нейропептиду Y глюкагоноподобного пептида-1, подавляющего аппетит и пищевое поведение. На уровне гипоталамуса лептин влияет на продукцию других нейропептидов, также участвующих в регуляции аппетита: меланоцитстимулирующего гормона, проопиомеланокортина, пептида, регулируемого кокаином и амфетамином (CARP), и так далее.

Установлено, что уровень лептина в крови повышается при увеличении массы жировой ткани, причем его продукция в подкожной жировой клетчатке выше, чем в висцеральных жировых депо. Концентрация лептина, однако, широко варьирует у людей с одинаковым показателем индекса массы тела, что подтверждает участие как генетических факторов, так и факторов окружающей среды в регуляции уровня этого гормона. Концентрация лептина отражает не только количество накопленного жира, но и нарушение энергетического обмена. При продолжительном голодании отмечено значительное его снижение, при переедании — повышение. При этом состав питательных компонентов в рационе на него не влияет. Вместе с тем доказано, что при увеличении массы тела на 10% уровень лептина повышается на 300%, а при последующем снижении массы тела на 10% — снижается всего лишь на 53%.

Инсулин и глюкокортикоиды стимулируют синтез лептина посредством воздействия на об-ген. Уровень лептина в крови практически сразу же изменяется при любых колебаниях концентрации кортикотропина и кортизола у здоровых мужчин, лютеинизирующего гормона (ЛГ) и эстрадиола — у здоровых женщин.

Экспрессия лептинового рецептора выявлена также в периферических тканях — легких, почках, печени, поджелудочной железе, надпочечниках, яичниках, стволовых клетках гемопоэза и скелетных мышцах. Столь широкая распространенность лептиновых рецепторов указывает на то, что лептин не только регулирует чувство насыщения, но и вызывает целый спектр эффектов, которые изучены пока недостаточно. По всей видимости, короткая изоформа лептиновых рецепторов, присутствующая в почках, регулирует клиренс лептина, а изоформы, находящиеся в эндотелии капилляров и сосудистых сплетений головного мозга, обеспечивают проник-

новение лептина из крови в ткань головного мозга через гематоэнцефалический барьер.

Дефицит лептина вовсе не является основной причиной развития ожирения. Напротив, у лиц с ожирением очень часто отмечается повышенный уровень лептина. Уровень лептина в сыворотке крови повышается с увеличением массы тела и степени ожирения, тогда как доказанная недостаточность секреции лептина встречается редко. Эти данные позволяют считать, что при ожирении имеет место резистентность к лептину на уровне транспорта в центральную нервную систему или на пострецепторном уровне. Избыток лептина приводит к подавлению секреции инсулина и вызывает инсулинорезистентность скелетных мышц и жировой ткани.

Ведущей функцией лептина, как показали последние исследования, является защита периферических тканей от эктопического накопления липидов. Лептин является антистеатогенным гормоном и, подобно инсулину, регулирует гомеостаз жирных кислот, предохраняя от развития липотоксикоза. В условиях лептинорезистентности эти эффекты не реализуются, происходят нарушения компенсаторного окисления избытка свободных жирных кислот и активация неокислительного пути их метаболизма. Это приводит к накоплению неокисленных продуктов метаболизма свободных жирных кислот и керамидов, нарушающих инсулинозависимое поглощение глюкозы тканями. В результате триглицериды откладываются как между волокнами скелетных и сердечной мышц, так и в клетках печени и миоцитах.

Таким образом, при избыточном развитии жировой ткани нарушение действия лептина может быть одним из ведущих факторов развития инсулинорезистентности и нарушения функции β -клеток поджелудочной железы [1, 9, 10]. У больных сахарным диабетом 2-го типа концентрация лептина обычно повышена в несколько раз. Его возможная роль в патогенезе сахарного диабета в настоящее время активно изучается. Высказывается предположение, что высокий уровень лептина может тормозить действие инсулина в печени, снижая активность ряда ферментов, регулирующих скорость глюконеогенеза, а в жировой ткани тормозит стимулированный инсулином транспорт глюкозы.

Помимо адипоцитов, лептин вырабатывается гладкомышечными клетками сосудистой стенки и кардиомиоцитами [11]. Обнаружено, что плазменный уровень лептина повышен при артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, инфаркте миокарда. Как по данным экспериментальных работ *in vitro*, так и по результатам

популяционных перекрестных и когортных исследований лептин играет протективную роль в развитии гипертрофии левого желудочка.

Показано, что дефицит лептина, связанный с наличием мутации гена лептина или лептинового рецептора, приводит к нарушениям функции гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы и щитовидной железы.

В последнее время получены данные, что лептин секретируется плацентой и яичниками. Это свидетельствует о его роли в регуляции репродуктивной системы [12]. Рецепторы к лептину обнаружены на поверхности гранулезных клеток, клеток теки и интерстициальных клеток яичников. Установлено, что лептин подавляет процессы стероидогенеза в гранулезных клетках и клетках теки, проявляя антагонизм по отношению к инсулиноподобному фактору роста 1 (ИФР-1), инсулину, ЛГ и трансформирующему фактору роста бета (ТФР-β). Кроме того, независимо от влияния на механизмы стероидогенеза высокие концентрации лептина подавляют развитие доминантного фолликула и нарушают овуляцию [6]. В литературе имеются данные о роли повышенного уровня лептина в патогенезе синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). Согласно результатам исследования, проведенного P. R. Brzechffa и соавторами (1996), у значительной части женщин с СПКЯ уровни лептина оказались выше, чем ожидалось исходя из показателей индекса массы тела, свободного тестостерона, чувствительности к инсулину.

Давно известно, что значительное снижение объема жировой ткани препятствует нормальной репродуктивной функции. Было высказано предположение, что лептин меньше эволюционировал как гормон сытости и больше — как сигнал для репродуктивной системы об адекватном запасе энергии. Уровень лептина повышается на 50 % непосредственно перед началом полового созревания, в дальнейшем наблюдается его стабилизация на протяжении 2 лет. Для девочек характерен стабильный подъем уровня лептина на протяжении всего пубертатного периода с более высокими показателями на поздних стадиях, что соотносится с увеличением эстрогенов. Существует критический уровень лептина, необходимый для запуска репродуктивной системы. При низком уровне лептина может развиваться аменорея, что указывает на способность женского организма останавливать процесс овуляции при снижении массы жировой ткани, то есть недостаточности энергетических резервов.

В течение короткого времени в организме человека лептин может действовать как диуретический

фактор, способствующий выведению натрия и задержке калия. Однако при длительном воздействии лептин стимулирует метаболизм норадреналина и повышает тонус симпатической нервной системы. В этой связи активно изучается роль лептина в патогенезе артериальной гипертензии.

Сниженный уровень лептина может предрасполагать к повышенной восприимчивости к инфекциям, что обусловлено снижением Т-клеточного иммунитета у истощенных пациентов [13].

В 1995–1996 годах независимыми группами японских и американских ученых был открыт еще один белковый гормон, синтезируемый адипоцитами, — адипонектин, название которого имеет многочисленные синонимы: ACRp30 (adipocyte complement-related protein 30 kDa), adipoQ и GBP28 (gelatin binding protein 28 kDa). Адипонектин является продуктом другого гена ожирения — apM1 (adipose most abundant gene transcript 1), который локализуется на хромосоме 3q27. Это коллагеноподобный белок, представляющий собой полипептид с молекулярной массой 30 кДа, содержащий 244 аминокислотных остатка, сходный по структуре с молекулой коллагена и фактора некроза опухолей бета (ФНО-β) и циркулирующий в периферическом кровообращении в 8 различных изоформах. Адипонектин обладает противовоспалительным и антиатерогенным действием.

В отличие от других адипокинов, секреция которых увеличивается пропорционально увеличению массы жировой ткани, концентрация адипонектина в крови обратно коррелирует с массой жировой ткани, то есть его уровень при ожирении ниже, чем у людей с нормальной массой тела. Многоцентровые исследования показали, что уровень адипонектина плазмы обратно пропорционален степени ожирения, массе жировой ткани, отношению окружности талии к окружности бедер, дислипидемии и инсулинорезистентности [14–17]. Концентрация адипонектина в плазме крови ниже у женщин с высоким индексом массы тела ($> 30 \text{ кг/м}^2$), гипертриглицеридемией и гиперинсулинемией; вместе с тем уровень адипонектина у женщин с сахарным диабетом выше, чем у мужчин [17]. Выявлена положительная корреляция уровня адипонектина с возрастом [17].

Адипонектин оказывает биологический эффект посредством связывания с рецепторами двух типов, активирование которых сопровождается снижением массы тела без уменьшения приема пищи, увеличением окисления жирных кислот в скелетных мышцах и печени и снижением их уровня в сыворотке крови. Кроме того, наблюдается уменьшение содержания глюкозы в крови без увеличения секреции инсулина

и снижение внутриклеточного содержания триглицеридов в мышцах и печени, что свидетельствует о повышении чувствительности тканей к инсулину и снижении инсулинорезистентности.

В ряде исследований показано важное protective действие адипонектина на развитие инсулинорезистентности. Адипонектин повышает чувствительность к инсулину путем активации липолиза, приводящей к снижению уровня циркулирующих жирных кислот и поступления их в печень, уменьшению содержания триглицеридов в печени и мышцах, и стимулирует окисление жирных кислот путем активации протеинкиназы, способствуя снижению продукции глюкозы печенью, синтеза триглицеридов, липопротеинов очень низкой плотности [18, 19]. Адипонектин также способствует уменьшению инсулинорезистентности, стимулируя фосфорилирование тирозина рецептора инсулина. В мышечной ткани адипонектин, подобно лептину, стимулирует окисление свободных жирных кислот, уменьшает интрамиоцеллюлярные накопления липидов и улучшает чувствительность мышечной ткани к инсулину.

В рамках проспективного изучения проблем рака и питания в Европе (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) выявлено, что низкий уровень адипонектина — независимый фактор увеличения риска развития сахарного диабета 2-го типа у относительно здоровых людей. Результаты научных работ дали основание многим исследователям рассматривать адипонектин в качестве маркера инсулинорезистентности у больных сахарным диабетом 2-го типа [16, 20].

При ожирении, сахарном диабете 2-го типа и ишемической болезни сердца (ИБС) уровень адипонектина в крови снижен [17, 19]. Клинические исследования также показали, что низкий уровень адипонектина ассоциирован с атерогенным липидным профилем и высоким уровнем артериального давления. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ИБС уровень адипонектина ниже, чем у пациентов без ИБС, что может свидетельствовать о его антиатерогенных свойствах. Предполагается, что адипонектин обладает антиатерогенными эффектами за счет стимуляции окисления жирных кислот и снижения уровня триглицеридов в плазме. Обнаружена взаимосвязь между низким уровнем адипонектина, ожирением, инсулинорезистентностью, ИБС и дислипидемией [21]. Содержание адипонектина в сыворотке крови обратно коррелирует с уровнем триглицеридов, атерогенным индексом, аполипотеинами (Apo) ApoB или ApoE и положительно — с липопротеинами высокой плотности и уровнем ApoA-1.

Адипонектин рассматривается как кардиопротективный гормон, нормальное содержание которого ассоциировано со снижением оксидативного стресса, гипертрофии левого желудочка и воспаления [11].

Снижение уровня адипонектина может способствовать развитию связанных с ожирением метаболических нарушений и/или заболеваний, например, СПКЯ. Выявлено существенное снижение уровня адипонектина у женщин с СПКЯ, особенно при наличии ожирения, по сравнению с таковым у женщин с нормальной массой тела [16, 22, 23]. При этом низкий уровень адипонектина обусловлен именно инсулинорезистентностью, выявляемой у пациенток с СПКЯ, а не гиперандрогенией [23].

Высвобождаясь в кровеносную систему, адипонектин накапливается в сосудистой стенке в ответ на повреждение эндотелия и модулирует воспалительный процесс в эндотелии. Противовоспалительные эффекты адипонектина включают ингибирование экспрессии адгезивных молекул в эндотелиальных клетках, снижение адгезии моноцитов, ингибирование образования цитокинов макрофагами [24], а также снижение экспрессии С-реактивного белка в жировой ткани [25]. Вследствие этого происходит подавление воспалительных процессов.

Помимо этого, адипонектин ингибирует ФНО- α -индуцируемую активацию нуклеарного фактора каппа би (NF- κ B) в эндотелиоцитах и гладкомышечных клетках аорты человека посредством ингибирования фосфорилирования I κ B [25]. Физиологические концентрации адипонектина ингибируют сигнализацию NF- κ B в макрофагах и эндотелиальных клетках, что приводит к снижению экспрессии ФНО- α и молекул клеточной адгезии — молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1), молекулы межклеточной адгезии (intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1) и Е-селектина, а также выработки антагонистов к рецепторам противовоспалительных медиаторов — интерлейкинов (ИЛ) 10 и 1 — в лейкоцитах человека [24–26].

Также адипонектин способен подавлять образование тестостерона в яичниках [2, 27].

Адипсин — гормон, который играет важную роль в липолизе и поддержании нормального «адипостата». Он обладает сериновой протеазной активностью, идентичной таковой у комплементарного фактора D, продукция которого является начальным шагом в активации альтернативного пути системы комплемента.

Повышение уровня адипсина в крови сопровождается потерей массы жировой ткани и увеличением скорости метаболических процессов.

Изменение секреции адипсина, по-видимому, играет важную роль в патогенезе ожирения. Так, при ожирении, индуцированном диетой, уровень адипсина повышен и положительно коррелирует с индексом массы тела.

Предполагают, что адипсин может влиять на образование триглицеридов опосредованно через генерацию синтеза белка, стимулирующего ацелирование.

В 2001 году был выделен полипептид, названный резистин, который секретируется преимущественно преадипоцитами и в меньшей степени зрелыми адипоцитами в основном абдоминальной локализации [4, 28]. Резистин, или адипоцитспецифический секреторный фактор (ADSF/FIZZ3), является пептидом, состоящим из 114 аминокислотных остатков, и принадлежит к семейству цистеинсодержащих С-терминальных доменовых белков, называемых резистинподобными (*resistin-like molecules*, RELM) или FIZZ молекулами, вовлеченными в процессы воспаления. Ген резистина локализуется на хромосоме 19p13.3.

По экспериментальным данным, резистин участвует в регуляции углеводного обмена как антагонист инсулина, нейтрализуя тормозящее влияние инсулина на продукцию глюкозы печенью и снижая поглощение глюкозы скелетной мускулатурой независимо от транспортера глюкозы (*glucose transporter type 4*) GLUT-4. Изучение биологического действия резистина, секретируемого адипоцитами и эндокринными клетками желудочно-кишечного тракта, показало, что резистин индуцирует печеночную, но не периферическую резистентность к инсулину у крыс и, таким образом, отвечает за повышение скорости образования глюкозы печенью [29]. Однако роль резистина в механизмах развития инсулинорезистентности еще недостаточно ясна: имеются работы, в которых не удалось подтвердить его роль в патогенезе инсулинорезистентности. Убедительных данных о связи уровня резистина с ожирением и инсулинорезистентностью нет, хотя установлено, что при повышении резистина в крови инсулинорезистентность возрастает. Резистин снижает инсулинстимулированное поглощение глюкозы и может нарушать дифференцировку адипоцитов.

В период эмбрионального развития ген резистина экспрессируется в плаценте преимущественно в конце беременности, и его содержание в плазме крови беременных женщин значительно выше. Считается, что в этот период резистин выполняет роль регулятора углеводного обмена.

Повышение экспрессии гена резистина более выражено в жировых клетках абдоминальной области. Установлено также, что повышенная

экспрессия гена резистина в жировой ткани при центральном ожирении коррелирует с наличием сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний, что позволяет предположить возможность влияния этого гормона на связь сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний с центральным ожирением [30].

Имеются данные, что резистин способен увеличивать синтез тестостерона в яичниках [2].

Помимо лептина и других адипокинов, жировая ткань является местом образования провоспалительных цитокинов — ФНО и некоторых интерлейкинов.

Медиаторы воспаления — патогенетический компонент осложнений ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа, атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Исследования, посвященные изучению роли провоспалительных цитокинов (ФНО- α и β , ИЛ-6, а также С-реактивного белка), позволили предположить, что воспаление участвует в патогенезе инсулинорезистентности, а указанные цитокины служат предикторами сосудистых осложнений сахарного диабета [31–34]. Биохимические маркеры воспаления (ФНО- α , 2-й тип растворимого рецептора ФНО- α , ИЛ-6, С-реактивный белок и растворимая молекула межклеточной адгезии 1-го типа) снижают чувствительность к инсулину, и жировая ткань полностью определяет взаимоотношения между цитокинами и инсулинорезистентностью.

ФНО- α экспрессируется лимфоцитами и адипоцитами и обладает скорее ауто- и паракринными, чем эндокринными эффектами. При ожирении имеет место повышенная экспрессия его гена как в жировой ткани, так и в мышцах [35], а также возрастает экспрессия рецептора 2-го типа к ФНО- α в жировой ткани. Уровень ФНО- α в жировой ткани коррелирует с массой жировой ткани и гиперинсулинемией. ФНО- α стимулирует секрецию лептина, и действие его опосредовано ИЛ-1. Введение ФНО- α вызывает уменьшение потребления пищи, задержку опорожнения желудка, ингибирует действие инсулина, модулирует уровни глюкагона и глюкокортикоидов, стимулирует термогенез.

Вследствие повышенной секреции ФНО- α и ИЛ-6 висцеральный жир оказывает провоспалительный эффект. Данные провоспалительные цитокины активируют фактор транскрипции ответа на окислительный стресс NF- κ B [36].

ФНО- α на сегодняшний день рассматривается в качестве основного медиатора инсулинорезистентности в жировой ткани. Избыточное содержание жировой ткани ассоциировано с повышением продукции ФНО- α , что индуцирует развитие ин-

сулинорезистентности, при этом уровень ФНО- α коррелирует с ее степенью и тяжестью [34]. Избыток жировой ткани при ожирении ведет к ее инфильтрации иммунными клетками и ремоделированию, что провоцирует воспаление в ней [33, 37–39]. Высвобождение провоспалительных цитокинов стимулирует липолиз и вызывает инсулинорезистентность, приводя к дисфункции жировой ткани и системным метаболическим нарушениям. Воспалительные цитокины могут самостоятельно индуцировать инсулинорезистентность прямым воздействием на этапе пострецепторного взаимодействия инсулина или посредством жировой ткани. Механизм действия ФНО- α на чувствительность к инсулину заключается в снижении активности тирозинкиназы инсулинового рецептора и усилении фосфорилирования серина IRS-1 — субстрата инсулинового рецептора, а также в торможении экспрессии внутриклеточных переносчиков глюкозы (GLUT-4) в жировой и мышечной ткани. Кроме того, ФНО- α может уменьшать сигнал непосредственно через рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами гамма (peroxisome proliferator-activated receptors γ , PPAR- γ). ФНО- α также может способствовать развитию инсулинорезистентности непрямым путем, через стимуляцию липолиза в адипоцитах. При снижении массы тела уровень ФНО- α снижается, и чувствительность к инсулину возрастает [40].

Открытие факта повышенного содержания ФНО- α в жировой ткани как индуктора ассоциированной с ожирением инсулинорезистентности обозначило новую эру в понимании воспаления как механизма, лежащего в основе метаболической дисфункции, которая предшествует сахарному диабету 2-го типа [41].

Еще один цитокин, вырабатываемый жировой тканью, — ФНО- β — имеет молекулярную массу 17 кДа и экспрессируется как в иммунных, так и в неиммунных клетках, включая эндотелиоциты, фибробласты и адипоциты. Повышение содержания ФНО- β в сыворотке крови сочетается с наличием ожирения, инсулинорезистентностью, увеличением концентрации С-реактивного белка и ИЛ-6, а также ускорением апоптоза [36]. Установлено, что высвобождение ФНО- β из клеток жировой ткани аналогично его высвобождению из моноцитов или макрофагов. Повышение экспрессии гена ФНО- β в адипоцитах животных и при ожирении у человека сопровождается повышением степени выраженности инсулинорезистентности. Это позволило сделать вывод, что данный цитокин является одним из ключевых медиаторов ее развития. Это антиинсулиновое действие ФНО- β является следствием

его влияния на снижение экспрессии GLUT-4 и ингибирования тирозинкиназы рецепторов инсулина в клетках и тканях-мишенях.

Пропорционально увеличению массы жировой ткани в крови нарастает концентрация ИЛ-6 [34]. Жировые клетки сальника продуцируют в 2–3 раза больше ИЛ-6, чем адипоциты подкожной локализации. В связи со спецификой расположения висцеральной жировой ткани секретируемый ею ИЛ-6 имеет возможность прямого воздействия на метаболические процессы путем подавления чувствительности рецепторов инсулина непосредственно в печени.

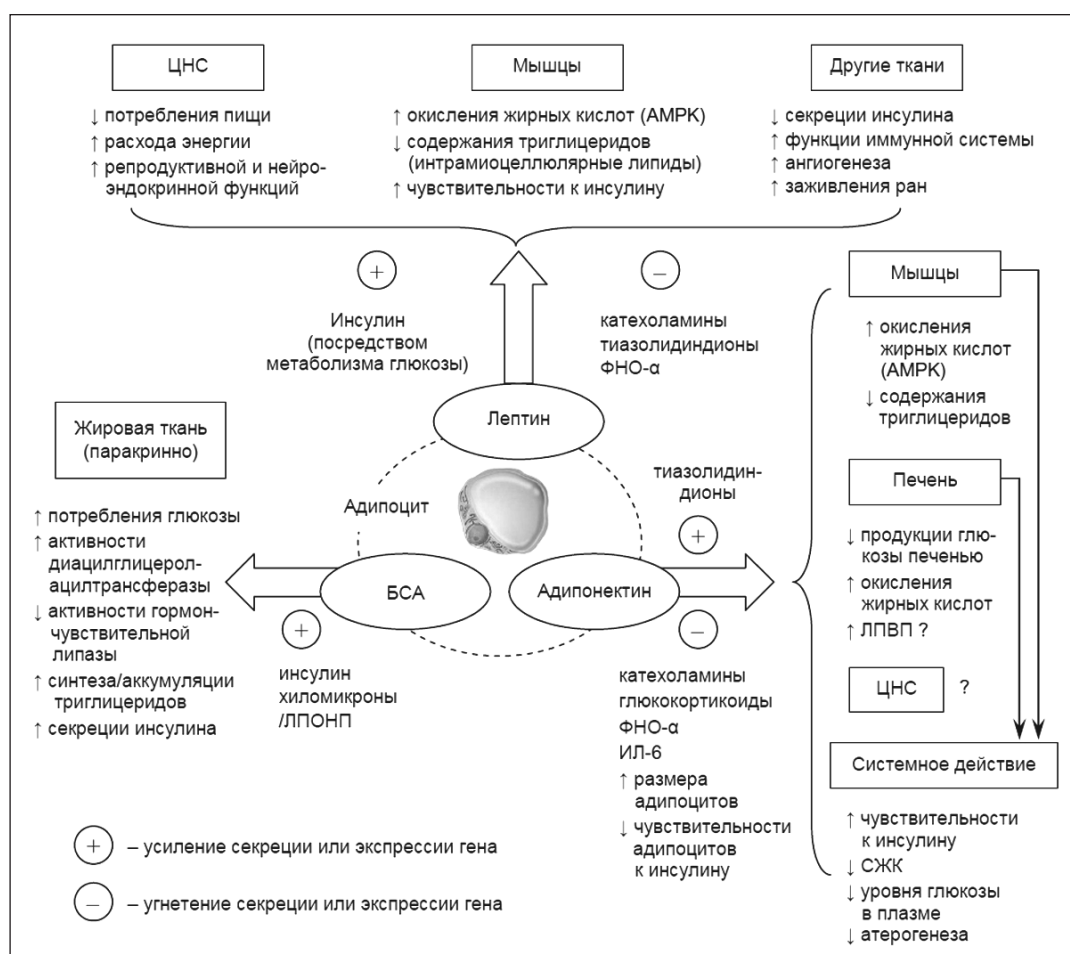
Уровень экспрессии гена ИЛ-6 в жировой ткани напрямую коррелирует как со степенью активации поглощения глюкозы, так и с выраженностью инсулинорезистентности *in vivo* и *in vitro* [34, 40]. Внутривенное введение ИЛ-6 у человека сопровождается повышением уровня свободных жирных кислот и глицерола в сыворотке крови, что является следствием его влияния на липолиз жировой ткани.

Согласно современным представлениям, ИЛ-6 является веществом, чувствительным к уровню глюкозы, способствует снижению уровня гликогена мышц, стимулирует выработку глюкозы в печени и улучшает поглощение глюкозы скелетной мускулатурой. При выполнении физических нагрузок при истощении запасов гликогена уровень ИЛ-6 существенно повышается. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа базальный уровень ИЛ-6 в плазме более высок.

Жировая ткань является местом секреции и других биологически активных веществ, к которым относится белок, стимулирующий ацетилирование — БСА (acylation stimulating protein, ASP), или C3adesArg. Считается, что БСА образуется в результате взаимодействия нескольких факторов комплемента, таких как фактор С3, фактор В и фактор D (адипсин). Роль и биологическое значение БСА интенсивно изучаются. Показано, что липопротеины (в частности, хиломикроны) влияют на увеличение высвобождения БСА.

У человека содержание БСА в сыворотке крови обратно связано с распределением глюкозы в организме в условиях эугликемической клэмп-методики [42]. Это может свидетельствовать о его роли в формировании чувствительности тканей к инсулину. БСА вовлечен в обмен жиров (ингибирует гормончувствительную липазу, повышает активность диацилглицеринтрансферазы и этерификацию жирных кислот, синтез триглицеридов, увеличивая их депонирование в жировых депо, а также снижает липолиз и выделение незтерифицированных жирных

Рисунок 2. Гормоны жировой ткани: мишени, регуляция, взаимодействия



Примечание: БСА — белок, стимулирующий ацетилирование; ЦНС — центральная нервная система; СЖК — свободные жирные кислоты; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; АМРК — аденозин монофосфат-киназа; ФНО-α — фактор некроза опухоли α; ИЛ-6 — интерлейкин-6.

кислот из адипоцитов) и углеводов (увеличивает поглощение глюкозы периферическими тканями и повышает усвоение глюкозы адипоцитами путем стимуляции транслокации транспортера глюкозы к периферии клетки, а также усиления глюкозо-стимулированной секреции инсулина В-клетками поджелудочной железы) [43]. Хотя эти эффекты проявляются независимо, они дополняют действие инсулина. Концентрация БСА в сыворотке крови повышена у больных с ожирением, инсулинорезистентностью, дислипидемией, сахарным диабетом 2-го типа и ИБС.

Мишени действия, механизмы регуляции и взаимодействие основных адипокинов (лептина, адипонектина и БСА) представлены на рисунке 2.

Висфатин — еще один гормон жировой ткани, который был открыт в 2005 году [4]. Он представляет собой белок массой 52 кДа, синтезируемый висцеральными адипоцитами. Установлено, что этот белок является острофазовым белком воспаления и повышается при синдроме острого поражения

легких. Висфатин угнетает развитие апоптоза, который был активирован нейтрофилами.

Висфатин играет физиологическую роль в регуляции инсулинпродуцирующих клеток [44] и метаболизма мышечных клеток [45].

Показано, что эффекты висфатина по накоплению жировых депо реализуются через инсулиновые рецепторы. Связываясь с инсулиновыми рецепторами, висфатин активирует их. Введение рекомбинантного висфатина у мышей действует на инсулиновый рецептор аналогично инсулину [46]. Уровень висфатина в циркулирующих клетках крови напрямую коррелирует с индексом массы тела, окружностью талии и индексом инсулинорезистентности. Его уровень повышен при ожирении [47] и сахарном диабете 2-го типа [48]; при этом он отрицательно коррелирует с маркерами воспаления и выраженностью атеросклероза [47, 49]. В многоядерных клетках крови у больных сахарным диабетом 2-го типа количество митохондриальной рибонуклеиновой кислоты (мРНК)

висфатина в несколько раз выше по сравнению с пациентами с сахарным диабетом и дефицитом массы тела, или практически здоровыми лицами. Считается, что висфатин участвует в атерогенезе, а также в патогенезе артериальной гипертензии при ожирении и сосудистых осложнениях сахарного диабета. И, хотя только дальнейшие исследования разъяснят механизм многих изученных изменений, уже сейчас понятно, что висфатин является важным иммунорегулятором с выраженными противовоспалительными свойствами.

Васпин (visceral adipose tissue-derived serpin, серпин A12) — член семейства ингибиторов сериновых протеаз с массой 45–50 кДа, который синтезируется адипоцитами висцеральной жировой ткани [50–52]. Комплементарная дезоксирибонуклеиновая кислота (кДНК) васпина была изолирована из висцеральной белой жировой ткани крыс с ожирением линии Otsuka Long-Evans Tokushima fatty (OLETF) — животной модели абдоминального ожирения при сахарном диабете 2-го типа [50, 51]. Человеческий, мышинный и крысиный васпины состоят из 395, 394 и 392 аминокислотных остатков соответственно, этот адипокин имеет около 40 % гомологии с 1-антитрипсином [50]. Васпин относится к группе серпинов, состоящей из неоднородных по своей структуре молекул, угнетающих протеазную активность. Кроме того, серпины принимают участие в метаболизме и транспорте гормонов, угнетении воспалительного каскада, регуляции свертывания крови и ангиогенезе. У человека васпин синтезируется не только висцеральными, но и подкожно-жировыми адипоцитами. Обнаружена секреция васпина в коже, гипоталамусе, печени, островках поджелудочной железы, желудке [51, 53].

Экспрессия васпина тесно коррелирует с количеством жировой ткани и достаточно редко обнаруживается у худых людей. Так, секреция мРНК васпина не определялась у пациентов с нормальной массой тела (индекс массы тела $< 25 \text{ кг/м}^2$) и наиболее часто определялась у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [54]. Экспрессия висцерального васпина значительно коррелирует с индексом массы тела, процентом жира и концентрацией глюкозы в плазме крови через 2 часа при проведении глюкозотолерантного теста. Экспрессия мРНК васпина в подкожной жировой ткани также коррелирует с инсулином плазмы крови натощак и скоростью инфузии глюкозы при проведении эугликемического клэмп-теста [54]. Низкое содержание васпина в крови ассоциировано с высоким уровнем физической активности [52]. Так, сывороточные концентрации васпина, как было показано, ниже у худощавых субъектов и спортсменов с длительным опытом

физической активности [55]. В то же время физическая активность у нетренированных людей вызывает повышение уровня васпина: курс физических упражнений в течение 4 недель сопровождается существенным повышением концентрации этого адипокина в крови [52, 55].

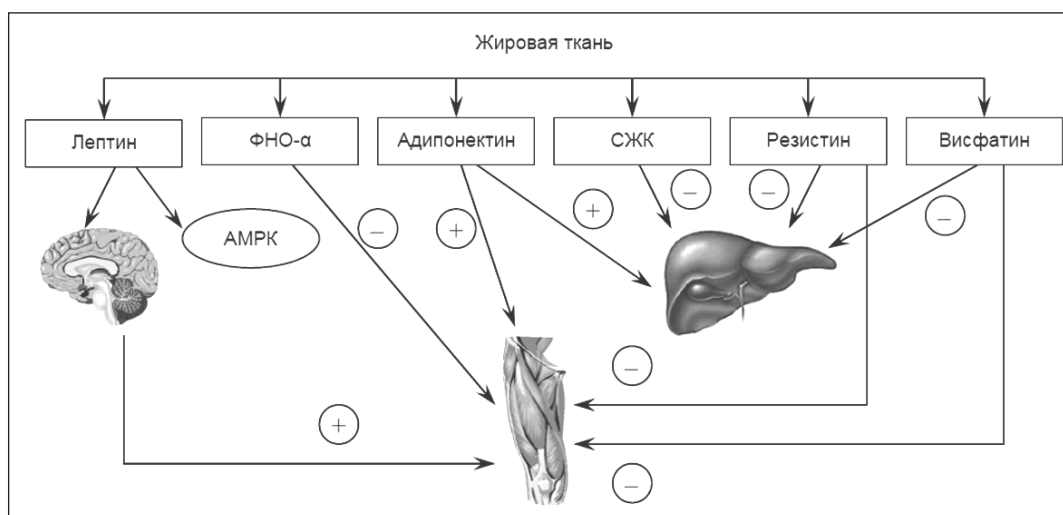
Уровень васпина у женщин значительно выше, чем у мужчин [52]. При этом гендерные различия в концентрации васпина формируются еще в пубертатном периоде: у девочек его содержание в крови выше, чем у мальчиков [53]. Обнаружено, что у девочек концентрация васпина повышается с возрастом и стадией пубертата, тогда как у мальчиков таких изменений не наблюдается [53].

Секреция васпина повышена при ожирении, инсулинорезистентности и сахарном диабете 2-го типа [51–55]. Васпин уменьшает определенные отклонения, наблюдаемые при ожирении, ассоциированном с сахарным диабетом, и метаболическом синдроме, повышая толерантность к глюкозе и чувствительность тканей к инсулину, особенно в клетках белой жировой ткани, а также нормализуя экспрессию генов, активация которых способствует развитию инсулинорезистентности [50]. При назначении рекомбинантного человеческого васпина повышается чувствительность к инсулину и нормализуется экспрессия генов жировой ткани. Таким образом, васпин рассматривается как адипокин, обладающий способностью повышать чувствительность к инсулину [53–55].

Апелин секретируется адипоцитами и эндотелиальными клетками. Уровень его повышен при ожирении, особенно в сочетании с гиперинсулинемией [56] и гиперхолестеринемией [57]. Апелин регулирует диаметр кровеносных сосудов при ангиогенезе [58]. Повышенная секреция апелина ассоциирована с воспалительной реакцией [59]. Секреция апелина угнетается при голодании и вновь увеличивается при последующем приеме пищи. Инсулин способен непосредственно регулировать секрецию апелина, по-видимому, путем контроля в адипоцитах экспрессии генов, ответственных за его синтез [56]. Эти данные представляют новый аспект механизма действия инсулина. Тот факт, что инсулин способен контролировать секрецию адипокинов, по крайней мере, некоторых, указывает на весьма сложные пути влияния этого гормона на метаболизм, на наличие не только широко известных прямых, но и опосредованных эффектов.

Оментин синтезируется адипоцитами висцерального жира. Уровень его повышен при ожирении и инсулинорезистентности [60]. Полагают, что физиологическое значение этого адипокина сводится к модуляции периферических эффектов инсулина [61, 62].

Рисунок 3. Влияние гормонов жировой ткани на чувствительность к инсулину



Примечание: ФНО-α — фактор некроза опухоли α; СЖК — свободные жирные кислоты; АМРК — аденозин монофосфаткиназа.

Выявлено благоприятное влияние оментина на воспаление, гомеостаз глюкозы и протективный эффект в отношении сердечно-сосудистой патологии [63].

Экспрессия адипокинов зависит от различных параметров: общая жировая масса, процентное содержание и характер распределения жира. Положительная корреляция с массой белой жировой ткани наблюдается у всех адипокинов, кроме адипонектина и оментина [64].

Висцеральная жировая ткань играет важную роль в развитии и прогрессировании инсулиноре-

зистентности. Гормоны жировой ткани, за исключением адипонектина, снижают чувствительность периферических тканей к инсулину, что сопровождается повышением степени выраженности инсулинорезистентности (рис. 3). Известно, что инсулинорезистентность более выражена у лиц с абдоминальным типом ожирения [65]. Как оказалось, это обусловлено неодинаковой экспрессией генов гормонов жировой ткани в абдоминальной и подкожной жировой клетчатке (табл. 2). В экспериментальных и клинических исследованиях

Таблица 2

РАЗЛИЧИЯ В СЕКРЕЦИИ ГОРМОНОВ ПОДКОЖНОЙ И ВИСЦЕРАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Название гормона или пептида	Различия в секреции и экспрессии гена
Лептин	Подкожная жировая ткань > Висцеральная жировая ткань
Адипонектин	Подкожная жировая ткань > Висцеральная жировая ткань
ФНО-α	Подкожная жировая ткань > Висцеральная жировая ткань
Резистин	Висцеральная жировая ткань > Подкожная жировая ткань
Висфатин	Висцеральная жировая ткань > Подкожная жировая ткань
ИЛ-6	Висцеральная жировая ткань > Подкожная жировая ткань
РАI-1	Висцеральная жировая ткань > Подкожная жировая ткань
Ангиотензиноген	Висцеральная жировая ткань > Подкожная жировая ткань
Рецептор к андрогенам	Висцеральная жировая ткань > Подкожная жировая ткань
Липолитический ответ к катехоламинам	Висцеральная жировая ткань > Подкожная жировая ткань
β ₁ -и β ₂ -адренергические рецепторы	Висцеральная жировая ткань > Подкожная жировая ткань
Делеция рецепторов к инсулину (11 экзон)	Висцеральная жировая ткань > Подкожная жировая ткань
Рецептор к глюкокортикоидам	Висцеральная жировая ткань > Подкожная жировая ткань
PPARγ	Подкожная жировая ткань > Висцеральная жировая ткань
Антилиполитический эффект инсулина	Подкожная жировая ткань > Висцеральная жировая ткань
Аффинность рецепторов инсулина	Подкожная жировая ткань > Висцеральная жировая ткань
Экспрессия IRS-1	Подкожная жировая ткань > Висцеральная жировая ткань

Примечание: ФНО-α — фактор некроза опухоли α; ИЛ-6 — интерлейкин-6; РАI-1 — ингибитор активатора плазминогена; PPARγ (peroxisome proliferator-activated receptors γ) — рецептор, активируемый пролифератором пероксисом γ; IRS-1 (insulin receptor substrate 1) — субстрат инсулинового рецептора.

с использованием метода эугликемического клэмп-теста показана прямая зависимость между степенью развития абдоминально-висцеральной жировой ткани и выраженностью инсулинорезистентности.

Как следует из таблицы, висцеральная жировая клетчатка секретирует значительно более высокое количество гормонов, усиливающих проявление инсулинорезистентности (резистин и другие), причем в висцеральной клетчатке снижается секреция гормонов, влияние которых заключается в снижении степени выраженности инсулинорезистентности (адипонектин).

Дисфункция жировой ткани характеризуется снижением чувствительности к инсулину, гипоксией, повышением параметров внутриклеточного стресса, повышением аутофагии и апоптоза, развитием воспаления [66]. В результате адипоциты запускают сигналы, способствующие возникновению провоспалительного, диabetогенного и атерогенного профиля сыворотки крови.

Жировая ткань является одним из важных мест активной продукции и метаболизма стероидов, что обеспечивается активностью ароматаз, позволяющих конвертировать фракции циркулирующих андрогенов (андростендион и тестостерон) в эстрогены (эстрон и эстрадиол соответственно). Еще в 1978 году П. Синтери и П. Макдональд обнаружили, что в жировой ткани происходит ароматизация андрогенов, и таким путем образуется треть циркулирующих эстрогенов. Связь между количеством жировой ткани и содержанием эстрогенов была выявлена в ряде исследований. Выраженность ароматизации существенно коррелирует с массой жира. Жировая ткань содержит и другие ферментные системы, такие как 17 β -гидроксистероид-дегидрогеназа (17 β -ГСД), которая катализирует трансформацию эстрадиола в эстрон, андростендиона в тестостерон, дегидроэпиандростерон-сульфат (ДЭА) в Δ^4 -андростендиол (А-диол).

Значительные количества стероидов сохраняются в жировой ткани. Так, положительный градиент ткань/плазма подтвержден для обоих эстрогенов и основных андрогенов (ДЭА, андростендион, тестостерон, А-диол), за исключением ДЭА-С. Как и в плазме, концентрация половых гормонов в жировой ткани с возрастом снижается.

Еще в 1999 году академик Ю. А. Панков, изучая секрецию лептина адипоцитами, обосновал представление о жировой ткани как об эндокринном органе. Исследования последних 10 лет убедительно подтвердили эндокринную функцию жировой ткани. Имеющиеся на сегодняшний день сведения позволяют утверждать, что гормоны жировой ткани оказывают как прямое, так и опосредованное влия-

ние на гипоталамические центры голода и насыщения, центры регуляции гонадотропной функции гипофиза, процессы патогенеза сахарного диабета и инсулинорезистентности. Если адипоцит — это клетка, продуцирующая специфические гормоны, клетка, в которой андрогены ароматизируются в эстрогены, следовательно, жировая ткань — это гормонально активный «орган», а значит, зона интересов эндокринолога. Проводимые исследования призваны выяснить патогенетическое значение и причину патологических изменений гормональной функции жировой ткани, возможные неадекватные реакции периферических тканей на действие адипокинов, изменение чувствительности к ним. Наконец, стоит задача поиска путей терапевтической коррекции нарушений секреции адипокинов и их влияния на метаболизм и функции физиологических систем и отдельных клеток.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The author declares no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Blüher M, Mantzoros CS. From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metabolism*. 2015;64(1):131–45. doi: 10.1016/j.metabol.2014.10.016
2. Mitchell M, Armstrong DT, Robker RT, Norman RJ. Adipokines: implications for female fertility and obesity. *Reproduction*. 2005;130(5):583–597.
3. Schäffler A, Müller-Ladner U, Schölmerich J, Büchler C. Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human diseases. *Endocr Rev*. 2006;27(5):449–67.
4. Smitka K, Marešová D. Adipose tissue as an endocrine organ: an update on pro-inflammatory and anti-inflammatory microenvironment. *Prague Med Rep*. 2015;116(2):87–111. doi: 10.14712/23362936.2015.49.
5. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;316(2):129–139.
6. Hausman GJ, Barb CR, Lents CA. Leptin and reproductive function. *Biochimie*. 2012;94(10):2075–2081.
7. McMillen JC, Edwards LJ, Duffield J, Muhlhausler BS. Regulation of leptin synthesis and secretion before birth: implications for the early programming of adult obesity. *Reproduction*. 2006;131(3):415–427.
8. Shimizu H, Oh IS, Okada S, Mori M. Leptin resistance and obesity. *Endocr J*. 2007;54(1):17–26.
9. Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab*. 2008;34(1):2–11.
10. Blüher M. Adipose tissue dysfunction in obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009;117(6):241–250.
11. Ghantous CM, Azrak Z, Hanache S, Abou-Kheir W, Zeidan A. Differential role of leptin and adiponectin in cardiovascular system. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:534320. doi: 10.1155/2015/534320
12. Hausman GJ, Barb CR. Adipose tissue and the reproductive axis: biological aspects. *Endocr Dev*. 2010;19:31–44.

13. Raucii R, Rusolo F, Sharma A, Colonna G, Castello G, Costantini S. Functional and structural features of adipokine family. *Cytokine*. 2013;61(1):1–14. doi: 10.1016.
14. Guerre-Millo M. Adiponectin: an update. *Diabetes Metab*. 2008;34(1):12–8.
15. Matsuzawa Y. Adiponectin: a key player in obesity related disorders. *Curr Pharm Des*. 2010;16(17):1896–1901.
16. Groth SW. Adiponectin and polycystic ovary syndrome. *Biol Res Nurs*. 2010;12(1):62–72. doi: 10.1177/1099800410371824
17. Aleidi S, Issa A, Bustanji H, Khalil M, Bustanji Y. Adiponectin serum levels correlate with insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Saudi Pharm J*. 2015;23(3):250–256. doi: 10.1016/j.jps.2014.11.011
18. Tilg H, Moschen AR. Role of adiponectin and PBEF/visfatin as regulators of inflammation: involvement in obesity-associated diseases. *Clin Sci (Lond)*. 2008;114(4):275–288. doi: 10.1042/CS20070196
19. Spranger J, Kroke A, Möhlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. 2003;361(9353):226–228.
20. Park SE, Park CY, Sweeney G. Biomarkers of insulin sensitivity and insulin resistance: Past, present and future. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2015;4:1–11.
21. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Muraguchi M, Ouchi N, Takahashi M et al. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res*. 2000;32(2):47–50. doi: 10.1055/s-2007-978586.
22. Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, Milan G, Mioni R, Pagano C et al. Adiponectin levels in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2619–2623.
23. Toulis KA, Goulis DG, Farmakiotis D, Georgopoulos NA, Katsikis I, Tarlatzis BC et al. Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2009;15(3):297–307. doi: 10.1093/humupd/dmp006
24. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood*. 2000;96(5):1723–1732.
25. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation*. 2000;102(11):1296–1301.
26. Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, Enrich B, Tilg H. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;323(2):630–635.
27. Riestra P, Garcia-Anguila A, Ortega L, Garcés C. Relationship of adiponectin with sex hormone levels in adolescents. *Horm Res Paediatr*. 2013;79(2):83–87.
28. Fischer-Posovszky P, Wabitsch M, Hochberg Z. Endocrinology of adipose tissue — an update. *Horm Metab Res*. 2007;39(5):314–321.
29. Waki H, Tontonoz P. Endocrine functions of adipose tissue. *Annu Rev Pathol*. 2007;2:31–56.
30. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MI, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(Suppl 5):S192–203.
31. Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;314(1):1–16. doi: 10.1016/j.mce.2009.07.031
32. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw*. 2006;17(1):4–12.
33. Heilbronn LK, Campbell LV. Adipose tissue macrophages, low grade inflammation and insulin resistance in human obesity. *Curr Pharm Des*. 2008;14(12):1225–1230.
34. Thomas S, Suresh S, Sudheesh M, Vijayakumar T. Association of insulin resistance with adipocytokine levels in patients with metabolic syndrome. *Indian J Clin Biochem*. 2015;30(2):155–160. doi: 10.1007/s12291-014-0423-7
35. Клебанова Е. М., Балаболкин М. И. Гормоны жировой ткани и их роль в патогенезе сахарного диабета 2-го типа. *Лечащий врач*. 2010;11:27–33. [Klebanova EM, Balabolkin MI. Hormones of adipose tissue and their role in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Lechaschiy vrach = Physician*. 2010;11:27–33. In Russian].
36. Coppack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc*. 2001;60(3):349–356.
37. Axelsson J, Heimbürger O, Lindholm B, Stenvinkel P. Adipose tissue and its relation to inflammation: the role of adipokines. *J Ren Nutr*. 2005;15(1):131–136.
38. Calabrò P, Limongelli G, Pacileo G, Di Salvo G, Golino P, Calabrò R. The role of adiposity as a determinant of an inflammatory milieu. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2008;9(5):450–60.
39. Grant RW, Stephens JM. Fat in flames: Influence of cytokines and pattern recognition receptors on adipocyte lipolysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2015: ajpendo.00053.2015. doi: 10.1152/ajpendo.00053.2015
40. Bastard JP, Jardel C. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(9):3338–3342.
41. Tsai S, Clemente-Casares X, Revelo XS, Winer S, Winer DA. Are obesity-related insulin resistance and type 2 diabetes autoimmune diseases? *Diabetes*. 2015;64(6):1886–1897. doi: 10.2337/db14-1488
42. Havel PJ. Update on adipocyte hormones. Regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. *Diabetes*. 2004;53(Suppl 1):S143–151.
43. Cianflone K, Xia Z, Chen LY. Critical review of acylation-stimulating protein physiology in humans and rodents. *Biochem Biophys Acta*. 2003;1609(2):127–143.
44. Tanaka T, Nabescima Y. Nampt/PBEF/Visfatin: a new player in beta cell physiology and in metabolic diseases? *Cell Metab*. 2007;6(5):341–343.
45. Krzysik-Walker SM, Ocón-Grove OM, Maddineni SR, Hendricks GL. 3rd, Ramachandran R. Is visfatin an adipokine or myokine? Evidence for greater visfatin expression in skeletal muscle than visceral fat in chickens. *Endocrinology*. 2008;149(4):1543–1550.
46. Sethi JK, Vidal-Puig A. Visfatin: the missing link between intra-abdominal obesity and diabetes? *Trends Mol Med*. 2005;11(8):344–347.
47. Araki S, Dobashi K, Kubo K, Kawagoe R, Yamamoto Y, Kawada Y et al. Plasma visfatin concentration as a surrogate marker for visceral fat accumulation in obese children. *Obesity*. 2008;16(2):384–348. doi: 10.1038/oby.2007.54
48. Algasham AA, Barakat YA. Serum visfatin and its relation to insulin resistance and inflammation in type 2 diabetic patients with and without macroangiopathy. *Saudi Med J*. 2008;29(2):185–192.
49. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol*. 2007;178(3):1748–1758.
50. Hida K, Wada J, Eguchi J, Zhang H, Baba M, Seida A et al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005;102(30):10610–10615. doi: 10.1073/pnas.0504703102

51. Blüher M. Vaspin in obesity and diabetes: pathophysiological and clinical significance. *Endocrine*. 2012;41(2):176–182. doi: 10.1007/s12020-011-9572-0
52. Youn BS, Klötting N, Kratzsch J, Lee N, Park JW, Song ES et al. Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2008;57(2):372–377.
53. Körner A, Neef M, Friebe D, Erbs S, Kratzsch J, Dittrich K et al. Vaspin is related to gender, puberty and deteriorating insulin sensitivity in children. *Int J Obes*. 2011;35(4):578–586. doi: 10.1038/ijo.2010.196
54. Klötting N, Berndt J, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schön MR et al. Vaspin gene expression in human adipose tissue: association with obesity and type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;339(1):430–436.
55. Li Q, Chen R, Moriya J, Yamakawa J, Sumino H, Kanda T et al. A novel adipocytokine, visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor (vaspin), and obesity. *J Int Med Res*. 2008;36(4):625–629.
56. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigné C, Mazzucotelli A et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology*. 2005;146(4):1764–1771.
57. Tasci I, Dogru T, Naharci I, Erdem G, Yilmaz MI, Sonmez A et al. Plasma apelin is lower in patients with elevated LDL-cholesterol. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2007;115(7):428–432.
58. Kidoya H, Ueno M, Yamada Y, Mochizuki N, Nakata M, Yano T et al. Spatial and temporal role of the apelin/APJ system in the calibre size regulation of blood vessels during angiogenesis. *EMBO J*. 2008;27(3):522–534. doi: 10.1038/sj.emboj.7601982
59. García-Díaz D, Campión J, Milagro FI, Martínez JA. Adiposity dependent apelin gene expression: relationships with oxidative and inflammation markers. *Mol Cell Biochem*. 2007;305(1–2):87–94.
60. de Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J et al. Omentin plasma level and gene expression and are decreased in obesity. *Diabetes*. 2007;56(6):1655–1661.
61. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;290(6):E1253–1261.
62. Wurm S, Neumeier M, Weigert J, Schäffler A, Buechler C. Plasma levels of leptin, omentin, collagenous repeat-containing sequence of 26-kDa protein (COPS-26) and adiponectin before and after oral glucose uptake in slim adults. *Cardiovasc Diabetol*. 2007;6:7. doi: 10.1186/1475-2840-6-7
63. Tan YL, Zheng XL, Tang CK. The protective functions of omentin in cardiovascular diseases. *Clin Chim Acta*. 2015; pii: S0009-8981(15)00282-X. doi: 10.1016/j.cca.2015.05.019
64. Fietta P, Delsante G. Focus on adipokines. *Theor Biol Forum*. 2013;106(1–2):103–29.
65. Matsuzawa Y. The role of fat topology in the risk of disease. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(Suppl 7):S83–92.
66. Klötting N, Blüher M. Adipocyte dysfunction, inflammation and metabolic syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2014;15(4):277–287. doi: 10.1007/s11154-014-9301-0.

Информация об авторе:

Ковалева Юлия Викторовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии имени С. Н. Давыдова ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России.

Author information:

Yuliya V. Kovalyova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology named after S. N. Davydov, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov.

ГИПЕРТОНΙΑ И ИЗБЫТОЧНЫЙ ВЕС: ДОКАЗАННЫЙ ВЫБОР^{1,2} – **Физиотенз®**



Улучшает чувствительность
тканей к инсулину у пациентов
с ожирением,
инсулинорезистентностью
и артериальной гипертензией³



Эффективно
контролирует АД
в течение 24 часов⁴



Эффективен
в случаях резкого
повышения АД⁵

АД – артериальное давление

ФИЗИОТЕНЗ®

МНН: моксонидин.

Регистрационный номер: ПН015691/01

Фармакодинамика: Моксонидин является гипотензивным средством с центральным механизмом действия. Моксонидин улучшает на 21% индекс чувствительности к инсулину (в сравнении с плацебо) у пациентов с ожирением, инсулинорезистентностью и умеренной степенью артериальной гипертензии. **Показания к применению:** артериальная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата; синдром слабости синусового узла; выраженная брадикардия (частота сердечных сокращений (ЧСС) покоя менее 50 уд./мин); атриовентрикулярная блокада 2-й или 3-й степени; острая и хроническая сердечная недостаточность; период лактации; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или мальабсорбция глюкозы-галактозы; возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности). **С осторожностью:** Необходимо соблюдать особую осторожность при применении моксонидина у пациентов с атриовентрикулярной блокадой I степени (риск развития брадикардии); тяжелым заболеванием коронарных сосудов и нестабильной стенокардией (опыт применения недостаточен); почечной недостаточностью. Моксонидин противопоказан при атриовентрикулярных блокадах II и III степени. **Беременность и период лактации.** Беременность: клинические данные о применении Физиотенза® у беременных отсутствуют. В ходе исследований на животных было установлено эмбриотоксическое действие препарата. Физиотенз® следует назначать беременным, только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. **Период лактации:** моксонидин проникает в грудное молоко и поэтому не должен назначаться во время кормления грудью. При необходимости применения Физиотенза® в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить. **Способ применения и дозы:** внутрь, независимо от приема пищи. В большинстве случаев начальная доза препарата Физиотенз® составляет 0,2 мг в сутки. Максимальная разовая доза составляет 0,4 мг. Максимальная суточная доза, которую следует разделить на 2 приема, составляет 0,6 мг. Необходима индивидуальная коррекция суточной дозы в зависимости от переносимости пациентом проводимой терапии. Коррекция дозы для пациентов с почечной недостаточностью не требуется. Начальная доза для пациентов, находящихся на гемодиализе – 0,2 мг в сутки. В случае необходимости и при хорошей переносимости суточная доза препарата может быть увеличена максимум до 0,4 мг для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (КК более 30 мл/мин, но менее 60 мл/мин) и 0,3 мг для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин). **Побочное действие:** головная боль, головокружение (вертиго), сонливость; сухость во рту; диарея, тошнота, рвота, диспепсия; кожная сыпь, зуд; бессонница; боль в спине; астения. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению.** **Передозировка:** имеются сообщения о нескольких случаях передозировки без летального исхода когда одновременно применялись дозы до 19,6 мг. Специфического антидота не существует. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Совместное применение моксонидина с другими гипотензивными средствами приводит к аддитивному эффекту. **Особые указания.** В постмаркетинговом наблюдении зафиксированы случаи атриовентрикулярной блокады различной степени тяжести у пациентов, принимающих моксонидин. Связь между приемом препарата Физиотенз® и замедлением атриовентрикулярной проводимости не может быть полностью исключена. Таким образом, при лечении пациентов с вероятной предрасположенностью к развитию атриовентрикулярной блокады рекомендуется соблюдать осторожность. При необходимости отмены одновременно принимаемых бета-адреноблокаторов и препарата Физиотенз® сначала отменяют бета-адреноблокаторы и лишь через несколько дней Физиотенз®. В настоящее время нет подтверждений того, что прекращение приема препарата Физиотенз® приводит к повышению АД. Однако не рекомендуется прекращать прием препарата Физиотенз® резко, вместо этого следует постепенно уменьшать дозу препарата в течение двух недель. **Влияние на способность к вождению автомобиля и к управлению машинами и механизмами.** Имеются сообщения о сонливости и головокружении в период лечения моксонидином. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению.**

ИМТ от 28.08.2014

Информация исключительно для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит распространению только в рамках собраний и иных мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая специализированные выставки, конференции, симпозиумы и т.д.

Abbott
A Promise for Life

125171 г. Москва, Ленинградское шоссе,
дом 16а, строение 1,
бизнес-центр «Метрополис».
Тел. +7 (495) 258 42 80
www.abbott-russia.ru

1. Abellán J et al. Efficacy of moxonidine in the treatment of hypertension in obese, noncontrolled hypertensive patients. *Kidney Int Suppl.* 2005; Jan;(93):S20-4.
2. Sharma AM, Wagner T, Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study. *J Hum Hypertens* 2004 Sep; 18(9):669-75.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Физиотенз от 28.08.2014 г.
4. Kupper HE, Jager BA, Lusick JH, Grave MA, Hughes RA, Kaan EC. Placebo-controlled comparison of the efficacy and tolerability of once-daily moxonidine and enalapril in mild-to-moderate essential hypertension. *J Hypertens.* 1997; 15:93-7.
5. Руксан В.В., Гришин О.В. Особенности нежелательных состояний, связанных с повышением артериального давления, и дифференцированный подход к оказанию скорой медицинской помощи. *Скорая медицинская помощь.* 2009, Т. 10, № 2, С. 11-21.

Влияние заместительной гормональной терапии с дроспиреноном на структурно-функциональные параметры сердечно-сосудистой системы у женщин с гипертонической болезнью и абдоминальным ожирением в постменопаузе

Е. И. Баранова¹, О. О. Большакова^{1,2},
И. Е. Зазерская², Т. Х. Юсипова¹

¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Юсипова Талия Харуновна,
ГБОУ ВПО СПбГМУ им. И. П. Павлова
Минздрава России, ул. Л. Толстого, д. 6/8,
Санкт-Петербург, Россия, 197022.
Тел.: +7(812)499-71-86.
E-mail: d.nutfullina@mail.ru

Статья поступила в редакцию
17.12.14 и принята к печати 12.01.15.

Резюме

Цель исследования — оценить влияние заместительной гормональной терапии (ЗГТ) с дроспиреноном на структурно-функциональные параметры сердечно-сосудистой системы (ССС) у женщин с гипертонической болезнью и абдоминальным ожирением (АО) в постменопаузе. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 63 женщины в постменопаузе с артериальной гипертензией 1–2 степени, климактерическим синдромом и абдоминальным ожирением, без сопутствующей патологии. Исходно всем пациентам назначили телмисартан; через 1 месяц выполнена рандомизация больных на 2 группы — 1-я группа (n = 30) продолжала принимать телмисартан, больным 2-й группы (n = 33) добавили ЗГТ — эстрадиола гемигидрата 1 мг + дроспиренона 2 мг в течение последующих 6 месяцев. Проводились: контроль артериального давления (АД), взвешивание, антропометрические измерения, эхокардиография. **Результаты.** В группе пациенток, получающих ЗГТ, выявлено дополнительное мягкое снижение АД, значимое снижение массы тела и выраженности АО. Также прослеживается тенденция к более выраженному улучшению показателей диастолической функции левого желудочка. **Выводы.** ЗГТ оказывает положительное влияние на ССС у женщин с гипертонической болезнью и абдоминальным ожирением в постменопаузе.

Ключевые слова: постменопауза, дроспиренон, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, диастолическая функция левого желудочка

Для цитирования: Баранова Е. И., Большакова О. О., Зазерская И. Е., Юсипова Т. Х. Влияние заместительной гормональной терапии с дроспиреноном на структурно-функциональные параметры сердечно-сосудистой системы у женщин с гипертонической болезнью и абдоминальным ожирением в постменопаузе. Артериальная гипертензия. 2015;21(4):372–377. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-372-377.

Effects of hormone replacement therapy with drospirenone on cardiovascular system in postmenopausal hypertensive women with abdominal obesity

E. I. Baranova¹, O. O. Bolshakova^{1,2},
I. E. Zazerskaya², T. Kh. Yusipova¹

¹ First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

² V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Talia Kh. Yusipova,
First Pavlov State Medical University
of St. Petersburg, 6/8 L. Tolstoy street,
St. Petersburg, 197022 Russia.
Phone: +7(812)499-71-86.
E-mail: d.nutfullina@mail.ru

Received 17 December 2014; accepted
12 January 2015.

Abstract

Objective. To evaluate effects of hormone replacement therapy with drospirenone on cardiovascular system in postmenopausal hypertensive women. **Design and methods.** Sixty-three postmenopausal women with hypertension I–II degree, abdominal obesity and climacteric syndrome were examined. During the first month all patients received telmisartan, then women were randomized into two groups — the first group (n = 30) continued treatment with telmisartan, participants of the second group (n = 33) took hormone replacement therapy: estradiol hemihydrates 2 mg + drospirenone 1 mg (HRT) in addition to antihypertensive therapy. Weight, anthropometric measurements, blood pressure (BP), diastolic function were evaluated. **Results.** There were additional BP lowering effect, significant decrease in weight and abdominal obesity parameters in group treated with HRT. Improved diastolic function of the left ventricle was more marked in HRT group, but there were no significant differences between two groups. **Conclusions.** HRT with drospirenone has beneficial effects on cardiovascular system in postmenopausal hypertensive women with abdominal obesity.

Key words: postmenopause, drospirenone, hypertension, abdominal obesity, left ventricular diastolic function

For citation: Baranova EI, Bolshakova OO, Zazerskaya IE, Yusipova TKh. Effects of hormone replacement therapy with drospirenone on cardiovascular system in postmenopausal hypertensive women with abdominal obesity. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(4):372–377. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-372-377.

Введение

Наступление постменопаузального периода у женщин с гипертонической болезнью (ГБ) ассоциировано с дестабилизацией течения, нарастанием степени артериальной гипертензии (АГ) и морфологической перестройкой миокарда левого желудочка (ЛЖ), что приводит к формированию ранней гипертрофии ЛЖ и нарушению его диастолической функции [1]. В основе данных изменений лежит дефицит женских половых гормонов, относительное повышение уровня тестостерона,

повышение активности симпатической нервной системы и ренин-ангиотензиновой системы. По данным Е. И. Барановой, у женщин с ГБ в менопаузе происходит значимое увеличение соотношения концентрации альдостерона и прогестерона в плазме крови с формированием феномена умеренного альдостеронизма по сравнению со здоровыми женщинами в менопаузе [1]. Альдостерон не только способствует повышению артериального давления (АД) посредством задержки жидкости и натрия в организме, но и стимулирует процессы интерсти-

циального и периваскулярного фиброза в миокарде. В последнее время большой интерес вызывают данные о непосредственном синтезе альдостерона в миокарде и прямом воздействии на кардиомиоциты, фибробласты и гладкомышечные клетки сосудов через неэпителиальные минералокортикоидные рецепторы [2].

В настоящее время существуют всего три препарата, обладающие антиминералокортикоидным эффектом: неселективный антагонист альдостерона спиронолактон, селективный блокатор минералокортикоидных рецепторов эплеренон и синтетический прогестерон дроспиренон.

Результаты крупномасштабных рандомизированных исследований — RALES, EMPHASIS-HF — показали эффективность препаратов спиронолактона и эплеренона в виде уменьшения количества госпитализаций, сердечно-сосудистой и общей смертности, а также внезапной смерти у пациентов с сердечной недостаточностью [3, 4]. В крупном клиническом исследовании ALDO-DHF с использованием спиронолактона выявлено улучшение показателей диастолической функции ЛЖ у пациентов с диастолической сердечной недостаточностью и сохранной систолической функцией ЛЖ [5]. Также были проведены небольшие клинические и экспериментальные исследования, показавшие эффективность препаратов с антиминералокортикоидным эффектом при гипертензивном сердце с диастолической дисфункцией и нормальной фракцией выброса ЛЖ [2, 8]. Было выявлено, что препараты спиронолактон и эплеренон способствуют улучшению показателей диастолической функции ЛЖ, уменьшению размеров левых камер сердца и толщины задней стенки левого желудочка [2, 6]. Авторы связывают данные эффекты с предупреждением и обратным развитием фиброзного процесса [6, 7]. В экспериментальных работах у спонтанно гипертензивных крыс выявлено существенное уменьшение массы миокарда и улучшение диастолической функции ЛЖ на фоне терапии спиронолактоном и эплереноном [8].

По данным W. Losert и соавторов (1985), антиминералокортикоидная активность дроспиренона в 8 раз превосходит активность спиронолактона [9]. Дроспиренон синтезирован на основе 17α -спиронолактона и является единственным синтетическим прогестероном, обладающим выраженной антиминералокортикоидной и умеренной антиандрогенной активностью. Используется в комбинации с эстрадиолом с целью заместительной гормональной терапии (ЗГТ) у женщин с климактерическим синдромом в менопаузе. В настоящее время крупных клинических исследова-

ний, посвященных влиянию ЗГТ с дроспиреноном на сердечно-сосудистую систему (ССС) у женщин с ГБ в постменопаузе, нет. Результаты проведенных рандомизированных исследований показали эффективность ЗГТ, содержащей дроспиренон, в виде существенного снижения АД у пациенток с АГ 1-й степени в постменопаузе и дополнительного снижения систолического и диастолического АД в сочетании с антигипертензивными препаратами [10]. Также ЗГТ с дроспиреноном способствует уменьшению выраженности абдоминального типа ожирения, улучшает показатели липидного спектра крови и оказывает положительное влияние на показатели жесткости сосудистой стенки и толщину комплекса «интима-медиа» [11].

С учетом особенностей патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с ГБ в постменопаузе, положительного воздействия антиминералокортикоидных препаратов на ССС и уникального фармакологического профиля дроспиренона **целью нашего исследования** явилась оценка влияния ЗГТ с дроспиреноном на показатели АД, массы тела и структурно-функциональные параметры ССС у женщин с ГБ и абдоминальным ожирением (АО) в постменопаузе.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 63 женщины в состоянии естественной постменопаузы с АГ 1–2 степени (средние показатели АД $154,5 \pm 5,1 / 94,5 \pm 1,2$ мм рт. ст.), климактерическим синдромом легкой и средней степени выраженности и абдоминальным типом ожирения (объем талии $104 \pm 6,5$ см). Критериями исключения были вторичный характер АГ, наличие значимой сопутствующей патологии, требующей длительной терапии; наличие противопоказаний к приему ЗГТ и/или телмисартана. Состояние естественной менопаузы подтверждалось высоким уровнем фолликулостимулирующего гормона (≥ 30 мг/мл). В течение первого месяца все пациентки получали телмисартан (препарат «Микардис», «Берингер Ингельхайм Фарма», Германия) в дозе 40–80 мг с последующей рандомизацией на 2 группы. Первая, контрольная, группа ($n = 30$) продолжала получать антигипертензивную терапию телмисартаном, больным 2-й исследуемой группы ($n = 33$) к гипотензивной терапии добавили ЗГТ — эстрадиола гемигидрата 1 мг + дроспиренона 2 мг (препарат «Анжелик», «Байер Шеринг Фарма», Берлин, Германия), 1 таблетка в сутки в течение последующих 6 месяцев. Методы обследования: проводили измерение массы тела с определением индекса массы тела, антропометрические измере-

ния (окружность талии, соотношение окружностей талии и бедер); офисное измерение АД; выполняли суточное мониторирование АД (СМАД) на системе «Кардиотехника-04» с использованием монитора КТ-04-АД-3, оценивали среднесуточные, дневные и ночные показатели АД, среднесуточную вариабельность АД, суточный профиль; эхокардиографическое исследование (оценивали индекс массы миокарда ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, относительную толщину стенок ЛЖ, состояние диастолической функции левого желудочка (время изоволюмического расслабления — IVRT, соотношение величины пика Е — фазы пассивного наполнения, к величине пика А — фазе активного наполнения — Е/А).

Статистический анализ данных выполняли с использованием программного обеспечения SPSS® версия 19. Наличие статистически значимых различий в динамике количественных показателей между клиническими группами проверяли с помощью дисперсионного анализа ANOVA с повторными измерениями, с учетом препарата в качестве фактора, а также последующего попарного сравнения изменений показателей во времени в исследуемых группах с помощью критерия множественных сравнений Бонферрони. Тестирование всех статистических гипотез проводилось на уровне значимости 5%.

Результаты

Влияние ЗГТ на массу тела и показатели АО

В группе пациенток, получающих ЗГТ, через 6 месяцев отмечено существенное уменьшение показателей массы тела (масса тела $75,9 \pm 3,2$ против $80,2 \pm 3$ кг исходно; индекс массы тела $28,2 \pm 1,1$ против $30,1 \pm 0,9$ кг/м² исходно, $p \leq 0,05$) и выраженности АО (окружности талии $99 \pm 3,6$ против $102 \pm 3,2$ см исходно, окружность талии/окружность бедер $0,89 \pm 0,06$ против $0,92 \pm 0,09$ см исходно, $p \leq 0,05$). В контрольной группе больных значимых изменений данных показателей не выявлено (масса тела $82,8 \pm 3,4$ против $83,1 \pm 3,1$ кг исходно; индекс массы тела $30,6 \pm 1$ против $30,8 \pm 1,1$ кг/м² исходно; окружность талии $104 \pm 3,8$ против $104,5 \pm 3,4$ см исходно; окружность талии/окружность бедер $0,92 \pm 0,08$ против $0,92 \pm 0,06$ исходно, во всех случаях $p > 0,05$). Различия между двумя группами пациентов статистически значимы.

Влияние ЗГТ на показатели АД

В течение первого месяца на фоне терапии телмисартаном у двух групп больных показатели АД достигли нормальных значений: в исследуемой группе пациентов $125,8 \pm 3,4 / 82,6 \pm 2,3$ мм рт. ст. против $154,3 \pm 2,2 / 94,3 \pm 1,4$ мм рт. ст.

исходно ($p \leq 0,05$); в контрольной группе больных — $127,8 \pm 2,8 / 84,2 \pm 2,2$ мм рт. ст. против $155,2 \pm 2,2 / 95,1 \pm 2,3$ мм рт. ст. исходно ($p \leq 0,05$). Через 6 месяцев наблюдения выявлено значимое дополнительное мягкое снижение систолического и диастолического АД в группе пациентов, получающих ЗГТ — до $119,3 \pm 3 / 77,5 \pm 2,2$ мм рт. ст. ($p \leq 0,05$). В контрольной группе больных дальнейшего изменения показателей АД не наблюдалось ($127,5 \pm 4,8 / 83,2 \pm 3,1$ мм рт. ст., нет значимых различий). Показатели суточного мониторирования АД на фоне терапии достигли нормальных значений у двух групп больных. Отмечено существенно более выраженное снижение суточного и дневного систолического АД в группе пациентов, получающих ЗГТ с ДРСП. АД (24): $118,6 \pm 1,4^* / 72,9 \pm 1,7$ мм рт. ст. против $144,2 \pm 5 / 86,8 \pm 3,4$ мм рт. ст. исходно, в контрольной группе $123,6 \pm 2,1 / 75,9 \pm 2$ мм рт. ст. против $146,5 \pm 4,9 / 87,9 \pm 3,1$ мм рт. ст. исходно; дневное АД: в исследуемой группе больных $121,8 \pm 1,4^* / 76 \pm 1,7$ мм рт. ст. против $149,2 \pm 4,5 / 90 \pm 3,6$ мм рт. ст. исходно, в контрольной группе больных $125,8 \pm 2,1 / 78,1 \pm 2$ мм рт. ст. против $150,3 \pm 4,6 / 91,4 \pm 3,2$ мм рт. ст. исходно (*— статистически значимые различия между двумя группами). По остальным показателям СМАД значимых различий между двумя группами не выявлено.

Влияние ЗГТ на структурно-функциональные параметры сердца

Значимых изменений индекса массы миокарда ЛЖ, толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, относительной толщины стенок не выявлено, что, вероятно, связано с непродолжительным сроком терапии. Отмечено улучшение диастолической функции ЛЖ у двух групп больных с тенденцией к более выраженному улучшению в группе пациентов, получающих ЗГТ: IVRT $89,4 \pm 4,0$ против $95,3 \pm 4,8$ мс; Е/А $1,1 \pm 0,08$ против $0,89 \pm 0,08$ ($p \leq 0,05$). В контрольной группе больных данные показатели составили: IVRT $92,1 \pm 4,8$ против $95,7 \pm 5,2$ мс; Е/А $0,97 \pm 0,09$ против $0,91 \pm 0,08$ ($p \leq 0,05$). Статистически значимых различий между двумя группами не выявлено.

Обсуждение

В нашем исследовании выявлено положительное влияние ЗГТ, содержащей дроспиренон, на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в виде дополнительного мягкого снижения показателей систолического и диастолического АД, значимого снижения массы тела и выраженности АО. В литературе имеются данные о пря-

мом антиадипогенном влиянии дроспиренона путем взаимодействия с минералокортикоидными рецепторами, расположенными на жировых клетках. М. Сагрю и соавторы (2011) в эксперименте с использованием клеточных культур выявили, что дроспиренон ингибирует дифференцировку и клональный рост 3T3-L1 и 3T3-F442A линии преадипоцитов у мышей, значительно снижает экспрессию молекулярных маркеров дифференцировки адипоцитов (PPAR- γ , адипонектина, резистина, липопротеинлипазы) и препятствует накоплению триглицеридов в зрелых адипоцитах [12].

Синтетические прогестины, в зависимости от своих фармакологических свойств, при комбинации с эстрогенами могут нивелировать положительное влияние эстрогенов на ССС, ухудшать структурно-функциональные показатели сердца и сосудов или быть метаболически нейтральными. Дроспиренон обладает антиальдостероновой и антиандрогенной активностью, имеет очень низкую чувствительность к глюкокортикоидным рецепторам и лишен какой-либо эстрогенной и агонистической андрогенной активности. В связи с данным фармакологическим профилем дроспиренон не влияет на «защитные» свойства эстрогенов на ССС. Дроспиренон способствует снижению АД посредством нескольких механизмов. Помимо мягкого мочегонного эффекта, он стимулирует выработку оксида азота путем связывания с прогестероновыми и минералокортикоидными рецепторами, расположенными на эндотелиоцитах, и запускает негеномный и геномный пути синтеза оксида азота, не препятствуя синтезу оксида азота, индуцированному эстрогенами [13].

Также в нашем исследовании прослеживается тенденция к более выраженному улучшению показателей диастолической функции ЛЖ у пациентов, получающих ЗГТ и телмисартан. Улучшение диастолической функции ЛЖ в данном случае может быть связано с комплексным влиянием гормональной, гипотензивной терапии и клинически значимым снижением массы тела и выраженности АО. Р. А. Агас-Лоса и соавторы (2006) в эксперименте с использованием модели гипертрофии ЛЖ на фоне инфузии альдостерона и солевого раствора у крыс с овариоэктомией сравнивали влияние дроспиренона и медроксипрогестеронацетата в комбинации с эстрадиолом на структурно-функциональные параметры ССС. Установлено нейтральное или дополнительное положительное влияние дроспиренона на ССС в виде снижения АД, уменьшения массы миокарда ЛЖ и выраженности фиброзного процесса, улучшения эндотелиальной функции. Терапия эстрадиолом полностью

блокировала процесс периваскулярного фиброза в миокарде, дроспиренон не препятствовал данному процессу. При комбинации эстрадиола с медроксипрогестеронацетатом, напротив, наблюдалось увеличение массы миокарда ЛЖ, более выраженные фиброзные изменения ткани миокарда интерстициального и периваскулярного характера [14].

Следует также отметить хорошую переносимость заместительной гормональной терапии, купирование клинических проявлений климактерического синдрома и повышение работоспособности больных.

Выводы

Установлено, что заместительная гормональная терапия с дроспиреноном у женщин с гипертонической болезнью и абдоминальным ожирением в постменопаузе способствует дополнительному мягкому снижению артериального давления, улучшению диастолической функции левого желудочка, снижению массы тела и уменьшению выраженности абдоминального ожирения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Маслова Н. П., Баранова Е. И. Гипертоническая болезнь у женщин. Издательство СПбГМУ, 2000. [Maslova NP, Baranova EI. Arterial hypertension in women. Publishing company SPbGMU, 2000. In Russian].
2. Catena C, Colussi G, Brosolo G, Iogna-Prat L, Sechi LA. Aldosterone and aldosterone antagonists in cardiac disease: what is known, what is new. *Am J Cardiovasc Dis.* 2012;2(1):50–7.
3. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341(10):709–17.
4. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364(1):11–21.
5. Edelman F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 2013;309(8):781–791.
6. Mottram PM, Haluska B, Leano R, Cowley D, Stowasser M, Marwick TH. Effect of aldosterone antagonism on myocardial dysfunction in hypertensive patients with diastolic heart failure. *Circulation.* 2004;110(5):558–565.
7. Mak GJ, Ledwidge MT, Watson CJ, Phelan DM, Dawkins IR, Murphy NF et al. Natural history of markers of collagen turnover in patients with early diastolic dysfunction and impact of eplerenone. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(18):1674–82.
8. Watson LE, Jewell C, Song J, Dostal DE. Echocardiographic effects of eplerenone and aldosterone in hypertensive rats. *Front Biosci.* 2013;5:922–927.
9. Losert W, Casals-Stenzel J, Buse M. Progestogens with antimineralocorticoid activity. *Arzneimittelforschung.* 1985; 35:459–471.

10. Радзинский В. Е., Еремичев Р. Ю. ЗГТ и экстрагенитальные заболевания. Медицинский совет. 2013;8(1):20–22. [Radzinskiy VE, Eremichev RU. Hormone replacement therapy and extragenital disease. Medical Council. 2013;8(1):20–22. In Russian].

11. Мычка В. Б., Кириллова М. Ю., Кузнецова И. В., Войченко Н. А., Федорович А. А., Балахонова Т. В. и др. Современная комбинированная гормональная терапия у женщин в ранней постменопаузе. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;4:42–51. [Mychka VB, Kirillova MYu, Kuznetsova IV, Voychenko NA, Fedorovich AA, Balakhonova TV et al. Modern combined therapy in early postmenopause women. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention. 2012;11(4):42–51. In Russian].

12. Caprio M, Antelmi A, Chetrite G, Muscat A, Mammi C, Marzolla V et al. Antiadipogenic effects of the mineralocorticoid receptor antagonist drospirenone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome. Endocrinology. 2011;152(1):113–125.

13. Simoncini T, Fu XD, Caruso A, Garibaldi S, Baldacci C, Giretti MS et al. Drospirenone increases endothelial nitric oxide synthesis via a combined action on progesterone and mineralocorticoid receptors. Hum Reprod. 2007;22(8):2325–2334.

14. Arias-Loza PA, Hu K, Schafer A, Bauersachs J, Quaschnig T, Galle J et al. Medroxy-progesterone acetate but not drospirenone ablates the protective function of 17-estradiol in aldosterone salt treated rats. Hypertension. 2006;48(5):994–1001.

Информация об авторах:

Баранова Елена Ивановна — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии им. акад. Г. Ф. Ланга ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Большакова Ольга Олеговна — доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательским отделом доказательной медицины и клинических исследований ФГБУ «СЗФМИЦ» им. В. А. Алмазова Минздрава России, профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии им. акад. Г. Ф. Ланга ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Зазерская Ирина Евгеньевна — доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией репродукции и здоровья женщины ФГБУ «СЗФМИЦ» им. В. А. Алмазова Минздрава России, заместитель директора Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России по научной работе;

Юсипова Талия Харуновна — аспирант кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии им. акад. Г. Ф. Ланга ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.

Author information:

Elena I. Baranova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy №1 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics n.a. G.F. Lang, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Olga O. Bolshakova, MD, PhD, Head, Research Institute of Evidence-Based Medicine and Clinical Trials, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre, Professor, Department of Therapy №1 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics n.a. G.F. Lang, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Irina E. Zazerskaya, MD, PhD, DSc, Director, Institute of Perinatology and Pediatric, Head, Research Laboratory of Reproduction and Women Health, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Talia Kh. Yusipova, MD, Postgraduate Student, Department of Therapy №1 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics n.a. G.F. Lang, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg.

Инсулинорезистентность у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от риска сердечно-сосудистых осложнений

Н. Н. Крюков¹, Ю. Ф. Титова^{1,2},
Г. И. Киселева¹, И. В. Губарева¹

¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Россия
² Негосударственное учреждение здравоохранения «Дорожная клиническая больница на станции Самара» Открытого акционерного общества «Российские железные дороги», Самара, Россия

Контактная информация:

Титова Юлия Фотиевна,
НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Самара» ОАО «РЖД»,
ул. Аксакова, д. 13, Самара, Россия, 443030.
Тел.: +7(846)303-46-56.
Факс: +7(846)303-35-21.
E-mail: fotieva@gmail.com

Статья поступила в редакцию
01.04.15 и принята к печати 05.05.15.

Резюме

Цель исследования — изучить встречаемость лабораторно определяемой инсулинорезистентности (ИР) в группах риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных артериальной гипертензией (АГ) и оценить связь инсулинорезистентности с факторами риска и поражением органов-мишеней внутри групп риска. **Материалы и методы.** Обследовано 150 пациентов (82 мужчины и 68 женщин). Пациенты были распределены на 5 групп: 1–4 группы — пациенты с АГ различной степени общего риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (согласно модели SCORE), 5 группа — контрольная. Внутри каждой группы пациенты разделялись на 2 подгруппы по признаку наличия лабораторно определяемой ИР. **Результаты.** Лабораторно определяемая ИР встречалась у пациентов всех групп риска развития ССЗ, даже в группе низкого риска, преобладала в группе очень высокого риска, положительно коррелируя с индексом массы тела и гипертриглицеридемией. В группах среднего и высокого риска доли инсулинорезистентных пациентов были равны. У пациентов высокого риска развития ССЗ ИР была ассоциирована с развитием ремоделирования миокарда, в частности с концентрической гипертрофией. **Заключение.** Индекс НОМА — важный биологический маркер наличия факторов риска развития ССЗ при АГ. Возможно, лабораторное определение ИР может помочь в индивидуализации терапии и улучшении прогноза при АГ даже у пациентов, не имеющих клинических проявлений ИР и нарушений углеводного обмена. Необходимы дальнейшие исследования для изучения роли выявления ИР в определении тактики лечения АГ.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия, общий сердечно-сосудистый риск

Для цитирования: Крюков Н. Н., Титова Ю. Ф., Киселева Г. И., Губарева И. В. Инсулинорезистентность у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от риска сердечно-сосудистых осложнений. Артериальная гипертензия. 2015;21(4):378–385. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-378-385.

Insulin resistance in hypertensive patients depending on cardiovascular risk

N. N. Kryukov¹, Yu. F. Titova^{1,2},
G. I. Kiseleva¹, I. V. Gubareva¹

¹ Samara State Medical University, Samara, Russia

² The Railway Clinical Hospital on Station Samara, Samara, Russia

Corresponding author:

Yuliya F. Titova,
The Railway Clinical Hospital on Station
Samara, 13 Aksakov street, Samara, 443030
Russia.

Phone: +7(846)303–46–56.

Fax: +7(846)303–35–21.

E-mail: fotieva@gmail.com

Received 1 April 2015;
accepted 5 May 2015.

Abstract

Objective. To examine the rate of insulin resistance (IR) in groups of different cardiovascular risk in hypertensive patients and to evaluate the effect of IR on risk factors and vascular lesion. **Design and methods.** The study included 150 patients (82 men and 68 women). Patients were divided into five groups: groups 1–4 included patients with hypertension (HTN) and different level of cardiovascular risk (the SCORE model), 5th group was the control group. Each of the groups was divided into 2 subgroups: patients with and without IR. **Results.** IR was verified in all groups of cardiovascular risk, but it was predominant in very high-risk patients. IR correlated with body mass index and hypertriglyceridemia. IR rates were equal in middle- and high-risk patients. IR was associated with myocardial remodeling in high-risk group. **Conclusions.** HOMA-IR index is an important biological marker of the presence of cardiovascular risk factors in hypertensive patients. We believe that an estimate of IR may help to personalize health care and improve the prognosis of hypertensive patients, even in patients without clinical manifestations of IR and impaired glucose metabolism. Further research is needed to study the role of identifying IR in the definition of medical approaches in HTN.

Key words: insulin resistance, hypertension, hypertriglyceridemia, total cardiovascular risk

For citation: Kryukov NN, Titova YuF, Kiseleva GI, Gubareva IV. Insulin resistance in hypertensive patients depending on cardiovascular risk. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2015;21(4):378–385. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-378-385.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее важных модифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. В течение длительного времени в руководствах по диагностике и лечению АГ уровень артериального давления (АД) характеризовался как единственный показатель, определяющий необходимость лечения и прогноз. Однако по мере накопления знаний об эпидемиологии, патогенезе, лечении АГ были получены знания о новых факторах, влияющих на прогноз и исходы заболевания. В 1994 году европейскими кардиологическими сообществами — ESC, ESH и EAS — были разра-

ботаны совместные рекомендации по профилактике ишемической болезни сердца (ИБС) в клинической практике, согласно которым профилактика ИБС должна проводиться с учетом количественной оценки общего сердечно-сосудистого риска [2].

Общий сердечно-сосудистый риск определяют на основе ряда клинико-лабораторных индикаторов, включающих факторы риска, поражение органов-мишеней и ассоциированные клинические состояния [3–5]. В результате оценки сердечно-сосудистого риска вырабатывается индивидуальная тактика ведения пациента. Важнейшим ее аспектом являются решение о целесообразности и выборе медикаментозной терапии.

Механизмы регуляции АД и их взаимоотношения остаются предметом исследований: постоянно ведется поиск биологических маркеров, определение наличия и/или содержания которых позволило бы с большей долей вероятности прогнозировать риск развития у пациента осложнений АГ [6]. Одним из таких маркеров является факт наличия инсулинорезистентности (ИР) [7]. На сегодняшний день не существует единой точки зрения на этиологию и патогенез АГ и ИР и природу их причинно-следственных отношений [8]. В привычном понимании ИР связывается с абдоминальным ожирением, нарушенной толерантностью к глюкозе, сахарным диабетом [9], однако у значительной части пациентов ИР не сопровождается вышеперечисленными состояниями. Можно предположить, что в этих случаях ИР в течение многих лет предшествует манифестации сахарного диабета и ССЗ. При выявлении у пациента высокой концентрации инсулина плазмы можно прогнозировать развитие у него в скором времени АГ. Эта связь прослеживается и при нормальной массе тела [10]. Также, у пациентов с нормогликемией натошак, но с лабораторно определяемой ИР (НОМА-модель) повышен риск развития ССЗ, обусловленных атеросклерозом [11]. Тем не менее при стратификации общего сердечно-сосудистого риска фактор наличия ИР учитывается косвенно и не в полной мере (только по наличию абдоминального ожирения, нарушениям углеводного обмена), несмотря на то, что существуют доступные для клиницистов методы определения ИР.

Цель исследования — изучить встречаемость лабораторно определяемой ИР в группах риска развития ССЗ у больных АГ и оценить связь ИР с факторами риска развития ССЗ и поражением органов-мишеней внутри групп риска.

Материалы и методы

Исследование выполнялось на кафедре внутренних болезней ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России. Пациенты, включенные в исследование, находились на обследовании и лечении в Центре артериальной гипертензии и кардиологическом отделении НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Самара» ОАО «РЖД». Всего было обследовано 150 пациентов (82 мужчины и 68 женщин). По результатам медицинского обследования пациенты были распределены на группы (табл. 1) согласно оценке общего сердечно-сосудистого риска (модель SCORE):

- 1-я группа — пациенты с АГ, отнесенные к группе низкого риска развития ССЗ ($n = 26$),

11 женщин, 15 мужчин. Средний возраст составил $39,12 \pm 1,85$ года;

- 2-я группа — пациенты с АГ, отнесенные к группе среднего риска развития ССЗ ($n = 31$), 17 женщин, 14 мужчин, средний возраст $40,42 \pm 1,72$ года;

- 3-я группа — пациенты с АГ, отнесенные к группе высокого риска развития ССЗ ($n = 35$), 14 женщин, 21 мужчина, средний возраст $50,71 \pm 1,08$ года;

- 4-я группа — пациенты с АГ, у которых впервые был диагностирован сахарный диабет 2-го типа, что явилось причиной включения пациентов в группу очень высокого риска развития ССЗ; при этом у пациентов исключались ИБС, сердечная недостаточность, манифестное поражение периферических артерий, 13 женщин и 17 мужчин ($n = 30$), средний возраст $52,27 \pm 1,37$ года;

- 5-я группа — контрольная, практически здоровые люди ($n = 28$), 13 женщин, 15 мужчин, средний возраст $40,36 \pm 1,71$ года.

Пациентам проводилось медицинское обследование: сбор жалоб, анамнеза (особое внимание уделялось факту курения и отягощенной наследственности по раннему развитию ССЗ — у мужчин < 55 лет, у женщин < 65 лет), физикальное обследование, эхокардиография, суточное мониторирование АД, ультразвуковое исследование сосудов брахиоцефального ствола с определением толщины комплекса «интимамедиа» (ТКИМ). Учитывались результаты биохимического анализа крови (глюкоза, липидный спектр, креатинин). Рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формулам MDRD и Кокрофта-Голта.

Проводилось определение уровня иммунореактивного инсулина плазмы (ИРИ) методом иммуноферментного анализа и расчет индекса ИР по формуле НОМА-ИР: $\text{НОМА-ИР} = \text{глюкоза натошак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натошак (мкЕд/мл)} / 22,5$.

По наличию лабораторно определяемой ИР внутри каждой группы пациенты были разделены на 2 подгруппы. Критерием лабораторно определяемой ИР являлись уровень ИРИ более 12 мкЕд/мл и/или уровень индекса НОМА $\geq 2,7$ [14, 15].

Индексированная масса миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывалась по формуле Американского эхокардиографического общества (ASE): $\text{ИММЛЖ} = 0,8 \times (1,04 \times [(КДР + ТЗСд + ТМЖПд)^3 - (КДР)^3]) + 0,6$ г.

Относительная толщина задней стенки левого желудочка (индекс относительной толщины, ИОТ) вычислялась по формуле: $\text{ИОТ} = (2 \times \text{ТЗСд}) / \text{КДР}$ [12, 13].

Критерием диагностики гипертрофии левого желудочка является значение ИММЛЖ более 95 г/м² у женщин и более 115 г/м² у мужчин. У лиц с ожирением и избыточной массой тела для соотношения ИММЛЖ с размерами тела и во избежание гиподиагностики гипертрофии левого желудочка при расчете ИММЛЖ использовалась поправка на рост, возведенный в степень 1,7. Концентрическая гипертрофия левого желудочка диагностировалась при ИОТ $\geq 0,42$ и увеличенном ИММЛЖ, эксцентрическая гипертрофия — при ИОТ менее 0,42 и увеличенном ИММЛЖ, концентрическое ремоделирование — при нормальном ИММЛЖ и ИОТ $\geq 0,42$.

Проводилась математическая обработка полученных данных с помощью программы SPSS 21 for Windows. Для проверки вариационных рядов на нормальность распределения применялся тест Шапиро-Уилка. Сравнения групп проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA. Попарные сравнения групп (апостериорные тесты) выполнены по критерию Тьюки с предварительным логарифмическим преобразованием признаков с отличным от нормального законом распределения. Внутри групп для парных сравнений использовался критерий Манна-Уитни-Уилкоксона. Сравнения долей выполняли с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия считались статистически

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП ПАЦИЕНТОВ

Показатель	1-я группа (n = 26)	2-я группа (n = 31)	3-я группа (n = 35)	4-я группа (n = 30)	Группа контроля (n = 28)
Возраст, годы	39,12 $\pm$ 1,85	40,42 $\pm$ 1,72	50,71 $\pm$ 1,08 ^{#,&,*}	52,27 $\pm$ 1,37 ^{##,&,&,*}	40,36 $\pm$ 1,71
Курение, %	0	25,8	34,3	16,7	21,4
Отягощенная наследственность, %	0	41,9	51,4	43,3	25
ИМТ, кг/м ²	25,04 $\pm$ 0,60	28,27 $\pm$ 0,98 ^{**,*}	30,80 $\pm$ 0,63 ^{#,*}	33,28 $\pm$ 1,24 ^{##,&,&,*}	24,36 $\pm$ 0,59
ОТ, см	84,58 $\pm$ 1,96	92,48 $\pm$ 2,80 [*]	99,39 $\pm$ 2,15 ^{#,*}	107,77 $\pm$ 3,01 ^{##,&,&,*}	83,71 $\pm$ 2,31
САД ср, мм рт. ст.	124,13 $\pm$ 1,96	126,58 $\pm$ 2,05 [*]	127,87 $\pm$ 2,48 [*]	137,27 $\pm$ 3,17 ^{##,&,&,*}	115,83 $\pm$ 2,58
ДАД ср, мм рт. ст.	77,82 $\pm$ 1,03	80,07 $\pm$ 1,69	80,78 $\pm$ 1,83	85,07 $\pm$ 2,79 [*]	74,75 $\pm$ 2,09
ИММЛЖ, г/м ²	65,87 $\pm$ 3,16	64,96 $\pm$ 2,19	82,42 $\pm$ 3,50 ^{#,&,*}	94,95 $\pm$ 5,73 ^{##,&,&,*}	67,70 $\pm$ 3,21
ИОТ	0,37 $\pm$ 0,01	0,38 $\pm$ 0,01	0,41 $\pm$ 0,01 [*]	0,46 $\pm$ 0,02 ^{##,&,&,\$,*}	0,35 $\pm$ 0,01
ТКИМ, мм	0,80 $\pm$ 0,01	0,79 $\pm$ 0,01	1,15 $\pm$ 0,05 ^{#,&,*}	1,19 $\pm$ 0,05 ^{##,&,&,*}	0,84 $\pm$ 0,03
СКФ, MDRD, мл/мин/1,73 м ²	96,23 $\pm$ 2,55	90,35 $\pm$ 2,61	88,29 $\pm$ 2,71	86,87 $\pm$ 2,78 [*]	97,04 $\pm$ 2,82
СКФ, Кокрофт-Голт, мл/мин	105,58 $\pm$ 3,05	107,52 $\pm$ 3,97	103,40 $\pm$ 3,33	104,07 $\pm$ 2,97	104,00 $\pm$ 3,16
Микроальбуминурия, мг/л	10,19 $\pm$ 1,97	11,94 $\pm$ 0,72	12,14 $\pm$ 0,97	12,33 $\pm$ 1,55	10,89 $\pm$ 1,03
ОХС, ммоль/л	4,33 $\pm$ 0,15	5,23 $\pm$ 0,19 ^{**}	5,26 $\pm$ 0,17 [#]	5,57 $\pm$ 0,21 ^{##}	4,90 $\pm$ 0,18
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,51 $\pm$ 0,12 [*]	3,45 $\pm$ 0,12 ^{**}	3,51 $\pm$ 0,15 [#]	3,59 $\pm$ 0,17 ^{##}	3,12 $\pm$ 0,15
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,40 $\pm$ 0,07	1,12 $\pm$ 0,03 ^{**}	1,07 $\pm$ 0,03 ^{#,*}	1,04 $\pm$ 0,03 ^{##,*}	1,27 $\pm$ 0,07
ТГ, ммоль/л	1,06 $\pm$ 0,07	1,50 $\pm$ 0,12 ^{**}	1,66 $\pm$ 0,11 ^{#,*}	2,12 $\pm$ 0,12 ^{##,&,&,\$,*}	1,14 $\pm$ 0,06
Соотношение ОХС/ХС ЛПВП	3,27 $\pm$ 0,21	4,85 $\pm$ 0,27 ^{**}	5,21 $\pm$ 0,31 ^{#,*}	5,56 $\pm$ 0,31 ^{##,*}	4,05 $\pm$ 0,19
Гликемия натощак, ммоль/л	4,99 $\pm$ 0,10	5,12 $\pm$ 0,11	5,42 $\pm$ 0,11	8,54 $\pm$ 0,59 ^{##,&,&,\$,*}	4,79 $\pm$ 0,12
ИРИ, мкЕд/мл	9,20 $\pm$ 0,65	12,87 $\pm$ 1,19	12,06 $\pm$ 1,11	19,24 $\pm$ 2,60 ^{##,\$,*}	9,45 $\pm$ 0,89
НОМА	2,08 $\pm$ 0,17	2,98 $\pm$ 0,31	2,94 $\pm$ 0,29	7,81 $\pm$ 1,54 ^{##,&,&,\$,*}	2,02 $\pm$ 0,20

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ИОТ — индекс относительной толщины задней стенки левого желудочка; ТКИМ — толщина комплекса «интима-медиа»; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; ИРИ — иммунореактивный инсулин; * — статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группой контроля и группами больных; ** — статистически значимые различия ($p < 0,05$) между 1-й и 2-й группами пациентов; # — статистически значимые различия ($p < 0,05$) между 1-й и 3-й группами пациентов; ## — статистически значимые различия ($p < 0,05$) между 1-й и 4-й группами пациентов; & — статистически значимые различия ($p < 0,05$) между 2-й и 3-й группами пациентов; && — статистически значимые различия ($p < 0,05$) между 2-й и 4-й группами; \$ — статистически значимые различия ($p < 0,05$) между 3-й и 4-й группами.

значимыми при $p < 0,05$. Проводился корреляционный анализ с определением коэффициента линейной корреляции Пирсона и ранговой корреляции Спирмена. Данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего.

Результаты и обсуждение

Пациенты групп 1–2 и группы контроля не различались по возрасту; пациенты групп 3–4 были старше, при этом не различались между собой. Индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии статистически значимо возрастали от 1 группы до 4 (табл. 1). Среднесуточные уровни систолического АД были одинаковы в группах 1–3 и существенно выше — в 4 группе. ИММЛЖ был сопоставим в группах 1–2 и группе контроля и значительно выше в группах 3–4. ТКМ не отличалась в группах 1–2 и группе контроля, в группах 3–4 ТКМ была выше; при этом между группами 3 и 4 значимых различий не было. СКФ и показатели микроальбуминурии значимо не различались. Самый низкий показатель общего холестерина регистрировался в 1 группе, по сравнению с ней общий холестерин был выше в группах 2–4, которые не различались между собой. Холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) был значимо ниже в 1 группе по сравнению с группой контроля и группами 2–4. ХС ЛПНП в группах 2–4 не различался. Уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) был сопоставим в группе контроля и 1 группе, а также в группах 2–4, при этом группы 1 и 5 значимо различались с группами 2–4. Уровень триглицеридов (ТГ) возрастал от 1 до 4 группы, во 2 и 3 группах различий не было. Уровень гликемии натощак значимо отличался только в 4 группе. Концентрация ИРИ и показатель НОМА были сопоставимы между группами; исключение составила 4 группа, в которой отмечены значительно более высокие показатели.

Лабораторно определяемая ИР выявлена во всех группах (табл. 2), даже в группе низкого риска развития ССЗ, но однозначно доминировала в четвертой группе. В группах 2 и 3 процент инсулинорезистентных пациентов был примерно одинаков (48% во 2-й группе и 45,7% в 3-й группе). При этом средние значения НОМА и уровни ИРИ во 2-й и 3-й группах также были практически одинаковы.

При сравнении показателей внутри групп 1 и 2 не удалось выявить статистически значимых различий в подгруппах по показателям липидного спектра, СКФ, ИММЛЖ, ТКМ, что объясняется однородностью пациентов по этим показателям (пациенты не имеют поражения органов-мишеней и значительного количества факторов риска). Анализ подгрупп пациентов с высоким риском выявил очевидную гетерогенность этой группы в зависимости от наличия или отсутствия ИР (табл. 3). Пациенты с ИР были моложе, у них регистрировался больший ИМТ и более высокий уровень ТГ, чем у пациентов без ИР. У пациентов 3-й группы с ИР в 56,25% случаев (9 человек) диагностировалось ремоделирование миокарда, при этом в 3 случаях (18,75%) — неблагоприятная концентрическая гипертрофия. Всего же гипертрофия миокарда у пациентов с ИР регистрировалась у 37,5%, в то время как у пациентов без ИР не наблюдалось ни одного случая ($p = 0,02$). У пациентов без ИР ремоделирование миокарда регистрировалось только в 36,8%, и во всех случаях было выявлено концентрическое ремоделирование. Также у пациентов с ИР СКФ, определяемая по формуле Кокрофта-Голта, была существенно выше ($111,13 \pm 5,29$ мл/мин/1,73 м²), чем у пациентов без ИР, при этом отличий СКФ, рассчитанной по формуле MDRD, выявлено не было. Вероятно, это связано с влиянием показателя массы тела, который учитывается в формуле Кокрофта-Голта и не учитывается при расчете СКФ по формуле MDRD.

Таблица 2

ВСТРЕЧАЕМОСТЬ ЛАБОРАТОРНО ОПРЕДЕЛЯЕМОЙ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В ГРУППАХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

Группы пациентов	Нет ИР			Есть ИР		
	n	ИРИ	НОМА	n	ИРИ	НОМА
Низкий риск ССЗ	20	$7,93 \pm 0,55^*$	$1,71 \pm 0,13^*$	6	$13,43 \pm 0,86^*$	$3,32 \pm 0,19^*$
Средний риск ССЗ	16	$8,25 \pm 0,53^*$	$1,76 \pm 0,11^*$	15	$17,79 \pm 1,62^*$	$4,27 \pm 0,44^*$
Высокий риск ССЗ	19	$7,12 \pm 0,55^*$	$1,65 \pm 0,13^*$	16	$17,91 \pm 1,21^*$	$4,48 \pm 0,34^*$
Очень высокий риск ССЗ	4	$7,31 \pm 1,18^{\#}$	$2,00 \pm 0,25^{\&}$	26	$21,07 \pm 2,84^{\#}$	$8,70 \pm 1,72^{\&}$

Примечание: ИР — инсулинорезистентность; ИРИ — иммунореактивный инсулин; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; * — статистически значимые различия ($p < 0,001$) между подгруппами без ИР и с ИР; # — статистически значимые различия ($p = 0,009$) между подгруппами без инсулинорезистентности и с инсулинорезистентностью; & — статистически значимые различия ($p = 0,002$) между подгруппами без инсулинорезистентности и с инсулинорезистентностью.

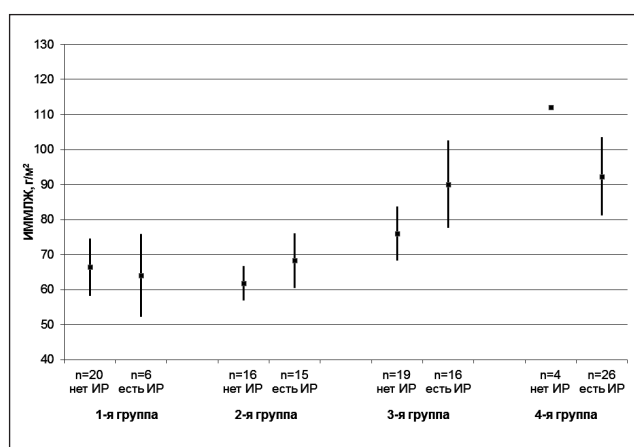
Таблица 3

**СРАВНЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ**

Параметр	ИР		р
	нет ИР n = 19	есть ИР n = 16	
Возраст, годы	53,37 ± 1,24	47,56 ± 1,52	0,007
ИМТ, кг/м ²	29,07 ± 0,72	32,84 ± 0,85	0,004
ОТ, см	96,34 ± 2,32	103,00 ± 3,69	0,076
ОХС, ммоль/л	5,15 ± 0,23	5,40 ± 0,27	0,584
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,31 ± 0,17	3,76 ± 0,26	0,260
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,09 ± 0,04	1,04 ± 0,05	0,292
ТГ, ммоль/л	1,45 ± 0,12	1,91 ± 0,19	0,011
Соотношение ОХС/ХС ЛПВП	4,96 ± 0,40	5,50 ± 0,50	0,487
СКФ, Кокрофт-Голт, мл/мин	96,89 ± 3,72	111,13 ± 5,29	0,034
MDRD, мл/мин/1,73 м ²	88,00 ± 3,95	88,63 ± 3,76	0,691
Гликемия натощак	5,24 ± 0,13	5,63 ± 0,18	0,154
ИРИ, мкЕд/мл	7,12 ± 0,55	17,91 ± 1,21	< 0,001
НОМА	1,65 ± 0,13	4,48 ± 0,34	< 0,001
Микроальбуминурия, мг/л	13,95 ± 1,56	10,00 ± 0,79	0,059
ТКИМ, мм	1,17 ± 0,06	1,12 ± 0,09	0,332
ИММЛЖ, г/м ²	75,95 ± 3,66	90,10 ± 5,86	0,120
ИОТ	0,41 ± 0,02	0,40 ± 0,02	0,908
Нормальная геометрия миокарда, n (%)	12 (63,2%)	7 (43,75%)	0,058
Концентрическое ремоделирование, n (%)	7 (36,8%)	3 (18,75%)	
Эксцентрическая гипертрофия, n (%)	0	3 (18,75%)	
Концентрическая гипертрофия, n (%)	0	3 (18,75%)	

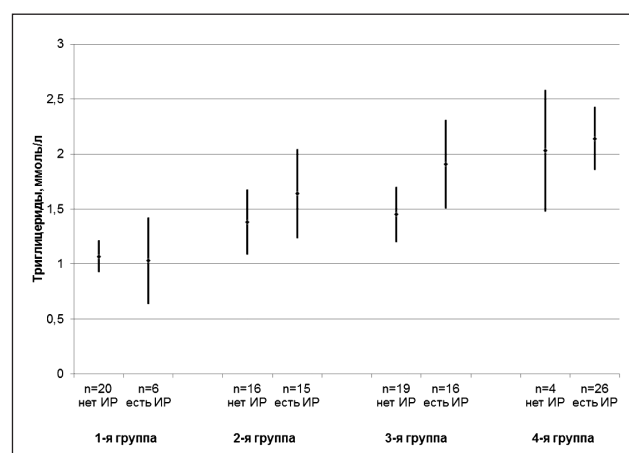
Примечание: ИР — инсулинорезистентность; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ИРИ — иммунореактивный инсулин; ТКИМ — толщина комплекса «интима-медиа»; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ИОТ — индекс относительной толщины задней стенки левого желудочка.

**Рисунок 1. Динамика значения
индексированной массы миокарда
левого желудочка в группах пациентов**



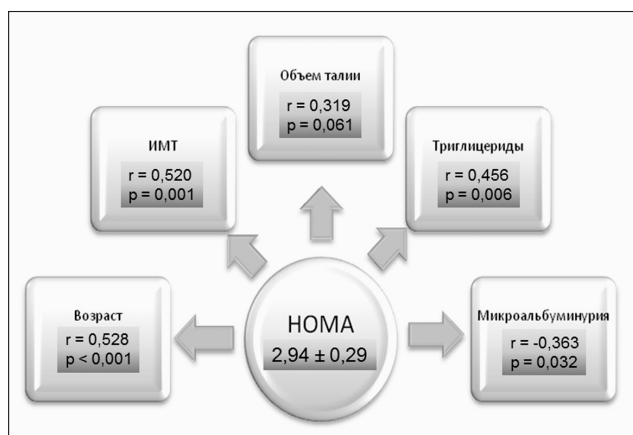
Примечание: ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ИР — инсулинорезистентность.

**Рисунок 2. Динамика уровня триглицеридов
в группах пациентов**



Примечание: ИР — инсулинорезистентность.

Рисунок 3. Взаимосвязи значения индекса НОМА с антропометрическими показателями, уровнем триглицеридов, значениями микроальбуминурии у пациентов 3-й группы по результатам корреляционного анализа



Примечание: ИМТ — индекс массы тела.

Пациенты четвертой группы значимо не отличались, так как большая их часть (87%) была инсулинорезистентна.

Сравнительный анализ групп пациентов показал увеличение ИММЛЖ в 3-й группе, причем более значительное — при наличии ИР (рис. 1). Представлены средние значения и 95-процентный доверительный интервал. В 4-й группе у пациентов без ИР доверительный интервал оказался очень широким из-за малого размера выборки ($n = 4$) и не представлен на графике.

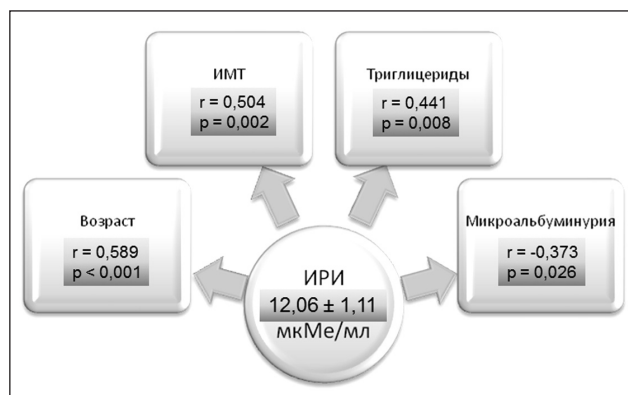
При сравнении пациентов разных групп по уровню ТГ плазмы отмечался рост от 1-й к 4-й группе, более выраженный при наличии ИР (рис. 2). Данные также представлены в виде среднего и 95-процентного доверительного интервала.

При проведении корреляционного анализа во всех группах пациентов выявлена положительная взаимосвязь между НОМА и ИМТ, НОМА и окружностью талии, НОМА и уровнем ТГ (исключение составила 1-я группа, в которой связь между НОМА и ТГ не выявлена), а в группе пациентов высокого риска — еще и отрицательная корреляция между НОМА и уровнем микроальбуминурии и положительная — между НОМА и возрастом. Уровень ИРИ положительно коррелировал с ИМТ и уровнем ТГ в группах 2–4, в первой группе — с ИМТ и объемом талии, а в третьей группе — дополнительно с возрастом и степенью микроальбуминурии. Данные корреляционного анализа в третьей группе пациентов представлены на рисунках 3–4.

Заключение

1. Повышение индекса НОМА отмечается у пациентов с АГ с различным риском развития ССЗ, в том числе и в подгруппе лиц с низким риском.

Рисунок 4. Взаимосвязи уровня иммунореактивного инсулина с антропометрическими показателями, уровнем триглицеридов, значениями микроальбуминурии у пациентов 3-й группы по результатам корреляционного анализа



Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ИРИ — иммунореактивный инсулин.

2. У пациентов групп среднего и высокого риска развития ССЗ отмечена высокая встречаемость лабораторно определяемой ИР, ассоциированной с гипертриглицеридемией.

3. Выявлена положительная связь между индексом ИР НОМА и наличием факторов риска: у пациентов высокого риска развития ССЗ ИР встречается в более молодом возрасте, ассоциирована с гипертриглицеридемией и большей частотой развития ремоделирования миокарда.

4. Возможно, лабораторное определение ИР может помочь в индивидуализации терапии и улучшении прогноза пациентов с АГ, даже у больных без клинических проявлений ИР и нарушений углеводного обмена. Необходимы дальнейшие исследования для изучения роли выявления ИР в определении тактики лечения АГ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Lewington S, Clarke R, Qizibash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903–1913.
- Pyrala K, de Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J*. 1994;15(10):1300–1331.
- Conroy RM, Pyrala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987–1003.

4. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial. Eur Heart J. 2013;34(28):2159–2219.

5. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации ВНОК (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010;3:34. [Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian Society of Cardiology Guidelines. Sistemnyye gipertenzii = Systemic Hypertension. 2010;3:34. In Russian].

6. de Boer MP, Meijer RI, Wijnstok NJ, Jonk AM, Houben AJ, Stehouwer CD et al. Microvascular dysfunction: a potential mechanism in the pathogenesis of obesity-associated insulin resistance and hypertension. Microcirculation. 2012;19(1):5–18.

7. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Моисеева В. С. Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 864 с. [Kobalava ZhD, Kotovskaja YV, Moiseeva VS. Hypertension. Keys to diagnostics and treatment. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 864 p. In Russian].

8. Ferrannini E, Natali A, Capaldo B. Insulin resistance, hyperinsulinemia and blood pressure: role of age and obesity. European group for the study of Insulin Resistance (EGIR). Hypertension. 1997;30(5):1144–1149.

9. Скудаева Е. С., Пашенцева А. В., Вербовой А. Ф. Уровни резистина, адипонектина и инсулинорезистентности у пациентов с разной степенью нарушений углеводного обмена. Ожирение и метаболизм. 2011;3:57–60. [Verbovoy AF, Pashenceva AV, Skudaeva ES. Levels of resistin, adiponectin and insulin resistance in patients with different degree of carbohydrate metabolism disorder. Ozhirenie i Metabolism = Obesity and metabolism. 2011;3:57–60. In Russian].

10. Дедов И. И., Шестакова М. В. (ред.). Сахарный диабет: острые и хронические осложнения. Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. М.: ООО Издательство «Медицинское информационное агентство»; 2012. 480 с. [Dedov II, Shestakova MV (eds.). Diabetes mellitus: acute and chronic complication Ed. II Dedov, MV Shestakova. Moscow: Publisher «Medical information Agency»; 2012. 480 p. In Russian].

11. Перова Н. В., Озерова И. Н., Александрович О. В., Метельская В. А., Шальнова С. А. Клиническое значение инсулинорезистентности при нормогликемии натощак. Кардиология. 2011;8:49–53. [Perova NV, Ozerova IN, Alexandrovitch OV, Metelskaya VA, Shalnova SA. Clinical value of insulin resistance in fasting normoglycemia. Kardiologiya. 2011;8:49–53. In Russian].

12. Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T et al. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. Eur Heart J Cardiovasc Imag. 2012;13(1):1–46.

13. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA et al. Recommendations for chamber quantification. Eur J Echocard. 2006;7(2):79–108.

14. Ascaso JF, Pardo S, Real JT, Lorente RI, Priego A, Carmena R. Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism. Diabetes Care. 2003;26(12):3320–3325.

15. Rutter RM, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB Sr, Wilson PW. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and incident cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. Diabetes. 2005;54(11):3252–3257.

Информация об авторах:

Крюков Николай Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, заслуженный деятель науки Российской Федерации;

Титова Юлия Фотиевна — аспирант кафедры внутренних болезней ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, врач-эндокринолог, врач-терапевт НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Самара» ОАО «РЖД»;

Киселева Галина Ивановна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России;

Губарева Ирина Валерьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России.

Author information:

Nikolay N. Kryukov, MD, PhD, Professor, Chief, Department of Internal Diseases, Samara State Medical University;

Yuliya F. Titova, MD, PhD Student, Endocrinologist, The Railway Clinical Hospital on Station Samara;

Galina I. Kiseleva, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Internal Diseases, Samara State Medical University;

Irina V. Gubareva, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Internal Diseases, Samara State Medical University.

Роль дефицита витамина D в формировании артериальной гипертензии

Т. Л. Каронова^{1,2}, Е. А. Баженова², О. Д. Беляева²,
А. В. Березина¹, Т. Г. Иванова¹, О. В. Галкина²,
Е. Н. Гринёва^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Северо-Западный федеральный медицинский
исследовательский центр имени В. А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

² Государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего профессионального образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицин-
ский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Каронова Татьяна Леонидовна,
ФБГУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, пр. Пархоменко,
д. 15, Санкт-Петербург, Россия, 197341.
Тел.: +7(812)702-51-91.
E-mail: karonova@mail.ru

Статья поступила в редакцию
15.08.15 и принята к печати 25.08.15.

Резюме

Актуальность. Повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) играет важную роль в развитии артериальной гипертензии (АГ). Однако вопрос о взаимосвязи дефицита витамина D с показателями РААС и уровнем артериального давления (АД) остается спорным. **Целью исследования** являлась оценка состояния РААС и параметров метаболизма витамина D для уточнения роли дефицита витамина D в формировании АГ у женщин. **Материалы и методы.** В исследование включено 657 женщин в возрасте от 30 до 55 лет. В работе оценивались уровень АД, концентрация альдостерона (АС), активность ренина плазмы (АРП) крови, соотношение АС/АРП, а также показатели 25 (ОН)D и паратиреоидного гормона у женщин. **Результаты** проведенного исследования не выявили различий в показателях АС, АРП и АС/АРП-соотношения у женщин с АГ и нормальным уровнем АД. У женщин с АГ и нормальным уровнем АД концентрация 25 (ОН)D и паратиреоидного гормона (ПТГ) в сыворотке крови не различалась ($48,95 \pm 2,09$ и $47,61 \pm 1,03$ нМоль/л соответственно, $p > 0,05$; $42,42 \pm 2,76$ и $40,68 \pm 1,28$ нг/мл соответственно, $p > 0,05$). У женщин с нормальным уровнем АД была выявлена положительная связь между уровнем ПТГ в сыворотке крови и соотношением АС/АРП ($r = 0,25$, $p = 0,008$), в то время как у женщин с АГ таких ассоциаций обнаружено не было. У женщин с абдоминальным ожирением (АО) была выявлена отрицательная связь между 25 (ОН)D и концентрацией АС ($r = -0,23$, $p = 0,01$), АРП ($r = 0,22$, $p = 0,02$). В то же время у женщин без АО были найдены положительные связи между уровнем ПТГ в сыворотке крови и величиной соотношения АС/АРП ($r = 0,51$, $p = 0,03$). **Выводы.** Полученные результаты свидетельствуют о роли дефицита витамина D в развитии АГ.

Ключевые слова: дефицит витамина D, 25 (ОН)D, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, артериальная гипертензия

Для цитирования: Каронова Т. Л., Баженова Е. А., Беляева О. Д., Березина А. В., Иванова Т. Г., Галкина О. В., Гринёва Е. Н. Роль дефицита витамина D в формировании артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2015;21(4):386–393. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-386-393.

The role of vitamin D deficiency in hypertension development

T. L. Karonova^{1,2}, E. A. Bazhenova², O. D. Belyaeva²,
A. V. Berezina¹, T. G. Ivanova¹, O. V. Galkina²,
E. N. Grineva^{1,2}

¹ V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Tatiana L. Karonova,
V.A. Almazov Federal North-West Medical
Research Centre, 15 Parkhomenko avenue,
St Petersburg, 197341 Russia.
Phone: +7(812)702-51-91.
E-mail: karonova@mail.ru

Received 15 August 2015;
accepted 25 August 2015.

Abstract

Background. Increased renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) activity plays an important role in hypertension development. However, the associations between RAAS, hypertension and vitamin D status are not completely elucidated. **The aim** of this study was to assess the role of vitamin D in hypertension development. **Design and methods.** We studied blood pressure (BP), plasma aldosterone concentration (PAC) and plasma renin activity (PRA), PAC/PRA ratio, serum 25 (OH)D and parathyroid hormone (PTH) levels in 657 women aged between 30 and 55 years. **Results.** We did not find differences in PAC, PRA and PAC/PRA ratio in women with hypertension and normal blood pressure level. The serum 25 (OH)D and PTH levels were comparable in hypertensive and normotensive women ($48,95 \pm 2,09$ vs. $47,61 \pm 1,03$ nmol/l, $p > 0,05$, and $42,42 \pm 2,76$ vs. $40,68 \pm 1,28$ ng/ml, $p > 0,05$, respectively). A positive correlation between PTH level and PAC/PRA ratio ($r = 0,25$; $p = 0,008$) in normotensive subjects was found. There is a negative correlation between 25 (OH)D level and PAC ($r = -0,23$, $p = 0,01$), PRA ($r = 0,22$, $p = 0,02$) in women with abdominal obesity, and a positive correlation between PTH level and PAC/PRA ratio ($r = 0,51$, $p = 0,03$) in non-obese women. **Conclusions.** The results of this study demonstrate a possible role of vitamin D deficiency in hypertension development.

Key words: vitamin D deficiency, 25 (OH)D, renin-angiotensin-aldosterone system, hypertension

For citation: Karonova TL, Bazhenova EA, Belyaeva OD, Berezina AV, Ivanova TG, Galkina OV, Grineva EN. The role of vitamin D deficiency in hypertension development. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2015;21(4):386–393. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-386-393.

Введение

Широко распространенным в мире дефицитом витамина D объясняется повышенный интерес исследователей к поиску ассоциаций между уровнем обеспеченности витамином D и социально значимыми заболеваниями. Группа исследователей во главе с S. Pilz (2009) выявила обратную зависимость между уровнем 25-гидроксивитамина D (25 (OH)D) в сыворотке крови и уровнем артериального давления (АД) [1], а результаты проведенных проспективных исследований продемонстрировали повышение риска развития артериальной гипертен-

зии (АГ) у лиц с дефицитом витамина D. Так, в исследовании «Health Professional Follow Up Study» было установлено, что риск АГ у мужчин с дефицитом витамина D был в 3,03 раза (95-процентный доверительный интервал, 95 % ДИ: 0,94–09,76), а у женщин в 1,42 раза (95 % ДИ: 0,79–2,56) выше, чем в общей популяции [2]. Похожие данные были получены и при проведении исследования «Nurse's Health Study», по результатам которого оказалось, что исходный уровень 25 (OH)D в сыворотке крови ниже 30 нг/мл (75 нМоль/л) был связан с повышением риска АГ в 1,47 раза (95 % ДИ: 1,10–1,97)

[3]. A. G. Pittas с соавторами в 2010 году опубликовали метаанализ, в котором обобщили имеющиеся в литературе данные, установив увеличение риска развития АГ в 1,76 раза (1,27–2,44) у лиц с наименьшим уровнем 25 (ОН)D в сыворотке крови [4]. Вместе с тем N. G. Forouhi и соавторы в 2008 году при анализе 10-летнего риска развития АГ у больных с различным уровнем обеспеченности витамином D не выявили значимых различий [5]. Аналогичные результаты были получены и при обследовании жителей Норвегии, у которых исходный уровень 25 (ОН)D в сыворотке крови не был связан с показателями АД [6].

Существование связей между уровнем обеспеченности витамином D и заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в частности, АГ, может быть объяснено несколькими факторами. Известно, что рецепторы витамина D представлены в кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках и эндотелии сосудистой стенки [7–11]. В исследованиях *in vitro* было установлено, что 1,25-дигидроксивитамин D (кальцитриол) подавляет экспрессию гена ренина, регулирует рост и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки и кардиомиоцитов, а также тормозит высвобождение цитокинов из лимфоцитов [12–14].

Как известно, ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет важную роль в регуляции АД и электролитного гомеостаза, и повышение ее активности относится к ключевому патогенетическому звену развития АГ [15, 16]. Более 20 лет назад впервые были опубликованы данные о наличии обратной зависимости между уровнем 1,25-дигидроксивитамина D и активностью ренина плазмы у пациентов с АГ [17]. В последующем при проведении исследований на животных было выявлено повышение активности РААС, а также развитие АГ и гипертрофии миокарда левого желудочка у мышей, лишенных рецепторов витамина D [14, 18]. Было установлено, что в условиях дефицита витамина D или при отсутствии его рецепторов независимо от уровня кальция и паратиреоидного гормона (ПТГ) в сыворотке крови увеличивается экспрессия гена ренина, что приводит к гиперренинемии [19]. Параллельно с этими данными взаимосвязь между гемодинамическими параметрами и уровнем 25 (ОН)D была продемонстрирована и в некоторых клинических исследованиях [17, 20]. Однако наряду с этим другие исследователи, например, M. Sowers и соавторы [21], таких закономерностей выявить не смогли.

Необходимо отметить, что как дефицит витамина D, так и повышение уровня ПТГ крови может оказывать негативное влияние на сердечно-

сосудистую систему. В проведенных ранее работах было продемонстрировано наличие положительной корреляции между увеличением концентрации ПТГ в крови, параметрами ремоделирования сосудов, степенью гипертрофии кардиомиоцитов [22, 23]. Параллельно с этим некоторым исследователям удалось обнаружить провоспалительные свойства ПТГ, а именно его влияние на высвобождение цитокинов в гладкомышечных клетках сосудистой стенки [8, 24]. Однако такие работы единичны, а результаты их весьма неоднозначны. Все это делает необходимым проведение дальнейших исследований в данной области.

Целью настоящего исследования явилась оценка состояния РААС и параметров метаболизма витамина D для уточнения роли дефицита витамина D в формировании АГ у женщин.

Материалы и методы

Определение значений офисного АД проведено у 657 женщин в возрасте от 30 до 55 лет, подписавших информированное согласие. Согласно третьему пересмотру Российских рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению АГ (2008) [25], а также рекомендациям Европейского общества кардиологов (2013) [26], лицами с гипертонической болезнью считались женщины с уровнем АД, равным или превышающим значение 140/90 мм рт. ст. Согласно критериям Международной федерации диабета (2005) [27] АГ диагностировалась при АД более или равном 130/85 мм рт. ст., за абдоминальное ожирение (АО) принимали окружность талии (ОТ) ≥ 80 см у женщин. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле Кетле [28]: масса тела/рост² (кг/м²); при этом за нормальную массу тела принимали ИМТ 18,5–24,9 кг/м², ИМТ 25,0–29,9 кг/м² расценивали как избыточную массу тела, а за ожирение принимали показатель ИМТ ≥ 30 кг/м².

Концентрацию альдостерона (АС) в плазме крови и активность ренина плазмы (АРП) оценивали методом радиоиммунного анализа (Immunotech, Франция). Забор крови из периферической вены у всех обследуемых производился в состоянии покоя, после 30-минутного отдыха. Кровь забирали в холодную пробирку, находившуюся в контейнере со льдом, для получения плазмы центрифугировали в течение 30 минут при температуре –4 °С. На основании полученных результатов рассчитывалось отношение концентрации АС к АРП (АС/АРП). За нормальное отношение принималось значение менее 30; значения, равные или превышающие 30, расценивались как повышенные и в случае наличия

АГ требовали проведения исследований для исключения первичного альдостеронизма.

Определение уровня 25 (ОН)D в сыворотке крови проводилось методом иммунохемилюминесцентного анализа на анализаторе Abbott Architect 8000 (США). Согласно рекомендациям Международного общества эндокринологов (2011) и клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (2015) за нормальную обеспеченность витамином D принимали значения 25 (ОН)D в сыворотке крови, равные или превышающие 75 нМоль/л; за недостаточную — значения от 50 до 75 нМоль/л; значения ниже 50 нМоль/л расценивали как дефицит витамина D [29, 30].

Определение уровня ПТГ проводили методом хемилюминесцентного анализа с использованием наборов фирмы Beckman Coulter (Великобритания) на аппарате “Access”.

При статистической обработке использовали программу “SPSS 17.0RU” для Windows. Полученные данные представлены в процентном соотношении или в виде средней $\pm$ ошибка средней ($M \pm m$). Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводилось с помощью непараметрических методов χ^2 . Сравнение количественных параметров осуществлялось с использованием модуля ANOVA. Для выяснения связи между исследуемыми показателями проводился корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции по Пирсону.

Результаты

Среди всех обследованных женщин гипертоническая болезнь (АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.) была диагностирована у 64 человек (9,7%). Вместе с тем АГ (при АД $\geq 130/85$ мм рт. ст.) была выявлена у 175 человек (26,6%).

Было установлено, что возраст женщин с АГ был больше, чем у женщин с нормальным уровнем АД ($44,78 \pm 0,49$ и $43,20 \pm 0,31$ года соответственно,

$p < 0,05$). Кроме того, у женщин с АГ были выявлены более высокие показатели ИМТ и ОТ, чем у женщин с нормальным уровнем АД (табл. 1). Так, у 152 из 175 женщин (86,9%) с АГ показатель ОТ соответствовал АО, и только у 23 (13,1%) ОТ была менее 80 см.

Полученные данные были подтверждены результатами корреляционного анализа. Установлены положительные связи:

- между значением систолического АД, с одной стороны, и возрастом ($r = 0,14$, $p = 0,0007$), ИМТ ($r = 0,20$, $p = 0,0006$) и ОТ ($r = 0,19$, $p = 0,0006$) — с другой;

- между значением диастолического АД, с одной стороны, и ИМТ ($r = 0,14$, $p = 0,0007$), показателем ОТ ($r = 0,15$, $p = 0,0006$) — с другой.

Уровень обеспеченности витамином D был оценен на основании показателей концентрации 25(ОНD в сыворотке крови у 469 женщин и варьировал от 6,2 до 134,0 нМоль/л (средний уровень 25(ОН)D составил $48,51 \pm 0,88$ нМоль/л). Согласно рекомендациям Международного общества эндокринологов (2011) и клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (2015) у 44 женщин (9,4%) был выявлен нормальный уровень 25(ОН)D в сыворотке крови. У 425 женщин (90,6%) выявлялся либо недостаток (30,3%, 142 женщины), либо дефицит витамина D (60,3%, 283 женщины). Таким образом, оказалось, что 9 из 10 обследованных женщин имели недостаток или дефицит витамина D. При проведении корреляционного анализа было выявлено наличие отрицательной связи между содержанием 25 (ОН)D в сыворотке крови и массой тела ($r = -0,11$, $p = 0,04$). У женщин с ИМТ $\geq 30,0$ кг/м² выявлены отрицательные связи между уровнем 25 (ОН)D в сыворотке крови, с одной стороны, и показателем ОТ ($r = -0,12$, $p = 0,03$), массы тела ($r = -0,14$, $p = 0,04$), ИМТ ($r = -0,12$, $p = 0,03$) — с другой. Кроме этого, в данной группе женщин были установлены положительные связи

Таблица 1

ПОКАЗАТЕЛИ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА, ОКРУЖНОСТИ ТАЛИИ, УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И НОРМАЛЬНЫМ УРОВНЕМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Параметры	АГ (+) n = 175	АГ (-) n = 482	p
Возраст, годы	$44,78 \pm 0,49$	$43,20 \pm 0,31$	$< 0,05$
ИМТ, кг/м ²	$30,44 \pm 0,52$	$28,21 \pm 0,27$	$< 0,01$
ОТ, см	$94,79 \pm 1,07$	$89,22 \pm 0,72$	$< 0,01$
САД, мм рт. ст.	$149,79 \pm 1,26$	$117,12 \pm 0,55$	$< 0,001$
ДАД, мм рт. ст.	$97,08 \pm 0,72$	$75,11 \pm 0,43$	$< 0,001$

Примечание. АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

между уровнем ПТГ в сыворотке крови, с одной стороны, и показателем ОТ ($r = 0,31$, $p = 0,04$), ИМТ ($r = 0,34$, $p = 0,04$) — с другой.

У женщин с АГ и нормальным уровнем АД концентрация 25 (ОН)D и ПТГ в сыворотке крови не отличалась ($48,95 \pm 2,09$ и $47,61 \pm 1,03$ нМоль/л соответственно, $p > 0,05$; $42,42 \pm 2,76$ и $40,68 \pm 1,28$ нг/мл соответственно, $p > 0,05$).

У 167 женщин с различным уровнем АД и с различной концентрацией 25 (ОН)D в сыворотке крови были проанализированы уровни АС, АРП, а также соотношение АС к АРП (АС/АРП). Содержание АС плазмы варьировало от 17 до 1306 пг/мл и в среднем составило $181,92 \pm 14,11$ пг/мл; АРП варьировала от 0,43 до 51,12 нг/мл/час и в среднем составила $3,20 \pm 0,42$ нг/мл/час. Среднее значение соотношения АС/АРП было $15,62 \pm 1,24$ (от 0,33 до 82,02). Установлено, что у лиц с АГ уровни АС и АРП в плазме не отличались от тех же показателей у женщин без АГ (табл. 2).

Результаты корреляционного анализа не выявили значимых связей между концентрацией АС, АРП, соотношением АС/АРП и показателями АД у обследованных женщин ($p > 0,05$). Вместе с тем была обнаружена прямая связь между АРП и значением ОТ ($r = 0,16$, $p = 0,03$).

Показатели активности РААС не были ассоциированы с уровнем 25 (ОН)D в сыворотке крови ($p > 0,05$). Однако у женщин с нормальным уровнем АД была выявлена положительная связь между уровнем ПТГ и соотношением АС/АРП ($r = 0,25$, $p = 0,008$), в то время как у женщин с АГ таких ассоциаций обнаружено не было.

Принимая во внимание тот факт, что пациентки с АГ были старше, чем женщины с нормальным уровнем АД ($p < 0,05$) (табл. 1), параметры РААС были проанализированы в зависимости от возраста; для этого женщины были разделены на три группы. Первую группу составили женщины в возрасте до 40 лет, вторую — в возрасте 40–52 лет и третью — старше 52 лет. В группе 40–52 лет (89 женщин) были выявлены отрицательные связи

между показателем АРП и концентрацией 25 (ОН)D в сыворотке крови ($r = -0,24$, $p = 0,02$), в то время как у женщин моложе 40 лет и старше 52 лет таких закономерностей выявлено не было.

Кроме этого, у женщин с АО была выявлена отрицательная корреляционная зависимость между уровнем 25 (ОН)D в сыворотке крови, с одной стороны, и концентрацией АС ($r = -0,23$, $p = 0,01$), АРП ($r = 0,22$, $p = 0,02$) — с другой. В то же время у женщин без АО были найдены положительные связи между уровнем ПТГ в сыворотке крови и величиной соотношения АС/АРП ($r = 0,51$, $p = 0,03$).

Таким образом, несмотря на отсутствие статистически значимой взаимосвязи между уровнем 25 (ОН)D в сыворотке крови и показателями АД у всех обследованных женщин, у лиц с нормальным уровнем АД независимо от массы тела повышение уровня ПТГ в сыворотке крови сочеталось с увеличением соотношения АС/АРП. Вместе с тем у женщин с АО снижение 25 (ОН)D в сыворотке крови было связано с повышением показателей АС и АРП крови.

Обсуждение

К предполагаемым механизмам, связывающим дефицит витамина D и повышение уровня АД, могут относиться АО, инсулинорезистентность, а также повышение активности РААС [14, 17, 18, 20, 31, 32].

Как и ожидалось, АГ чаще выявлялась у женщин с АО. Несколько неожиданным стало отсутствие корреляций между показателями АД и активностью РААС у обследованных женщин. Однако если учитывать однородный возраст и тот факт, что в исследование не включались женщины с известным анамнезом гипертонической болезни, при которой роль повышения активности РААС чрезвычайно велика [15], то отсутствие данных закономерностей становится объяснимым.

Наличие связи между АРП и ОТ и ее отсутствие между показателями РААС и невысокой степенью ожирения соответствуют ранее опубликованным данным [33].

Таблица 2

СОДЕРЖАНИЕ АЛЬДОСТЕРОНА И АКТИВНОСТЬ РЕНИНА ПЛАЗМЫ КРОВИ У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И НОРМАЛЬНЫМ УРОВНЕМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Параметры	АГ (+) n = 37	АГ (-) n = 119	p
АС, пг/мл	$177,30 \pm 25,51$	$166,21 \pm 12,51$	нз
АРП, нг/мл/час	$2,22 \pm 0,45$	$3,07 \pm 0,44$	нз
АС/АРП	$15,24 \pm 2,24$	$14,27 \pm 1,35$	нз

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; АС — альдостерон; АРП — активность ренина плазмы; АС/АРП — соотношение концентрации альдостерона к активности ренина плазмы; нз — нет значимых различий.

Результаты некоторых исследований [22, 23] показали наличие положительных корреляций между уровнем ПТГ в крови и параметрами ремоделирования сосудов, а также степенью гипертрофии кардиомиоцитов. Установленные нами ассоциации не только между ПТГ, но и между уровнем 25 (ОН)D и показателями АС, АРП и их соотношения выявлены лишь у женщин с нормальной или умеренно повышенной массой тела, в то время как при ожирении 2-й и 3-й степеней такие закономерности отсутствуют. Полученные данные могут рассматриваться в пользу гипотезы об активации РААС в условиях дефицита витамина D, предложенной в 1990 году E. D. Buggess и соавторами [17]. Результаты экспериментальных исследований всё больше доказывают возможность существования данных механизмов [14, 18], хотя клинические данные остаются весьма противоречивыми [21]. Отсутствие связей между активностью РААС и параметрами метаболизма витамина D у женщин с ИМТ более 35,0 кг/м², вероятно, свидетельствует о наличии более значимых, в условиях выраженного ожирения, механизмов регуляции секреции ренина и АС, чем дефицит витамина D.

Таким образом, несмотря на противоречивость данных, имеющихся в настоящее время, необходимо признать тот факт, что дефицит витамина D может рассматриваться в качестве неклассического фактора риска развития АГ [34]. С учетом масштабы распространенности дефицита витамина D во всем мире в настоящее время предпринимаются попытки терапии препаратами витамина D лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Так, группа исследователей во главе с M. Pfeifer (2001) установила, что у женщин старше 70 лет прием препаратов витамина D в дозе 800 МЕ в комбинации с кальция карбонатом в дозе 200 мг в сутки сопровождался значимым снижением показателей систолического АД [35]. Вместе с тем анализ уровня АД через 7 лет у 36282 женщин, принимавших участие в исследовании «Women's Health Initiative Study», не выявил изменений гемодинамических параметров и снижения риска развития АГ на фоне приема 400 МЕ витамина D и препаратов кальция [36]. Анализ результатов 11 рандомизированных исследований, изучавших динамику показателей АД на фоне терапии препаратами витамина D, показал, что в большинстве случаев влияние витамина D на гемодинамические показатели может считаться нейтральным, так как в среднем при приеме препаратов витамина D (эргокальциферола или холекальциферола) наблюдается снижение систолического АД всего лишь на 3,6 мм рт. ст., а диастолического АД — на 3,1 мм рт. ст., и эти изменения не являются статистически значимыми [37].

Принимая во внимание тот факт, что оценка влияния терапии препаратами витамина D на гемодинамические параметры не входила в основные задачи приведенных выше исследований, а также не анализировались дозы витамина D, использованные у включенных в исследование больных, вопрос о целесообразности такой терапии остается спорным.

В заключение следует отметить, что на сегодняшний день накоплено достаточно сведений, позволяющих говорить о существовании тесных взаимосвязей между низким уровнем обеспеченности витамином D, ухудшением гемодинамических параметров и/или увеличением риска развития АГ. Несмотря на отсутствие единых представлений о механизмах этих связей, необходимо признать тот факт, что дефицит витамина D может считаться неклассическим фактором сердечно-сосудистого риска, а проведение дальнейших исследований в этой области является чрезвычайно актуальным и перспективным направлением экспериментальной и клинической медицины.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, Pieber TR. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat Rev Cardiol*. 2009;6(10):621–630.
2. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willett WC et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension*. 2007;49(5):1063–1069.
3. Forman JP, Curhan GC, Taylor EN. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension among young women. *Hypertension*. 2008;52(5):828–832.
4. Porreca E, Di Febbo C, Fusco L, Moretta V, Di Nisio M, Cuccurullo F. Soluble thrombomodulin and vascular adhesion molecule-1 are associated to leptin plasma levels in obese women. *Atherosclerosis*. 2004;172(1):175–180.
5. Forouhi NG, Luan J, Cooper A, Boucver BJ, Wareham NJ. Baseline serum 25-hydroxy vitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990–2000. *Diabetes*. 57(10):2619–2625. doi: 10.2337/db08–0593.
6. Jorde R, Figenschau Y, Emaus N, Hutchinson M, Grimnes G. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are strongly related to systolic blood pressure but not predict future hypertension. *Hypertension*. 2010;55(3):792–798. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.143990.
7. Merke J, Hofmann W, Goldschmidt D, Ritz E. Demonstration of 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ receptors and actions in vascular smooth muscle cells in vitro. *Calcif Tissue Int*. 1987;41(2):112–114.
8. Somjen D, Weisman Y, Kohen F. 25-hydroxyvitamin D₃–1-alpha-hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds. *Circulation*. 2005;111(11):1666–1671.

9. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;117(4):503–511. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706127
10. Motiwala SR, Wang TJ. Vitamin D and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011;20(4):345–353.
11. Abu E, Maaty MA, Gad MZ. Vitamin d deficiency and cardiovascular disease: potential mechanisms and novel perspectives. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2013;59(6):479–488.
12. Rigby WF, Denome S, Fanger MW. Regulation of lymphokine production and human T lymphocyte activation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: specific inhibition at the level of messenger RNA. *J Clin Invest*. 1987;79(6):1659–1664.
13. O'Connell TD, Berry JE, Jarvis AK, Somerman MJ, Simpson RU. 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulation of cardiac myocyte proliferation and hypertrophy. *Am J Physiol*. 1997;272(4 Pt 2):1751–1758.
14. Li YC, Kong J, Wei MJ, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-dihydroxyvitamin D (3) is a negative endocrine regulator of renin-angiotensin system. *Clin Invest*. 2002;110(2):229–238.
15. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet*. 2007;369(9568):1208–1219.
16. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Новые данные о функционировании ренин-ангиотензиновой системы: роль внутриклеточной (интракринной) системы. *Проблемы женского здоровья*. 2012;7(4):47–54. [Astashkin EI, Glezer MG. New data about renin-angiotensin system activity: the role of role intracellular (intracrine) system. *Problems of women health*. 2012;7(4):47–54. In Russian].
17. Bugress ED, Hawkins RG, Vatanabe M. Interaction of 1,25-dihydroxyvitamin D and plasma renin activity in high renin essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1990;3:903–905.
18. Xiang W, Kong J, Chen S, Cao LP, Qiao G, Zheng W et al. Cardiac hypertrophy n vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005;288(1): E125–E132.
19. Kong J, Qiao G, Zhang Z, Liu SQ, Li YC. Targeted vitamin D receptor expression in juxtaglomerular cells suppresses renin expression independent of parathyroid hormone and calcium. *Kidney Int*. 2008;74(12):1577–1581. doi: 10.1038/ki.2008.452.
20. Kristal-Bneh E, Froom P, Harari G, Ribak J. Association of calcitriol and blood pressure in normotensive men. *Hypertension*. 1997;30(5):1289–1294.
21. Sowers M, Wallace R, Hollis B, Lemke JH. Relationship between 1,25-dihydroxyvitamin D and blood pressure in a geographically defined population. *Am J Clin Nutr*. 1988;48(4):1053–1056.
22. Schluter KD, Piper HM. Trophic effects of catecholamines and parathyroid hormone on adult ventricular cardiomyocytes. *Am J Physiol*. 1992;263(6 Pt 2):1739–1746.
23. Perkovic V, Hewitson TD, Kelynack KJ, Martic M, Tait MG, Becker GJ. Parathyroid hormone has a prosclerotic effect on vascular smooth muscle cells. *Kidney Blood Press Res*. 2003;26(1):27–33.
24. Martin-Ventura JL, Ortego M, Esbrit P, Hernández-Presa MA, Ortega L, Egido J. Possible role of parathyroid hormone-related protein as a proinflammatory cytokine in atherosclerosis. *Stroke*. 2003;34(37):1783–1789.
25. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008;7(6):16. [Diagnosis and treatment of arterial hepertension. Recommendation of Russian medical society in arterial hypertension and all Russian science cardiology society. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2008;7(6):16. In Russian].
26. 2013 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2013;34(28):2159–2219.
27. IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome: booklet [Electronic resource]/International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome, cop. 2006. Mode of access: Internet via World Wide Web. URL: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf. Title from title screen. 24.
28. O'Seaghdla CM, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Hoffmann U, Wang TJ et al. Correlation of renin angiotensin and aldosterone system activity with subcutaneous and visceral adiposity: the Framingham Heart Study. *BMC Endocr Disord*. 2012;12(3):2–7. doi: 10.1186/1472–6823–12–3.
29. Holick MF. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Metab*. 2011;9:1911–1930.
30. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. 2015. 75 с. URL: <http://www.endocrinentr.ru/images/material-images/D%2019042014.pdf>. [Clinical recommendations of Russian association of endocrinologists. Vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment and prevention. 2015. 75 p. URL: <http://www.endocrinentr.ru/images/material-images/D%2019042014.pdf>].
31. Margolis KL, Martin LW, Ray RM, Kerby TJ, Allison MA, Curb JD et al. A prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D levels, blood pressure, and incident hypertension in postmenopausal women. *Am J Epidemiol*. 2012;175(1):22–32. doi: 10.1093/aje/kwr274.
32. Ku YC, Liu ME, Ku CS, Liu TY, Lin SL. Relationship between vitamin D deficiency and cardiovascular disease. *World J Cardiol*. 2013;5(9):337–346. doi: 10.4330/wjc.v5.i9.337.
33. Баженова Е. А., Беляева О. Д., Березина А. В., Каронова Т. Л., Колодина Д. А., Бровин Д. Л. и др. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система у больных абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2013;9 (5):389–396. [Bazhenova EA, Belyaeva OD, Berezina AV, Karonova TL, Kolodina DA, Brovin DL et al. Renin-angiotensin-aldolteron system in abdominal obese and hypertensive patients. *Arterial Hypertension*. 2013;19(5):389–396. In Russian].
34. Pilz S, Tomaschitz A, Marz W, Drechsler C, Ritz E, Zittermann A et al. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clinical Endocrinolgy*. 2011;75(5):575–584. doi: 10.1111/j.1365–2265.2011.04147.x.
35. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(4):1633–1637.
36. Margolis KL, Ray RM, Van Horn L, Manson JE, Allison MA, Black HR et al. Effect of calcium and vitamin d supplementation on blood pressure: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *Hypertension*. 2008;52(5):847–855. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.114991.
37. Withman MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2009;27(10):1948–1954. doi: 10.1097/HJH.0b013e32832f075b.

Информация об авторах:

Каронова Татьяна Леонидовна — доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией Клинической эндокринологии Института Эндокринологии ФБГУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и клиникой имени Г. Ф. Ланга ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Баженова Елена Анатольевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и клиникой имени Г. Ф. Ланга ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Беляева Ольга Дмитриевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и клиникой ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Березина Аэлита Валерьевна — кандидат медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией кардиопульмонального тестирования Института сердца и сосудов ФБГУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Иванова Татьяна Георгиевна — врач-лаборант центральной клиническо-диагностической лаборатории ФБГУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Галкина Ольга Владимировна — кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией биохимического гомеостаза Научно-исследовательского института нефрологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Гринёва Елена Николаевна — доктор медицинских наук, директор института эндокринологии ФБГУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и клиникой им. Г. Ф. Ланга ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.

Author information:

Tatiana L. Karonova, MD, PhD, Head, Clinical Endocrinology Laboratory, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre, Associate Professor, Department of Therapy № 1 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics n.a. G.F. Lang, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Elena A. Bazhenova, MD, PhD, Assistant, Department of Therapy № 1 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics n.a. G.F. Lang, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Olga D. Belyaeva, MD, PhD, Professor, Department of Therapy № 1 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics n.a. G.F. Lang, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Aelita V. Berezina, MD, PhD, Head of the Research Laboratory, Cardiopulmonary Exercise Testing, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Tatiana G. Ivanova, MD, Laboratory Department, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Olga V. Galkina, MD, PhD, Head, Biochemical Homeostasis Laboratory Department, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Elena N. Grineva, MD, PhD, Professor, Director, Endocrinology Institute of V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre, Professor, Department of Therapy № 1 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics n.a. G.F. Lang, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg.

Состояние автономной регуляции сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом 1 типа с артериальной гипертензией и нормальным уровнем артериального давления

Е. А. Шапкова¹, О. В. Мамонтов^{1,2},
А. А. Быстрова^{1,2}, Т. Л. Каронова^{1,2}

¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Каронова Татьяна Леонидовна,
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, пр. Пархоменко,
д. 15, Санкт-Петербург, Россия, 194156.
Тел.: +7(812)702-51-29.
E-mail: karonova@mail.ru

Статья поступила в редакцию
26.08.15 и принята к печати 30.08.15.

Резюме

Цель исследования — проанализировать клинические признаки кардиальной автономной нейропатии (КАН) и сопоставить их с данными инструментальных исследований, характеризующих показатели автономной регуляции кровообращения, у больных сахарным диабетом 1-го типа (СД1) для оценки вклада КАН в развитие артериальной гипертензии (АГ). **Материалы и методы.** Обследованы 60 больных СД1 (37 женщин, 23 мужчины), средний возраст $40,3 \pm 1,3$ года. Группу контроля составили 40 практически здоровых добровольцев (21 женщина, 19 мужчин), средний возраст $30,0 \pm 6,1$ года. Проведена оценка клинических данных и результатов спектрального анализа вариабельности сердечного ритма и динамики артериального давления в ходе пассивного ортостаза, маневра Вальсальвы, пробы с глубоким дыханием, динамометрической и холодовой вазоконстрикторной пробы, индекса 30/15, артериального и кардиопульмонального барорефлексов. **Результаты.** Клинические признаки кардиальной автономной нейропатии выявлены у 39 больных СД1 (65%), из них у 30 пациентов наличие автономной дисфункции было подтверждено инструментально. У 9 больных без клинических проявлений наличие КАН установлено при инструментальном обследовании. Наиболее частыми нарушениями были снижение спонтанного артериального барорефлекса (69%), кардиопульмонального барорефлекса (64%) и вариабельности сердечного ритма (49%). АГ выявлена у 37 пациентов с СД1 (62%) и существенно чаще встречалась в группе больных с автономной дисфункцией сердечно-сосудистой системы ($p < 0,05$). У больных с КАН отмечен более длительный анамнез АГ ($5,7 \pm 2,80$ и $2,3 \pm 2,80$ года, $p < 0,05$) и более высокая степень гипертензии ($\chi^2 = 8,06$, $p < 0,01$), чем у больных с неповрежденной автономной регуляцией сердца. **Выводы.** Полученные данные свидетельствуют о вкладе КАН в развитие АГ у больных СД1, что делает целесообразным

применение инструментальных методов оценки состояния автономной регуляции сердечно-сосудистой системы для своевременной диагностики КАН.

Ключевые слова: сахарный диабет, кардиальная автономная нейропатия, артериальная гипертензия

Для цитирования: Шапкина Е. А., Мамонтов О. В., Быстрова А. А., Каронова Т. Л. Состояние автономной регуляции сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом 1 типа с артериальной гипертензией и нормальным уровнем артериального давления. Артериальная гипертензия. 2015;21(4):394–402. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-394-402.

Autonomic regulation of cardiovascular system in patients with type 1 diabetes mellitus with arterial hypertension and normal blood pressure

E. A. Shapkova¹, O. V. Mamontov^{1,2},
A. A. Bystrova^{1,2}, T. L. Karonova^{1,2}

¹ First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

² V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Tatyana L. Karonova,
V.A. Almazov Federal North-West Medical
Research Centre, 15 Parkhomenko avenue,
St Petersburg, 194156 Russia.
Phone: +7 (812)702–51–29.
E-mail: karonova@mail.ru

Received 26 August 2015;
accepted 30 August 2015.

Abstract

Objective. To determine whether cardiac autonomic neuropathy (CAN) influences the development of arterial hypertension (HTN) in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM). **Design and methods.** We examined 60 patients with T1DM (37 women and 23 men, mean age $40,3 \pm 1,3$ years) and 40 healthy controls (21 women and 19 men, mean age $30,0 \pm 0,6$ years). Clinical symptoms of CAN as well as instrumental parameters were assessed. The following methods were used: spectral analysis of heart rate variability, blood pressure changes during tilt-test, the Valsalva maneuver, test with deep respiration, hand-grip and cold-pressor test, an index 30/15, arterial and cardiopulmonary baroreflexes. Blood pressure monitor (Finometer) and occlusion plethysmograph (Dohn) with parallel registration of electrocardiogram were used for data assessment. **Results.** Clinical symptoms of CAN had 39 patients with T1DM (65%), in 30 of them CAN was confirmed by instrumental methods. In 9 patients without clinical manifestations CAN was diagnosed instrumentally. The most frequent disorders in T1DM patients were the reduction of spontaneous arterial baroreflex (69%), cardiopulmonary baroreflex (64%), and heart rate variability (49%). HTN was diagnosed in 37 T1DM patients (62%) and was more frequent in patients with autonomic dysfunction ($p < 0,05$). The patients with CAN had longer duration of HTN ($5,7 \pm 2,80$ vs $2,3 \pm 2,80$ years, $p < 0,05$) and higher HTN degree ($\chi^2 = 8,06$, $p < 0,01$) than patients without CAN. **Conclusions.** Cardiac autonomic neuropathy contributes to the development of HTN in T1DM patients. Implementation of instrumental methods for timely diagnosis of CAN is reasonable in T1DM patients.

Key words: diabetes mellitus, cardiac autonomic neuropathy, arterial hypertension

For citation: Shapkova EA, Mamontov OV, Bystrova AA, Karonova TL. Autonomic regulation of cardiovascular system in patients with type 1 diabetes mellitus with arterial hypertension and normal blood pressure. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(4):394–402. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-394-402.

Введение

Сахарный диабет (СД) — широко распространенное заболевание, при котором наибольшую опасность представляют хронические осложнения. В клинической практике в связи с высоким риском ранней инвалидизации больных традиционно более пристальное внимание уделяется диагностике и лечению диабетической периферической сенсорной полинейропатии [1]. Наряду с этим исследования последних лет продемонстрировали, что больные сахарным диабетом 1-го типа (СД1) имеют высокий риск развития патологии сердечно-сосудистой системы, в формирование которой может вносить вклад кардиальная автономная нейропатия (КАН) [2]. Несвоевременная диагностика автономной дисфункции сердечно-сосудистой системы, по мнению ряда экспертов, может быть обусловлена как отсутствием доступных и стандартизированных методов исследования, так и поздним появлением клинических признаков КАН у больных СД [3].

Согласно литературным данным, распространенность КАН значительно варьирует и составляет от 1 до 90 % [4]. Столь большой разброс данных нередко обусловлен различной выборкой обследованных больных (включая отсутствие учета типа СД, длительности заболевания, возраста больных, сопутствующей патологии), а также методами, использованными для диагностики автономной дисфункции сердечно-сосудистой системы. Так, P. Valensi и соавторы (2003) показали, что на основании клинических признаков диагноз КАН устанавливается лишь у 24,5 % больных, в то время как использование функциональных тестов позволило диагностировать автономную дисфункцию сердечно-сосудистой системы у половины обследованных [5]. Необходимо отметить, что количество тестов, применяемых для диагностики, также отражается на выявлении данного осложнения СД [6].

Хорошо известно, что автономная нервная система представлена различными по функциональной направленности центральным и периферическим отделами вегетативной нервной системы, в рамках которой выделяют симпатические и парасимпатические отделы. СД может быть причиной дисфункции как отдельного звена, так и всей автономной нервной системы, приводя к широкому диапазону системных поражений. Однако, по мнению ряда экспертов, поражению симпатического звена у больных СД1 в большинстве случаев предшествуют нарушения парасимпатического отдела [7].

В 70-х годах XX века D. Ewing впервые описал пять неинвазивных тестов, позволяющих оценивать автономные нарушения сердечно-сосудистой системы у больных СД. Эти тесты, названные

«батарея Эвинга», получили широкое применение в клинической практике. Однако позднее было установлено, что результаты некоторых тестов зависят от ряда факторов, в том числе и от возраста больных, и обладают невысокой чувствительностью и специфичностью. Все это послужило поводом для поиска более точных методов оценки состояния сердечно-сосудистой системы у больных СД. В последние годы в качестве «золотого стандарта» предложен спектральный анализ variability сердечного ритма, проведение которого позволяет, нередко на доклинических стадиях, выявлять нарушения регуляции как симпатического, так и парасимпатического отделов автономной нервной системы [8]. Кроме спектрального анализа variability сердечного ритма для диагностики поражения симпатической нервной системы предлагается широкое использование холодовой пробы. Изменения барорецепторной регуляции при СД послужили поводом к включению тестов с определением чувствительности артериального и кардиопульмонального барорефлексов в обследование больных [9].

Исследования последних лет показали, что автономная дисфункция сердечно-сосудистой системы у больных СД ассоциирована с увеличением риска развития артериальной гипертензии (АГ), нарушений сердечного ритма, безболевого инфаркта миокарда, диабетической кардиомиопатии. К наиболее частым клиническим проявлениям КАН относятся тахикардия в покое, фиксированный сердечный ритм, ортостатическая гипотензия, снижение толерантности к физическим нагрузкам, однако у достаточно большого количества больных КАН может протекать бессимптомно [10].

В связи с этим **целью** настоящего исследования было проанализировать клинические признаки КАН и сопоставить их с данными инструментальных исследований, характеризующих показатели автономной регуляции кровообращения, у больных СД1 для оценки вклада КАН в развитие АГ.

Материалы и методы

В исследование были включены 60 больных СД1 (37 женщин и 23 мужчины). Группу контроля составили 40 практически здоровых добровольцев (21 женщина и 19 мужчин), средний возраст $30,0 \pm 6,1$ года. Сбор жалоб (наличие клинических проявлений автономной дисфункции сердечно-сосудистой системы в виде ощущения плохой переносимости ортостаза, ощущения постоянной тахикардии), анамнестических данных (характер течения заболевания, наследственность) были проведены у всех включенных в исследование пациен-

тов. Антропометрическое исследование (рост, масса тела) и измерение артериального давления (АД) проводилось утром стандартным методом. Диагноз АГ устанавливался согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов [11].

Оценка автономной регуляции сердечно-сосудистой системы осуществлялась на основании результатов:

- спектрального анализа variability сердечного ритма и динамики АД в ходе пассивного ортостаза;
- маневра Вальсальвы;
- пробы с глубоким дыханием;
- динамометрической и холодовой вазоконстрикторной пробы;
- индекса 30/15;
- артериального и кардиопульмонального барорефлексов.

Пациенты обследовались в первую половину дня, более чем через 1 час после необильного завтрака; перед исследованием исключались активная физическая нагрузка, курение и прием тонизирующих напитков. Все фармакологические препараты, кроме инсулина в обычной для пациента дозировке, исключались за 8 периодов полувыведения.

Анализ variability сердечного ритма выполнялся на фрагментах, стандартизированных по количеству отчетов (R-R) интервалов. В основе расчета спектральной мощности лежал метод быстрого преобразования Фурье, за стандартную величину фрагмента принималось его значение в 512 сердечных циклах. Расчет показателей проводился с помощью программного обеспечения «HRV-24 Hours.EXE». Каждый спектральный компонент рассчитывался в абсолютных и относительных единицах. За стандарт диапазона низкочастотного компонента, согласно рабочей группе Европейского общества кардиологов [12], принимался диапазон от 0,03 до 0,14 Гц, высокочастотного компонента — от 0,15 до 0,40 Гц. Кроме того, оценивалось соотношение спектральной мощности в высоко- и низкочастотных диапазонах — Lp/Hp , а также общая мощность спектра — Tr . Во время проведения пробы Вальсальвы осуществлялась непрерывная регистрация АД и ритма сердца после глубоких вдохов и последующим выдохом с сопротивлением 40 мм рт. ст. в течение 10 секунд. Индекс Вальсальвы рассчитывался как максимальный R-R интервал (в IV фазу) к минимальному R-R интервалу (II–III фазы). Оценка гемодинамических реакций во время маневра осуществлялась с использованием непрерывного неинвазивного монитора АД Finometer. Индекс Вальсальвы вычислялся из среднего значения, полученного в двух пробах из четырех, в которых

его величина была наибольшей. В ходе оценки индекса 30/15 осуществлялась запись электрокардиограммы с выделением R-R интервалов. На полученной ритмограмме выделялся минимальный интервал как самый короткий R-R от 5-го до 20-го сердечного сокращения и максимальный — самый длинный R-R интервал с 20-го по 40-е сердечное сокращение от момента начала ортостатической нагрузки. Отношение минимального R-R интервала к максимальному интервалу с момента начала ортостатической пробы являлось диагностическим критерием автономной дисфункции. При проведении пробы с пассивным ортостазом (тилт-тест) после 5-минутного отдыха в горизонтальном положении выполнялась непрерывная регистрация АД с помощью неинвазивного монитора, частоты сердечных сокращений и variability сердечного ритма в течение 10 минут; затем проводилась запись тех же параметров аналогичной длительности во время и после перехода в ортостатическое положение, а также в течение 5 минут после возвращения пациента в горизонтальное положение. По завершении теста проводилась обработка результатов с расчетом динамики АД, частоты сердечных сокращений и variability сердечного ритма. Тестирование кардиопульмонального барорефлекса осуществлялось с помощью измерения кровотока в верхней трети предплечья методом окклюзионной плетизмографии до и после создания разрежения — 10 мм рт. ст. в области нижней половины тела в камере отрицательного давления. Чувствительность спонтанного артериального барорефлекса осуществлялась методом кросс-корреляции пульсовых интервалов и моментальных измерений АД, предложенным разработчиками FMS Finapres medical system и выполненной стандартным программным обеспечением PRVBRs. Оценка холодовой вазоконстрикторной реакции рассчитывалась как относительная динамика кожно-мышечного кровотока в ходе холодового стресса (аппликации мелкодисперсного льда, $t = -4^\circ\text{C}$) на противоположном предплечье.

В ходе исследования учитывался ряд близких по характеру критериев; если оба маркера были положительными, учитывался только один из них. При отклонении значения маркера автономной дисфункции за пределы нормальных значений данный маркер считался положительным, и учитываемому параметру присваивался 1 балл. После проведения исследования баллы суммировались. При наличии 2–3 положительных маркеров диагностировалась легкая КАН, при наличии отклонений в 4–5 тестах — средняя степень нарушений, при наличии 6–7 патологических тестов — тяжелые повреждения.

Полученные данные были обработаны с помощью статистической программы STATISTICA 8.0. Для оценки значимости различий использованы методы непараметрической статистики (критерий Манна-Уитни и двухвыборочный критерий Колмогорова-Смирнова). При сравнении дискретных величин и встречаемости использовался критерий χ^2 . При рассмотрении более двух переменных, относящихся к одной и той же выборке, использовался дисперсионный анализ (ANOVA) с повторными измерениями, а также многомерный дисперсионный анализ (MANOVA). Взаимосвязи между переменными оценивались непараметрическими корреляционными критерием Спирмена. При $p < 0,05$ различия считались значимыми. Данные в таблицах и тексте приведены в виде $M \pm \sigma$.

Результаты и их обсуждение

Средний возраст включенных в исследование больных составил $40,3 \pm 1,3$ года (от 20 до 67 лет). Средняя длительность СД — $17,1 \pm 10,8$ года (от 1,5 до 43 лет). Все больные имели нормальную или избыточную массу тела, в среднем индекс массы тела составил $23,2 \pm 3,79$ кг/м². Средний уровень гликированного гемоглобина составил $7,3 \pm 2,0\%$.

Диабетическая полинейропатия была выявлена у 54 больных (90%), ретинопатия — у 50 больных (83%), нефропатия — у 37 больных (62%). Было установлено, что частота осложнений СД закономерно возрастала с увеличением длительности заболевания, что согласуется с результатами ранее проведенных исследований [13]. Так, у лиц с длительностью СД более 20 лет, встречаемость диабетической периферической полинейропатии была на 25%, диабетической ретинопатии на 42% и диабетической нефропатии на 36% выше, чем у больных с длительностью диабета менее 10 лет ($p < 0,05$).

АГ была выявлена у 37 больных (62%), и несколько чаще встречалась среди женщин, чем среди мужчин (65 и 57% соответственно, $p > 0,05$). Возраст больных АГ не отличался от данного показателя у лиц с нормальным уровнем АД ($42,6 \pm 6,7$ и $35,6 \pm 6,8$ года соответственно, $p > 0,05$). Вместе с тем длительность СД у лиц с АГ была большей, чем у больных с нормальным уровнем АД ($19,0 \pm 4,4$ и $13,5 \pm 4,2$ года соответственно, $p < 0,05$). Установлено, что у больных АГ диабетическая нейропатия встречалась в 2 раза чаще, чем у лиц с нормальным уровнем АД (64 и 29% соответственно, $p < 0,05$).

При проведении анализа было установлено, что для больных СД1 характерно выраженное снижение кардиопульмонального и артериального барореф-

лексов, снижение индекса Вальсальвы и вазоконстрикторной реакции в ответ на аппликацию льда по сравнению с группой контроля (табл. 1). Вместе с тем значимых различий в показателях индекса 30/15 и динамики АД в ходе пассивного ортостаза между больными СД1 и группой контроля получено не было.

Необходимо отметить, что встречаемость отклонений в отдельных тестах была различна. Так, снижение вариабельности сердечного ритма было выявлено у 49% обследованных больных СД1, снижение индекса 30/15 — всего у 20%, снижение индекса Вальсальвы — у 44%, избыточное снижение уровня АД в ответ на ортостатическую нагрузку — у 35%, снижение вазоконстрикторной реакции в ответ на аппликацию льда — у 48%, снижение спонтанного артериального барорефлекса — у 69% и кардиопульмонального барорефлекса — у 64% больных. Таким образом, наиболее частыми нарушениями у больных СД1 были снижение барорефлексов и вариабельности сердечного ритма.

Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что клинические проявления автономной дисфункции сердечно-сосудистой системы присутствовали у 39 больных СД1 (65,0%), включая плохую переносимость ортостаза у 34 человек (87,2%) и постоянную тахикардию у 19 человек (48,7%). Показатели автономной регуляции сердечно-сосудистой системы у больных с наличием и отсутствием клинических проявлений кардиальной автономной нейропатии представлены в таблице 2.

Проведенный анализ показал, что только у 30 из 39 больных СД1 (76,9%) с клиническими проявлениями автономной дисфункции наличие КАН было подтверждено результатами инструментального исследования. У 9 из 21 больных (42,9%) без клинических проявлений автономной дисфункции КАН была диагностирована при инструментальном обследовании. Вместе с тем у 9 из 39 пациентов (23,1%) с клиническими проявлениями параметры автономной регуляции сердечно-сосудистой системы были в норме. Таким образом, результаты проведенного инструментального исследования позволили диагностировать КАН у 39 больных СД1 (табл. 3).

Как видно из представленных данных (табл. 3), возраст и длительность СД1 у больных с клиническими и инструментальными признаками КАН были максимальными, в то время как уровень гликированного гемоглобина не отличался от данного показателя у лиц без КАН и при бессимптомном течении. Было выявлено, что для больных с бессимп-

Таблица 1

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПАРАМЕТРОВ АВТОНОМНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА И ЛИЦ ГРУППЫ КОНТРОЛЯ

Параметры	Больные СД 1-го типа n = 60	Группа контроля n = 40	p
Вариабельность сердечного ритма в ходе пассивного ортостаза			
R-R, сек	0,82 ± 0,15	0,83 ± 0,18	нз
Тр, мсек × мсек	1633,28 ± 2128,92	2241,04 ± 1441,51	нз
dR-R, сек	0,15 ± 0,12	0,17 ± 0,06	нз
dLp/(Lp ± Hp), %	-16,36 ± 18,77	-21,98 ± 16,70	нз
Динамика АД (мм рт. ст.) в ортостазе:			
Исходный уровень АД, мм рт. ст.	134,6 ± 22,62	124,2 ± 10,62	p < 0,05
Динамика АД на 1-й минуте ортостаза, мм рт. ст.	14,5 ± 19,20	8,6 ± 5,57	нз
Динамика АД в ортостазе, мм рт. ст.	11,9 ± 17,01	7,4 ± 4,90	нз
Проба 30/15	1,12 ± 0,11	1,14 ± 0,11	нз
Маневр Вальсальвы	1,39 ± 0,25	1,71 ± 0,32	p < 0,01
Холодовая вазоконстрикция кожно-мышечных сосудов, отн. ед.	0,34 ± 0,15	0,46 ± 0,12	p < 0,05
Спонтанный артериальный барорефлекс, мс/мм рт. ст.	5,8 ± 3,92	13,0 ± 6,01	p < 0,01
Кардиопульмональный барорефлекс, отн. ед.	0,13 ± 0,23	0,31 ± 0,11	p < 0,01

Примечание: СД — сахарный диабет; R-R — средняя длина интервала R-R; Тр — общая мощность; dR-R — динамика средней длины R-R; dLp/(Lp ± Hp) — динамика процентного соотношения спектра низких частот в ходе ортостатической пробы; АД — артериальное давление; нз — нет значимых различий.

Таблица 2

**ПОКАЗАТЕЛИ АВТОНОМНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА С НАЛИЧИЕМ И ОТСУТСТВИЕМ
КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ КАРДИАЛЬНОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ**

Параметры	КАН (–) n = 21	КАН (+) n = 39	p
Вариабельность сердечного ритма в ходе пассивного ортостаза:			
R-R, сек	0,89 ± 0,15	0,79 ± 0,12	p < 0,05
Тр, мсек × мсек	3435,10 ± 3100,85	1259,19 ± 2039,12	p < 0,01
dR-R, сек	0,24 ± 1,15	0,12 ± 0,10	p < 0,01
dLp/(Lp ± Hp), %	-29,57 ± 26,03	-11,73 ± 13,31	p < 0,01
Динамика АД мм рт. ст. в ортостазе:			
Исходный уровень АД	124,75 ± 17,67	137,55 ± 23,62	нз
Динамика АД на 1 минуте ортостаза	-0,6 ± 5,12	15,07 ± 17,69	p < 0,01
Динамика АД в ортостазе	-2,2 ± 8,9	18,31 ± 19,38	p < 0,05
Проба 30/15	1,14 ± 0,12	1,11 ± 0,07	нз
Маневр Вальсальвы	1,56 ± 0,16	1,34 ± 0,23	p < 0,001
Холодовая вазоконстрикция кожно- мышечных сосудов, отн. ед.	0,50 ± 0,08	0,28 ± 0,12	p < 0,001
Спонтанный артериальный барорефлекс, мс/мм рт. ст.	12,75 ± 3,73	4,7 ± 2,80	p < 0,001
Кардиопульмональный барорефлекс, отн. ед.	0,30 ± 0,21	0,06 ± 0,20	p < 0,001

Примечание: КАН — кардиальная автономная нейропатия; R-R — средняя длина интервала R-R; Тр — общая мощность; dR-R — динамика средней длины R-R; dLp/(Lp ± Hp) — динамика процентного соотношения спектра низких частот в ходе ортостатической пробы; АД — артериальное давление; нз — нет значимых различий.

Таблица 3

**ПОКАЗАТЕЛИ АВТОНОМНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА
С НАЛИЧИЕМ И ОТСУТСТВИЕМ КЛИНИЧЕСКИХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ,
ПОДТВЕРЖДАЮЩИХ НАЛИЧИЕ КАРДИАЛЬНОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ**

Параметр	Отсутствие КАН n = 21 1	Только инструментальные признаки КАН n = 9 2	Клинические и инструментальные признаки КАН n = 30 3	P _{1-2, 1-3, 2-3}
Возраст, годы	31,00 ± 15,51	35,30 ± 13,47	44,04 ± 11,28	p ₁₋₃ < 0,05
Длительность СД, годы	10,12 ± 5,71	15,50 ± 9,80	19,78 ± 11,02	p ₁₋₃ < 0,01
HbA _{1c} , %	7,15 ± 2,18	9,61 ± 1,67	7,50 ± 1,82	нз
Вариабельность сердечного ритма в ходе пассивного ортостаза R-R, сек Tp, мсек × мсек dR-R, сек dLp/(Lp ± Hp), %	0,83 ± 0,15 3026 ± 3480,83 0,20 ± 0,08 -37,63 ± 15,18	0,92 ± 0,18 2189,44 ± 1946,93 0,21 ± 0,02 -9,16 ± 20,05	0,77 ± 0,12 1091,49 ± 2285,27 0,09 ± 0,06 -11,41 ± 11,56	p ₂₋₃ < 0,05 p ₁₋₃ = 0,05 p ₁₋₃ < 0,001, p ₂₋₃ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,01, p ₂₋₃ < 0,05
Динамика АД (мм рт. ст.) в ортостазе: Исходное АД, мм рт. ст. Динамика АД на 1-й минуте ортостаза, мм рт. ст. Динамика АД в ортостазе, мм рт. ст.	120,86 ± 7,52 8,79 ± 8,55 5,97 ± 8,62	153,13 ± 34,38 15,26 ± 25,88 18,58 ± 20,01	136,65 ± 21,51 17,57 ± 18,22 21,94 ± 26,88	p ₁₋₃ < 0,05, p ₂₋₃ < 0,05 p ₁₋₂ < 0,05, p ₁₋₃ < 0,05 p ₁₋₂ < 0,05, p ₁₋₃ < 0,05
Проба 30/15	1,17 ± 0,07	1,15 ± 0,11	1,10 ± 0,14	нз
Маневр Вальсальвы	1,52 ± 0,14	1,47 ± 0,41	2,27 ± 0,19	p ₁₋₂ = 0,05, p ₂₋₃ = 0,05
Холодовая вазоконстрикция кожно-мышечных сосудов, отн. ед.	0,42 ± 0,21	0,36 ± 0,11	0,27 ± 0,12	p ₁₋₃ < 0,01, p ₂₋₃ = 0,05
Спонтанный артериальный барорефлекс, мс/мм рт. ст.	10,18 ± 5,84	4,47 ± 4,33	5,20 ± 3,20	p ₁₋₂ < 0,05, p ₁₋₃ < 0,05
Кардиопульмональный барорефлекс, отн. ед.	0,20 ± 0,23	0,14 ± 0,15	0,08 ± 0,22	p ₁₋₂ < 0,05, p ₁₋₃ < 0,01

Примечание: КАН — кардиальная автономная нейропатия; СД — сахарный диабет; R-R — средняя длина интервала R-R; Tp — общая мощность; dR-R — динамика средней длины R-R, dLp/(Lp ± Hp) — динамика процентного соотношения спектра низких частот в ходе ортостатической пробы; АД — артериальное давление; нз — нет значимых различий.

томным течением КАН характерны более высокий исходный уровень АД и его существенное снижение в ортостазе по сравнению с больными СД1, у которых автономная дисфункция была исключена. Как и ожидалось, наибольшие отклонения исследуемых показателей выявлены в группе больных с клинической и инструментально подтвержденной КАН (табл. 3). Вместе с тем показатель индекса 30/15 у больных с различной степенью нарушений

автономной регуляции сердечно-сосудистой системы не отличался (p > 0,05).

При сопоставлении данных, полученных при инструментальном исследовании, с уровнем АД и встречаемостью АГ у больных СД1 было установлено, что при наличии снижения вариабельности сердечного ритма частота АГ составила 89% по сравнению с больными с высокой вариабельностью ритма, у которых данный показатель составил

55% ($p < 0,05$). Аналогичные данные были получены и в группе больных со сниженным показателем маневра Вальсальвы. Так, в группе больных с нарушением показателя маневра Вальсальвы встречаемость АГ составила 92%, а у больных с сохраненным показателем лишь 58% соответственно ($p < 0,05$). Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что АГ чаще встречалась в группе больных с автономной дисфункцией сердечно-сосудистой системы. Кроме того, лица с КАН имели более длительный анамнез АГ ($5,7 \pm 2,80$ и $2,3 \pm 2,80$ года, $p < 0,05$) и более высокую степень АГ ($\chi^2 = 8,06$, $p < 0,01$), чем больные с неповрежденной автономной регуляцией сердца.

Заключение

Таким образом, в ходе проведенного исследования было установлено, что диагноз КАН у больных СД1 на основании клинических признаков не всегда подтверждался инструментальными методами исследования и мог стать причиной ложной диагностики. В то же время в группе больных с тяжелыми поражениями автономной нервной системы клинические проявления дисфункции со стороны сердечно-сосудистой системы в ряде случаев могли отсутствовать, и без проведения специального инструментального исследования могли быть пропущены.

Следует отметить, что среди больных СД1 молодого возраста довольно часто встречалась АГ, формирование которой напрямую может зависеть от состояния автономной регуляции. Так, снижение вариабельности сердечного ритма во время гипервентиляции и в ответ на ортостатическую нагрузку, а также снижение показателя пробы Вальсальвы, свидетельствующее о нарушении хронотропной регуляции сердца, сопровождалось увеличением встречаемости АГ. Такие ассоциации свидетельствуют о вероятном вкладе хронических осложнений СД, а именно КАН, в формирование ремоделирования сердечно-сосудистой системы у больных СД1. Выявленные в нашей работе закономерности согласуются с результатами ранее проведенных исследований [14, 15].

Все это делает необходимым более широкое использование инструментальных методов исследования состояния автономной регуляции сердечно-сосудистой системы для раннего выявления КАН у больных СД1 независимо от возраста и степени компенсации.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Красильникова Е. И., Шляхто Е. В., Каронова Т. Л., Быстрова А. А., Хмельницкий О. К., Шапкова Е. А. и др. Диабетическая нейропатия. Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова 2005; XII (4): 60–68. [Krasil'nikova EI, Shlyakhto EV, Karonova TL, Bystrova AA, Chmelnitsky OK, Shapkova EA et al. Diabetic neuropathy. Scientific notes of Pavlov Saint-Petersburg State Medical University 2005; XII(4): 60–68. In Russian].
2. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, Fox CS, Golden SH, Lavie CJ et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease. A scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation*. 2014;130(13): 1110–1130.
3. Красильникова Е. И., Каронова Т. Л., Бабенко А. Ю., Гринёва Е. Н., Бреговский В. Б., Мамонтов О. В. и др. Диабетическая автономная нейропатия. Патогенез. Диагностика. Лечение. Учебное пособие. Санкт-Петербург: Издательство СПбГМУ; 2010. 45 с. [Krasil'nikova EI, Karonova TL, Babenko AY, Grineva EN, Bregovsky VB, Mamontov OV et al. Diabetic autonomic neuropathy. Pathogenesis. Diagnostics. Treatment. Textbook. Saint-Petersburg: Publishing office of Pavlov Saint-Petersburg State Medical University; 2010. 45 p.].
4. Vinik AI, Erbas T. Diabetic autonomic neuropathy. *Handb Clin Neurol*. 2013;117:279–294.
5. Valensi P, Pariès J, Attali JR. French Group for Research and Study of Diabetic Neuropathy. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity, and microangiopathic complications — the French multicenter study. *Metabolism*. 2003;52(7):815–820.
6. Gulichsen E, Fleischer J, Ejksjaer N, Eldrup E, Tarnow L. Screening for diabetic cardiac autonomic neuropathy using a new handheld device. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6(4):965–972.
7. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes. A clinical perspective. *Diabetes Care*. 2010;33(2):434–441.
8. Гурьева И. В., Светлова О. В. Основные принципы диагностики и лечения диабетической автономной нейропатии. Доктор Ру. 2013;1(79):94–100. [Gur'yeva IV, Svetlova OV. Main principles of diagnostics and treatment of diabetic autonomic neuropathy. Doctor Ru. 2013;1(79):94–100. In Russian].
9. Rolim LC, de Souza JST, Dib SA. Tests for early diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy: critical analysis and relevance. *Front Endocrinol*. 2013;4:173. doi:10.3389/fendo.2013.00173.
10. Vinik AI, Erbas T, Casellini CM. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease. *J Diab Invest*. 2013;4(1):4–18.
11. Mancia G, de Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2007;28(12):1462–1536.
12. Malik M. Heart rate variability. standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93(5):1043–1065.
13. Panamonta N, Prathipanawatr T, Panamonta O. Factors influencing chronic diabetic complications in type 1 diabetes. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2012;43(5):1245–1251.
14. Istenes I, Keresztes K, Hermányi Z, Putz Z, Vargha P, Gandhi R et al. Relationship between autonomic neuropathy and hypertension — are we underestimating the problem? *Diabet Med*. 2008;25(7):863–866.
15. Ayad F, Belhadj M, Pariès J, Attali JR, Valensi P. Association between cardiac autonomic neuropathy and hypertension and its

potential influence on diabetic complications. *Diabet Med.* 2010;27(7):804–811.

Информация об авторах:

Шапкина Евгения Александровна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой имени Г. Ф. Ланга ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Мамонтов Олег Викторович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой имени Г. Ф. Ланга ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, врач отделения функциональной диагностики научно-исследовательского отдела физиологии кровообращения ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Быстрова Анна Андреевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой имени Г. Ф. Ланга ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, внешний научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории диабетологии Института Эндокринологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Каронова Татьяна Леонидовна — доктор медицинских наук, доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой имени Г. Ф. Ланга ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, заведующая научно-исследовательской лабораторией клинической эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Evgenia A. Shapkova, MD, PhD, Assistant, Department of Therapy № 1 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics n. a. G. F. Lang, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Oleg V. Mamontov, MD, PhD, Assistant, Department of Therapy № 1 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics n. a. G. F. Lang, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Functional Diagnostics Department, Research Department for Cardiovascular Physiology, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Anna A. Bystrova, MD, PhD, Associate, Department of Therapy № 1 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics n. a. G. F. Lang, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Researcher, Diabetology Laboratory, Institute of Endocrinology, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Tatyana L. Karonova, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Therapy № 1 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics n. a. G. F. Lang, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Head, Clinical Endocrinology Laboratory, Institute of Endocrinology, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre.

Клинико-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с первичным гипотиреозом и сопутствующей артериальной гипертензией

А. В. Николаева

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Ижевская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Ижевск, Россия

Контактная информация:

Николаева Алла Витальевна,
ГБОУ ВПО «ИГМА» Минздрава России,
ул. Коммунаров, д. 281, Ижевск, Россия,
426034.
E-mail: allavn@inbox.ru

*Статья поступила в редакцию
25.08.14 и принята к печати 25.09.15.*

Резюме

Целью исследования являлся анализ взаимосвязи между тиреоидным статусом и состоянием сердечно-сосудистой системы у пациенток с артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с первичным гипотиреозом (компенсированным и субклиническим). **Материалы и методы.** В исследование было включено 42 женщины в возрасте от 50 до 75 лет с первичным гипотиреозом и сопутствующей АГ. Пациентки были разделены на две сопоставимых группы: в первую вошли 24 пациентки с АГ и субклиническим гипотиреозом, во вторую — 18 пациентки с АГ и компенсированным гипотиреозом. Всем пациенткам проведены обследование липидного профиля, эхокардиографическое исследование и оценка функции эндотелия. **Результаты.** У пациенток обеих групп выявлены сходные признаки поражения органов-мишеней в виде гипертрофии левого желудочка, диастолической дисфункции, снижения эндотелийзависимой функции эндотелия, увеличения толщины комплекса «интима-медиа», продемонстрированы корреляции между уровнями тиреотропного гормона крови и общего холестерина, а также уровнем триглицеридов. **Выводы.** Субклинический гипотиреоз не усугубляет выраженность поражения сердца и сосудов, возникающего у пациентов с АГ. У пациентов с субклиническим и компенсированным гипотиреозом одинаково часто выявляется нарушение функции эндотелия и увеличение толщины комплекса «интима-медиа». В соответствии с полученными данными, субклинический гипотиреоз у пациентов с АГ не ассоциирован с ухудшением показателей липидного профиля.

Ключевые слова: субклинический гипотиреоз, артериальная гипертензия, эндотелиальная функция, гипертрофия левого желудочка, липидный профиль

Для цитирования: Николаева А. В. Клинико-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с первичным гипотиреозом и сопутствующей артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2015;21(4):403–408. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-403-408.

Structural and functional changes of cardiovascular system in primary hypothyroidism co-existent with hypertension

A. V. Nikolaeva

State Budget Educational Institution of Higher Vocational Education "Izhevsk State Medical Academy" of Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Corresponding author:

Alla V. Nikolaeva,
Izhevsk State Medical Academy, 281,
Kommunarov street, Izhevsk, 426034
Russia.
E-mail: allavn@inbox.ru

Received 25 August 2014; accepted
25 September 2015.

Abstract

Objective. To analyze relationship between thyroid status and target organ damage system in patients with arterial hypertension in combination with primary hypothyroidism (subclinical and compensated). **Design and methods.** We enrolled 42 women with primary hypothyroidism and concomitant hypertension aged from 50 to 75 years old. Patients were divided into two comparable groups, the first group included 24 hypertensive patients with subclinical hypothyroidism, the second group included 18 hypertensive patients with compensated hypothyroidism. All patients underwent echocardiography and assessment of endothelial function. Lipids were measured in all patients. **Results.** Target organ damage, including left ventricular hypertrophy, left ventricular diastolic dysfunction, and endothelial dysfunction were comparable in both groups. The associations between thyrotrophic hormone and the levels of cholesterol and triglycerides were also similar in both groups. **Conclusions.** Subclinical hypothyroidism is neither associated with worsening of hypertension-related target organ damage, nor affects significantly lipid profile.

Key words: subclinical hypothyroidism, arterial hypertension, endothelial function, left ventricular hypertrophy, lipid profile

For citation: Nikolaeva AV. Structural and functional changes of cardiovascular system in primary hypothyroidism co-existent with hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(4):403–408. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-403-408.

Актуальность

В настоящее время обсуждается значение различных факторов при прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний и накапливаются соответствующие данные [1]. Большая роль отводится влиянию дефицита гормонов щитовидной железы на состояние сердечно-сосудистой системы. В последние годы особое внимание привлекают вопросы клинично-функционального состояния сердечно-сосудистой системы и субклинической патологии щитовидной железы. Доказано, что у пациентов с манифестным, а также субклиническим гипотиреозом без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии развивается артериальная гипертензия (АГ), диастолическая дисфункция сердца, нару-

шение функции эндотелия [2]. В качестве причин формирования АГ при первичном гипотиреозе рассматриваются задержка жидкости, повышение общего периферического сопротивления сосудов, а также развитие атеросклероза [3].

По мнению ряда авторов, субклинический гипотиреоз вносит негативный вклад в процессы структурно-геометрической перестройки сердца в виде формирования гипертрофии левого желудочка [4]. При этом компенсация первичного гипотиреоза приводит к нормализации функции сердечно-сосудистой системы [5]. Однако, по мнению других исследователей, компенсация первичного гипотиреоза далеко не всегда оказывает дополнительное влияние на сопутствующую АГ,

не устраняет дислипидемию и не нормализует показатели внутрисердечной гемодинамики [6]. Таким образом, характер взаимосвязи между тиреоидным статусом и состоянием сердечно-сосудистой системы нуждается в дальнейшем исследовании.

Целью настоящего исследования являлся анализ взаимосвязи между тиреоидным статусом и состоянием сердечно-сосудистой системы у пациенток с АГ в сочетании с первичным гипотиреозом (компенсированным и субклиническим).

Материалы и методы

В исследование было включено 42 женщины с первичным гипотиреозом и сопутствующей АГ в возрасте от 50 до 75 лет, в состоянии физиологической или хирургической менопаузы. Критериями включения были согласие на участие в исследовании и наличие первичного гипотиреоза в сочетании с АГ. Критериями исключения из участия в исследовании было наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, системных заболеваний, сахарного диабета, инфарктов и инсультов в анамнезе.

Среди пациенток были выделены 2 исследуемые группы в зависимости от уровня тиреотропного гормона (ТТГ) крови (табл. 1). В первую группу вошли 24 женщины с субклиническим гипотиреозом — ТТГ крови 11,13 мЕд/л (5,13; 12,1) — и сопутствующей АГ в возрасте от 50 до 75 лет, со средней длительностью гипотиреоза 6,9 (0,7;

13) года. Пациентки не получали заместительной терапии левотироксином или получали недостаточную его дозу. У 11 (45,8%) больных причиной гипотиреоза явился аутоиммунный тиреоидит, у 9 (37,5%) пациенток — послеоперационный гипотиреоз. Среди этих женщин у 6 (25%) была диагностирована ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия I–II функционального класса. Систематическую антигипертензивную терапию не получали 9 (37,5%) больных, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) принимали 4 (16,6%) пациентки, бета-блокаторы — 2 (8%), антагонисты кальция (АК) — 1 (4%) больная. Кроме того, 8 (33,3%) пациенток получали комбинированную антигипертензивную терапию (различные комбинации). Гиполипидемическая терапия статинами не была назначена ни одной женщине. Все обследованные отрицали курение.

Во вторую группу вошли 18 женщин с компенсированным первичным гипотиреозом и АГ в возрасте от 51 до 75 лет, средняя длительность гипотиреоза составила 11,47 (4,0; 20,0) года. У 9 (50%) пациенток причиной гипотиреоза послужил аутоиммунный тиреоидит, у 8 (44,4%) больных — послеоперационный гипотиреоз, у 1 (5,5%) был диагностирован пострадиационный гипотиреоз. Среди больных второй группы у 6 (33,3%) в анамнезе был диагноз «стабильная стенокардия I–II функционального класса». Систематическую антигипертензивную терапию не получали 5 (27,7%) пациенток, иАПФ

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ

Показатель, единицы	Пациентки с субклиническим гипотиреозом и АГ (1 группа)	Пациентки с компенсированным гипотиреозом и АГ (2 группа)	P_{1-2}
ТТГ крови, мЕд/л	11,13 (5,13; 12,1)	2,55 (2,09; 3,2)	$p < 0,05$
Возраст, годы	61,58 (55,5; 66,0)	63,5 (61,0; 68,0)	$p > 0,05$
Длительность гипотиреоза, годы	6,92 (0,75; 13,0)	11,47 (4,0; 20,0)	$p < 0,05$
САД, мм рт. ст.	138,4 (130,0; 150,0)	154,0 (145,0; 171,0)	$p > 0,05$
ДАД, мм рт. ст.	83,44 (80,0; 90,0)	89,72 (84,0; 99,0)	$p > 0,05$
Не получали антигипертензивную терапию, n (%)	9 (37,4%)	5 (27,7%)	$p = 0,3$
Терапия иАПФ, n (%)	4 (16,6%)	4 (22,2%)	$p = 0,47$
Терапия бета-блокаторами, n (%)	2 (6,8%)	0 (0%)	$p = 0,32$
Терапия антагонистами кальция, n (%)	1 (4%)	0 (0%)	$p = 0,57$
Терапия диуретиками, n (%)	0 (0%)	1 (5,5%)	$p = 0,42$
Комбинированная терапия, n (%)	8 (33,3%)	6 (33,3%)	$p = 0,63$
Курение, n (%)	0	0	$p > 0,05$
Терапия статинами, n (%)	0 (0%)	2 (11,1%)	$p = 0,17$

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ТТГ — тиреотропный гормон; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

принимали 4 (22,2%) человека, блокаторы рецепторов к ангиотензину — 2 (11,1%), диуретики — 1 (5,5%) пациентка, комбинированная антигипертензивная терапия проводилась у 6 (33,3%) женщин. Гиполипидемическую терапию аторвастатином получали 2 (11,1%) пациентки. Все обследованные также отрицали курение. Все пациентки получали заместительную терапию левотироксином.

У больных обеих групп были исследованы уровни ТТГ крови, свободного Т4, антител к тиропероксидазе с использованием систем «Алкор-Био» (Санкт-Петербург, Россия). Всем больным было проведено ультразвуковое исследование щитовидной железы для уточнения причины гипотиреоза.

Всем пациенткам выполнена эхокардиография по стандартной методике в соответствии с рекомендациями Американской и Европейской ассоциации эхокардиографии (2008) с оценкой массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и расчетом индекса ММЛЖ (ИММЛЖ) [5], с измерением относительной толщины стенки левого желудочка. Для исследования сосудодвигательной функции эндотелия, которое провели у 19 больных, использовали доплеровское сканирование плечевой артерии (ПА) на аппарате «Esaote MyLab 70» (Италия) ультразвуком высокого разрешения в покое и при реактивной гиперемии после трехминутного пережатия сосудов плеча манжеткой. Нормальным при пробе с реактивной гиперемией считалось увеличение диаметра артерии на 10% и более. При проведении пробы с гипервентиляцией испытуемый выполнял интенсивные и глубокие дыхательные движения с частотой 40 в минуту до появления ощущения головокружения. Изменения диаметра артерии оценивали с помощью линейного и ангулярного датчиков 7 МГц с фазированной решеткой ультразвуковой системы. ПА лоцировали на 3–5 см выше локтевого сгиба. Нормальным показателем считалось уменьшение диаметра ПА до 20%. Потокзависимую дилатацию как характеристику эндотелийзависимого ответа рассчитывали как отношение изменения диаметра ПА в ходе пробы реактивной гиперемии к диаметру артерии в покое, выраженному в процентах к исходному диаметру.

У всех обследованных анализировали липидный спектр крови, включавший определение концентрации общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и высокой плотности, триглицеридов, а также уровень мочевого кислоты сыворотки крови.

Статистическая обработка проведена с помощью программ «MSExcels», «STATISTICA 10.0» Statsoft с использованием непараметрических критериев. Для проведения анализа различий

в двух независимых группах по количественным показателям, распределение которых отличалось от нормального, применяли критерий Манна-Уитни (U, Z). Для количественных показателей параметры описательной статистики приведены в виде медианы и квартилей — Me (Q1; Q3). Для качественных показателей использовали точный критерий Фишера. Корреляционный анализ проводили с оценкой коэффициента корреляции Спирмена. Нулевую гипотезу отклоняли при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Две обследованные группы 1 и 2 были сопоставимы по возрасту, причинам гипотиреоза, наличию ишемической болезни сердца, по лечению и стадии АГ, но отличались по уровню ТТГ крови и длительности гипотиреоза (табл. 1).

Различий по клиническим симптомам и уровню офисного систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления между группами не отмечалось: в первой группе САД составило 138,4 (130,0; 150,0) мм рт. ст., ДАД — 83,4 (80,0; 90,0) мм рт. ст., во второй группе САД — 154 (145,0; 171,0) мм рт. ст., ДАД — 89,72 (84,0; 99,0) мм рт. ст. ($p > 0,05$).

При оценке показателей эхокардиограммы различий между группами по основным показателям, таким как фракция изгнания, конечный диастолический и конечный систолический размеры левого желудочка, конечно-диастолический объем левого желудочка, ИММЛЖ, относительная толщина стенки и другие, выявлено не было (табл. 2). Среди больных 1-й группы у 21 (87,5%) пациентки отмечалась гипертрофия левого желудочка, и среднее значение ИММЛЖ превышало нормальную для женщин величину — 95 г/м² [7]. Во 2-й группе доля пациенток с гипертрофией левого желудочка составила 15 (83,3%) человек. Различия между группами не достигали статистической значимости. Диастолическая дисфункция по ригидному типу выявлена у 20 (83,3%) пациенток 1-й группы и у 16 (88,8%) пациенток 2-й группы ($p > 0,05$).

Корреляционный анализ показал прямую взаимосвязь между уровнем ТТГ крови и фракцией изгнания левого желудочка ($r = 0,320$, $p < 0,05$), что указывает на возможное влияние ТТГ на состояние систолической функции сердца у больных гипотиреозом. Других значимых корреляций между уровнем ТТГ и структурно-функциональными характеристиками сердца выявлено не было.

При изучении функции эндотелия у пациенток обеих групп развития клинически значимого вазоспазма в пробе с гипервентиляцией выявлено

Таблица 2

ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУППАХ

Показатель	1 группа (n = 24)	2 группа (n = 18)	p ₁₋₂
КДР, мл	51,4 (49,0; 55,0)	51,0 (49,0; 53,0)	нз
КСР, мл	31,08 (29,0; 33,0)	30,04 (27,0; 33,0)	нз
КДО, мл	127,17 (114,0; 149,0)	125,7 (114,0; 149,0)	нз
КСО, мл	38,65 (31,0; 44,0)	36,93 (27,0; 44,0)	нз
ФИ, %	69,52 (66,0; 72,0)	71,18 (69,0; 76,5)	нз
ОТС	0,399 (0,37; 0,43)	0,40 (0,38; 0,42)	нз
ММЛЖ, г	201,8 (176,16; 229,91)	202,4 (170,5; 222,87)	нз
ИММЛЖ, г/м	114,42 (96,73; 128,8)	110,65 (97,96; 118,5)	нз

Примечание: КДР — конечный диастолический размер; КСР — конечный систолический размер; КДО — конечно-диастолический объем; КСО — конечно-систолический объем; ФИ — фракция изгнания; ОТС — относительная толщина стенки; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; p₁₋₂ — уровень статистической значимости различий между группами; нз — различия незначимы.

не было, в 1-й группе снижение диаметра плечевой артерии составило 10,33 (4,3; 11,4)%, во 2-й группе — 13,96 (11,7; 13,8)%, различия показателей между группами были незначимы ($p > 0,05$). В обеих группах выявлялось снижение прироста диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией $< 10\%$, составившего 9,05 (3,2; 12,9)% и 7,5 (3,8; 9,6)% соответственно в первой и второй группах: у 13 из 19 (68,4%) человек в 1-й группе и у 11 из 14 (78,5%) пациенток во 2-й группе ($p > 0,05$). Как в 1-й, так и во 2-й группе обнаруживалось увеличение толщины комплекса «интима-медиа» более 0,9 см в 86,6 и 85,7% случаев соответственно: 1,07 (1,0; 1,2) и 1,15 (1,1; 1,2) мм соответственно ($p > 0,05$), что свидетельствует о развитии атеросклероза и процессов ремоделирования артерий у обследованных пациенток.

При оценке корреляций как в 1-й, так и во 2-й группах отмечено, что толщина комплекса «интима-медиа» напрямую связана с возрастом больных ($r = 0,63$, $p < 0,05$ и $0,58$, $p < 0,05$ соответственно). Таким образом, у пациенток с АГ в сочетании как с субкомпенсированным, так и с компенсирован-

ным гипотиреозом часто выявлялась дисфункция эндотелия и увеличение толщины комплекса «интима-медиа».

У обследованных лиц 1-й и 2-й групп выявлено сопоставимое ($p > 0,05$) повышение уровня общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности, при нормальном уровне холестерина липопротеинов высокой плотности (табл. 3). Статистически значимые различия по уровню мочевой кислоты между обследованными группами также не установлены: 274,3 (242,0; 318,0) и 257,4 (218,0; 300,0) ммоль/л соответственно ($p > 0,05$).

Выявлена положительная корреляция между уровнями ТТГ и общего холестерина ($r = 0,31$, $p < 0,05$) в 1-й группе обследованных лиц. Кроме того, в 1-й группе выявлена прямая взаимосвязь между уровнями ТТГ и триглицеридов крови ($r = 0,527$, $p < 0,05$).

Таким образом, в нашем исследовании показано, что субклинический гипотиреоз существенно не усугубляет структурно-функциональное ремоделирование сердца и изменения липидного профиля у больных АГ. Тем не менее в исследовании

Таблица 3

ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ В ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУППАХ

Показатель	Пациентки с субклиническим гипотиреозом и АГ (1-я группа)	Пациентки с компенсированным гипотиреозом и АГ (2-я группа)	p ₁₋₂
Общий холестерин, ммоль/л	6,3 (5,45; 7,2)	5,91 (5,4; 6,9)	нз
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	4,16 (3,46; 4,93)	4,17 (3,32; 4,85)	нз
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,63 (1,2; 1,9)	1,63 (1,38; 1,83)	нз
Триглицериды, ммоль/л	1,86 (0,97; 2,6)	1,36 (0,9; 1,9)	нз

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; p₁₋₂ — уровень статистической значимости различий между группами; нз — различия незначимы.

выявлены значимые корреляции между уровнем ТТГ и систолической функцией левого желудочка, а также между показателем ТТГ и уровнями общего холестерина и триглицеридов крови, что совпадает с данными других авторов [8].

По нашим данным, у пациенток с компенсированным гипотиреозом в сочетании с АГ часто выявляется снижение эндотелийзависимой вазодилатации (у 78,5 % пациентов), сопоставимое с таковым у пациентов с субклиническим гипотиреозом и АГ. Это согласуется с данными [6], продемонстрировавшими устойчиво сохраняющееся снижение эндотелийзависимой вазодилатации, несмотря на годичную заместительную терапию у пациентов с субклиническим гипотиреозом. Повидимому, у таких больных большое значение имеет не только назначение заместительной терапии, но и правильный подбор эффективной антигипертензивной терапии.

Полученные нами результаты не свидетельствуют в пользу необходимости снижения уровня ТТГ до низконормальных значений у женщин с первичным гипотиреозом и АГ, так как не выявлено усугубления структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы, характерных для АГ, на фоне субклинического гипотиреоза, а вероятность развития побочных явлений в виде тахикардии и остеопороза сохраняется [9].

Выводы

1. Субклинический гипотиреоз не усугубляет структурно-функциональные изменения сердца и сосудов, характерные для пациентов с АГ.

2. У пациенток с первичным субклиническим гипотиреозом и у женщин с первичным компенсированным гипотиреозом в сочетании с АГ одинаково часто выявляются дисфункция эндотелия и увеличение толщины комплекса «интима-медиа».

3. Наличие субклинического гипотиреоза у пациенток с АГ не ассоциировано со значимым ухудшением показателей липидного обмена.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов. / The author declares no conflict of interest.

Благодарности / Acknowledgement

Автор выражает благодарность профессору, доктору медицинских наук Леониду Тимофеевичу Пименову. / Author would like to thank Professor Leonid T. Pimenov

Список литературы / References

1. Somwaru LL, Rariy CM, Arnold AM, Cappola AR. The natural history of subclinical hypothyroidism in the elderly: the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(6):1962–1969.
2. Boekholdt SM, Titan SM, Wiersinga WM, Chatterjee K, Basart DC, Luben R et al. Initial thyroid status and cardiovascular risk factors: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Clin Endocrinol.* 2010;72(3):404–410.
3. Dernellis J, Panaretou M. Effects of thyroid replacement therapy on arterial blood pressure in patients with hypertension and hypothyroidism. *Am Heart J.* 2002;143(4):718–724.
4. Моргунова Т.Б., Мануйлова Ю.А., Фадеев В.В. Медико-социальные аспекты заместительной терапии гипотиреоза: факторы, влияющие на качество компенсации. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2007;3:12–24. [Morgunova TB, Manuilova YuA, Fadeev VV. Medical and social issues of hormonal therapy in hypothyroidism: factors affecting compensation. *Klinicheskaya i Eksperimentalnaya Tiroidologiya = Clinical and Experimental Thyroidology.* 2007;3:12–24. In Russian].
5. Yazici M, Gorgulu S, Sertbas Y, Erbilin E, Albayrak S, Yildiz O et al. Effects of thyroxine therapy on cardiac function in patients with subclinical hypothyroidism: index of myocardial performance in the evaluation of left ventricular function. *Int J Cardiol.* 2004;95(2–3):135–143.
6. Clausen P, Mersebach H, Nielsen B, Feldt-Rasmussen B, Feldt-Rasmussen U. Hypothyroidism is associated with signs of endothelial dysfunction despite 1-year replacement therapy with levothyroxine. *Clin. Endocrinol.* 2009;70(6):932–937.
7. Leeson P, Augustine D, Mitchell A RJ, Becher H. *Echocardiography. Oxford Specialist Handbooks in Cardiology.* Second Edition. 2012. p. 174–178.
8. Rodondi N, Bauer DC, Cappola AR, Cornuz J, Robbins J, Fried LP et al. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(14):1152–1159.
9. Turner MR, Camacho X, Fischer HD, Austin PC, Anderson GM, Rochon PA et al. Levothyroxine dose and risk of fractures in older adults: nested case-control study. *Br Med J.* 2011;342: d2238.

Информация об авторе:

Николаева Алла Витальевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины ФПК и ПП ГБОУ ВПО «ИГМА» Минздрава России.

Author information:

Alla V. Nikolaeva, MD, PhD, Professor Assistant, Department of Internal Diseases in Outpatient Setting with the Courses of Clinical Pharmacology and Preventive Medicine, Izhevsk State Medical Academy.

Субклинический гипотиреоз и риск артериальной гипертензии у больных ишемической болезнью сердца

А. Р. Волкова, О. А. Беркович,
С. В. Дора, О. Д. Дыгун

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Волкова Анна Ральфовна,
ГБОУ ВПО СПбГМУ им. И. П. Павлова
Минздрава России, ул. Л. Толстого, д. 6/8,
Санкт-Петербург, Россия, 197022.
E-mail: volkovaa@mail.ru

Статья поступила в редакцию
13.08.15 и принята к печати 14.09.15.

Резюме

Актуальность. Гормоны щитовидной железы регулируют процессы сокращения и расслабления миофибрилл гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Для гипотиреоза характерно увеличение показателей жесткости сосудистой стенки и увеличение общего периферического сосудистого сопротивления. Гипотиреоз приводит к формированию атерогенной дислипидемии, гипергомоцистеинемии, потенцирующих процессы атерогенеза у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (АГ). **Цель исследования** — изучить функциональное состояние щитовидной железы у больных ИБС с АГ для определения вклада субклинического гипотиреоза (СГ) в формирование атерогенеза и уточнения показаний к скрининговому обследованию. **Материалы и методы.** Обследовано 870 больных ИБС, поступивших для коронарографического исследования. Всем больным определяли рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), достигнутую степень АГ. До проведения коронарографического исследования производился забор крови натощак для определения показателей липидного спектра, гомотеистеина. Для определения функционального состояния щитовидной железы определяли уровень тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) методом иммуноферментного анализа реагентами 3 поколения. **Результаты.** Избыточный вес или ожирение выявлены у 70% обследованных больных ИБС. Ожирение в 2 раза чаще встречалось у женщин, чем у мужчин. В группе лиц с ожирением существенно большую долю составляли пациенты с умеренной и тяжелой АГ (32,5%), а в группе больных с нормальной массой тела — 14,3%. У 12,1% больных был выявлен СГ (ТТГ $\geq 4,0$ мМЕ/л). Была выявлена положительная связь между уровнем ТТГ и ИМТ как в группе женщин, так и в группе мужчин. Повышение уровня ТТГ было ассоциировано с атерогенной дислипидемией, гипергомоцистеинемией, многососудистым поражением коронарного русла. Наличие гипотиреоза увеличивало риск АГ у обследованных больных ИБС. **Выводы.** СГ способствует формированию ИБС и АГ. Определение уровня ТТГ показано всем больным с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: субклинический гипотиреоз, артериальная гипертензия, ожирение, атеросклероз, коронарография

Для цитирования: Волкова А. Р., Беркович О. А., Дора С. В., Дыгун О. Д. Субклинический гипотиреоз и риск артериальной гипертензии у больных ишемической болезнью сердца. Артериальная гипертензия. 2015;21(4):409–415. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-409-415

Subclinical hypothyroidism and hypertension risk in patients with coronary artery disease

A. R. Volkova, O. A. Berkovich,
S. V. Dora, O. D. Dygun

First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Anna R. Volkova,
First Pavlov State Medical University
of St. Petersburg, 6/8 L. Tolstoy street,
St Petersburg, 197022 Russia.
E-mail: volkovaa@mail.ru

Received 13 August 2015;
accepted 14 September 2015.

Abstract

Background. Thyroid hormones regulate vascular contractility and relaxation. Subclinical hypothyroidism (SH) can cause arterial stiffness and an increase in peripheral vessel resistance. It can lead to atherogenic dyslipidemia, hyperhomocysteinemia and potentiate atherogenesis in coronary artery disease (CAD) and hypertension (HTN). **Objective.** To study thyroid function in CAD and HTN, as well as its role in atherogenesis and to specify indications for screening. **Design and methods.** We examined 870 CAD patients, who underwent coronarography. Height, weight and body mass index (BMI) were assessed in all participants. The HTN degree was evaluated based on history data. Lipid profile and homocysteine level were assessed before coronarography. Thyroid-stimulating hormone (TSH) level was measured by reagents of 3 generation in order to evaluate thyroid function. **Results.** Seventy percent of enrolled patients were overweight or obese. Obesity rate was 2-times higher in women than in men. Obese patients more often had HTN 2–3 degree (32,5%), than patients with normal BMI (14,3%). SH was diagnosed in 12,1%. There was a positive correlation between BMI and TSH in all groups. SH was associated with atherogenic dyslipidemia, hyperhomocysteinemia, and multiple coronary lesions. SH patients had higher risk of HTN. **Conclusions.** TSH level should be assessed in all patients at cardiovascular risk.

Key words: subclinical hypothyroidism, hypertension, obesity, atherosclerosis, coronarography

For citation: Volkova AR, Berkovich OA, Dora SV, Dygun OD. Subclinical hypothyroidism and hypertension risk in patients with coronary artery disease. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2015;21(4):409–415. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-409-415

Введение

Гормоны щитовидной железы регулируют все обменные процессы в организме, особенно процессы роста, созревания и дифференцировки тканей. Рецепторы к тиреоидным гормонам имеют все ядерные клетки, на мембране которых находятся специальные транспортные белки для свободного трийодтиронина и тироксина. Известно, что тиреоидными гормонами регулируется экспрессия многих генов, в том числе генов Ca^{++} -АТФазы саркоплазматического ретикулума, β -адренергических рецепторов, аденилатциклазы, $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ -АТФазы вольтажзависимых калиевых каналов [1, 2]. Таким образом, процессы систолического сокращения

и диастолического расслабления миокарда регулируются тиреоидными гормонами и напрямую зависят от функционального состояния щитовидной железы. Такие же процессы происходят и в гладкомышечных клетках периферических сосудов: под действием периферической дейодиназы II типа происходит конверсия Т4 в Т3 в тканях, и Т3, в свою очередь, регулирует обратный захват Ca^{++} саркоплазматическим ретикулом в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, опосредуя тем самым процессы расслабления миофибрилл, снижая мышечный тонус сосудистой стенки [3]. При тиреотоксикозе повышается сердечный выброс, частота сердечных сокращений, снижается общее периферическое сосудистое

сопротивление, развивается периферическая вазодилатация и, соответственно, увеличивается венозный возврат к сердцу и повышается давление в легочной артерии. Для гипотиреоза, напротив, характерна брадикардия, снижение сердечного выброса, диастолическая дисфункция по классическому типу, повышение общего периферического сосудистого сопротивления и, соответственно, диастолического артериального давления (ДАД) [4–6]. В последних исследованиях [7] было показано, что у пациентов с гипертонической болезнью и гипотиреозом в сравнении со здоровыми лицами наблюдается увеличение показателей жесткости артериальной системы и общего периферического сосудистого сопротивления.

Важным аспектом действия тиреоидных гормонов является регуляция синтеза и активности NO-синтазы в клетках эндотелия, которая опосредует выработку важнейшего медиатора вазодилатации — оксида азота (NO). Даже минимальная тиреоидная недостаточность, так называемый субклинический гипотиреоз (СГ), приводит к уменьшению выработки оксида азота и эндотелиальной дисфункции, что, безусловно, может способствовать развитию и прогрессированию атеросклероза и артериальной гипертензии (АГ) [8].

В исследованиях последних лет четко показано, что СГ сопровождается накоплением атерогенных фракций липидов [9, 10], нарушением катаболизма гомоцистеина, изменением гемодинамических параметров [11]. Таким образом, даже небольшое снижение функциональной активности щитовидной железы потенцирует процессы атерогенеза, нарушение механизмов вазодилатации и тонуса сосудистой стенки, что, вероятно, способствует формированию и прогрессированию АГ [12]. Изучение функционального состояния щитовидной железы у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и АГ представляется актуальным для своевременной диагностики и лечения выявленных нарушений.

Цель исследования — изучить функциональное состояние щитовидной железы у больных ИБС и АГ для определения вклада СГ в атерогенез и уточнения показаний к скринингу.

Материалы и методы

Обследовано 870 больных ИБС — 193 женщины и 677 мужчин. Исследование проводилось на базе отделения кардиохирургии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. От каждого пациента было получено согласие на участие в данном исследовании. Были включены больные обоего пола от 18 до 80 лет, поступившие в кардио-

хирургическое отделение с диагнозом направления ИБС для проведения коронарографического исследования. Критериями исключения были: состояние после резекции щитовидной железы; нарушение функции щитовидной железы в анамнезе; тиреостатическая терапия или заместительная терапия тиреоидными гормонами; лечение амиодароном, препаратами лития или глюкокортикоидами; облучение шеи или радиоiodотерапия в анамнезе.

Определяли вес и рост пациентов с последующим вычислением индекса массы тела (ИМТ) по формуле $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{вес (кг)}/\text{рост}^2 \text{ (м}^2\text{)}$, утвержденной Всемирной организацией здравоохранения (индекс Кетле). При этом за нормальную массу тела принимали ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м², ИМТ от 25,0 до 29,9 кг/м² расценивали как избыточную массу тела, а за ожирение принимали ИМТ, равный 30 кг/м² и более.

Гипертоническую болезнь диагностировали при уровне артериального давления (АД) 140/90 мм рт. ст. и выше. В соответствии с Рекомендациями по лечению артериальной гипертензии (ESH/ESC 2013) [13], систолическое АД (САД) 140–159 мм рт. ст. и/или ДАД 90–99 мм рт. ст. расценивали как АГ 1 степени, САД 160–179 мм рт. ст. и/или ДАД 100–109 мм рт. ст. трактовалось как АГ 2 степени, САД $\geq$ 180 мм рт. ст. и/или ДАД $\geq$ 110 мм рт. ст. — как АГ 3 степени.

При сборе анамнеза большое внимание уделяли характеру проводимой терапии. Все больные ИБС с АГ получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторы, дезагреганты. Среди обследованных только 14,7% больных принимали статины постоянно (более 6 месяцев), а 38,8% — эпизодически; 30% никогда не принимали статины, и еще 16,5% больных не смогли четко ответить на вопрос об их приеме.

До проведения коронарографического исследования производился забор крови натощак для определения показателей липидного спектра, гомоцистеина, тиреотропного гормона (ТТГ) гипофиза. Уровень ТТГ гипофиза определяли методом иммуноферментного анализа реагентами 3-го поколения с помощью анализатора AxSYM. За нормальное значение принимали уровень ТТГ 0,5–4,0 мМЕ/л. У пациентов с повышением уровня ТТГ определяли свободный тироксин (Т4). Показатели липидограммы определяли ферментативным методом на автоматическом биохимическом анализаторе. Сопоставление уровня ТТГ с показателями липидограммы было выполнено в группе больных, которые не получали статины. Уровень гомоцистеина плазмы определяли с помощью иммуноферментного анализатора «AxSYM».

Всем больным проводилось коронарографическое исследование по стандартной методике. За тяжелое поражение коронарного русла принимали трехсосудистое поражение коронарных артерий и стеноз ствола левой коронарной артерии.

Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывались с использованием программной системы «STATISTICA for Windows» (версия 9). Анализ частотных характеристик качественных показателей проводился с помощью непараметрических методов критерия χ^2 , критерия χ^2 с поправкой Йетса (для малых групп) и критерия Фишера. Для описания относительного риска развития заболевания рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95-процентный доверительный интервал (95% ДИ).

Результаты

Средний возраст больных составил $56,65 \pm 0,29$ года. По возрасту различий между мужчинами и женщинами не было ($56,65 \pm 0,34$ и $57,02 \pm 0,58$ года соответственно, $p > 0,05$).

Показатель ИМТ обследованных больных варьировал от 18,5 до 40 кг/м² и в среднем составил $27,11 \pm 0,09$ кг/м², при этом ИМТ у женщин был выше, чем у мужчин ($28,5 \pm 0,31$ и $27,01 \pm 0,17$ кг/м² соответственно, $p < 0,05$).

В зависимости от показателя ИМТ все больные были разделены на три подгруппы: подгруппа I — больные ИБС с нормальной массой тела; II — лица с избыточным весом; III — пациенты с ожирением (табл. 1).

Как видно из представленных данных, ожирение или избыточный вес диагностированы более чем

у 70% больных ИБС. При этом частота выявления избыточного веса не зависела от пола обследованных, а ожирение встречалось у женщин в два раза чаще, чем у мужчин ($\chi^2 = 23,10$, $p < 0,05$). Следует отметить, что у большинства обследованных больных ИБС с избыточным весом и ожирением выявлено туловищное распределение жира. Окружность талии варьировала от 72 до 144 см и в среднем составила $97,25 \pm 0,49$ см. Была выявлена положительная связь между окружностью талии и ИМТ ($r = 0,92$, $p < 0,05$).

При сборе анамнеза особое внимание уделяли наличию АГ у больных ИБС. Следует отметить, что лица с гипертонической болезнью получали адекватную антигипертензивную терапию и, как правило, имели нормальный или близкий к нормальному уровень АД, так как поступали для коронарографического исследования и решения вопроса о хирургической реваскуляризации миокарда. Уровень САД варьировал от 110 до 150 мм рт. ст. и в среднем составил $129,95 \pm 0,29$ мм рт. ст. Уровень ДАД варьировал от 70 до 100 мм рт. ст. и в среднем составил $82,45 \pm 0,19$ мм рт. ст. Для дальнейшего анализа достигнутую степень АГ определяли на основании данных анамнеза: у 28,4% больных в прошлом указаний на АГ не было, у 47,5% больных диагностирована АГ 1 степени (АД 140–159 мм рт. ст.) и у 24,1% больных — АГ 2 и 3 степени. Среди мужчин и женщин данные о наличии АГ несколько различались. В группе женщин с ИБС несколько чаще встречалась достигнутая 2–3 степень АГ, в то время как в группе мужчин большую долю составили больные АГ 1 степени (табл. 2).

Таблица 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА И ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА

Группы обследованных	ИМТ (кг/м ²)	Процент больных (%)
I. Нормальный вес (n = 241)		
Все обследованные	$23,05 \pm 0,80$	27,7%
Мужчины (n = 204)	$23,06 \pm 0,09$	30,1%
Женщины (n = 37)	$23,02 \pm 0,08$	18,6%
II. Избыточный вес (n = 422)		
Все	$26,94 \pm 0,07$	48,5%
Мужчины (n = 337)	$26,89 \pm 0,07$	49,8%
Женщины (n = 85)	$27,12 \pm 0,14$	42,7%
III. Ожирение (n = 207)		
Все	$32,23 \pm 0,17$	23,8%
Мужчины (n = 136)	$32,12 \pm 0,19$	20,1%
Женщины (n = 71)	$32,43 \pm 0,30$	38,7%

Примечание: ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 2

**ДОСТИГНУТАЯ СТЕПЕНЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
У ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА
(РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ. ESH/ESC 2013)**

Группа больных	Нет АГ	АГ 1 степени	АГ 2 и 3 степени
Женщины (n = 193)	24,9 %	42,0 %	33,1 %*
Мужчины (n = 677)	29,9 %	49,3 %	20,8 %

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; * — значимость различий по частоте артериальной гипертензии между мужчинами и женщинами ($\chi^2 = 10,86$, $p < 0,05$).

Таблица 3

**АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА**

Группы обследованных	Классификация АГ (ESH/ESC 2013)		
	Нет АГ	АГ 1 степени	АГ 2 и 3 степени
Нормальный вес (% больных)	39,9 %	45,8 %	14,3 %
Ожирение (% больных)	20,4 %*	46,8 %	32,8 %**

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; * — значимость различий по доле лиц без артериальной гипертензии между больными с нормальным весом и ожирением ($\chi^2 = 15,09$, $p < 0,05$); ** — значимость различий по степени артериальной гипертензии между больными с нормальным весом и ожирением ($\chi^2 = 13,29$, $p < 0,05$).

Отдельно анализировали клинические и анамнестические данные в группе больных с нормальной массой тела и с ожирением. По возрасту обе группы были сопоставимы: средний возраст составил $56,7 \pm 0,7$ года в группе больных с нормальной массой тела и $55,3 \pm 0,6$ года в группе больных с ожирением ($p > 0,05$). В группе больных с ожирением было больше пациентов с умеренной и тяжелой АГ (32,8 % больных), в то время как в группе больных с нормальной массой тела только у 14,3 % диагностирована умеренная и тяжелая АГ. В группе больных с нормальной массой тела у 39,9 % АГ не было. Значимых отличий между пациентами с избыточным весом и больными с нормальным весом и ожирением не выявлено (табл. 3). У пациентов с ожирением чаще выявлялась АГ и более тяжелый характер течения заболевания. Если среди больных ожирением АГ встречалась в два раза реже, то частота АГ 2–3 степени была в 3 раза выше, чем среди лиц с нормальной массой тела.

В обследованной группе больных ИБС уровень ТТГ крови варьировал от 0,01 до 30,0 мМЕ/л и в среднем составил $2,46 \pm 0,08$ мМЕ/л. Нарушение функции щитовидной железы было выявлено у 17,2 % обследованных больных ИБС. У 44 пациентов (5,1 %) был выявлен низкий уровень ТТГ ($< 0,5$ мМЕ/л), средний уровень ТТГ в этой группе больных был $0,29 \pm 0,03$ мМЕ/л. У 105 больных (12,1 %) выявлен повышенный уровень ТТГ ($\geq 4,0$ мМЕ/л), что соот-

ветствовало СГ. Среднее значение ТТГ было $6,60 \pm 0,38$ мМЕ/л. У двух пациентов уровень свободного Т4 был ниже нормы, и эти больные были исключены из дальнейших расчетов.

Был проведен анализ гендерных различий. Среди больных ИБС гипотиреоз был выявлен у 8,8 % мужчин и у 23,5 % женщин. Была выявлена положительная связь между уровнем ТТГ и ИМТ больных как в группе женщин, так и в группе мужчин ($r = 0,12$, $p < 0,05$).

Уровень ТТГ в сыворотке крови у больных ИБС с нормальным уровнем АД составил $2,37 \pm 0,16$ мМЕ/л и существенно не отличался от показателей пациентов с АГ 1 степени ($2,42 \pm 0,16$ мМЕ/л). У больных АГ 2–3 степени уровень ТТГ составил $3,58 \pm 0,18$ мМЕ/л, что существенно превышало показатели больных без АГ ($p < 0,05$) и лиц с АГ 1 степени ($p < 0,05$). Наличие гипотиреоза (ТТГ $\geq 4,0$ мМЕ/л) было ассоциировано с увеличением риска АГ у обследованных больных ИБС (ОШ = 1,96, ДИ = 1,07–3,59, $p < 0,05$).

Также выявлена взаимосвязь повышения уровня ТТГ с атерогенной дислипидемией ($p < 0,05$). Так, в группе лиц с СГ уровни общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов были существенно выше (табл. 4).

Концентрация гомоцистеина плазмы у пациентов с СГ была выше и составила $21,8 \pm 2,6$ ммоль/л, а в группе больных с нормальной функцией щи-

**ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ
У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА
С НОРМАЛЬНОЙ И НИЗКОЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Показатель	Группа 1 n = 147	Группа 2 n = 36	p
ОХС, ммоль/л	5,63 ± 0,11	7,01 ± 0,17	< 0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,09 ± 0,10	3,70 ± 0,19	< 0,05
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,29 ± 0,09	1,03 ± 0,08	нз
ТГ, ммоль/л	1,85 ± 0,10	2,12 ± 0,19	< 0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,24 ± 0,03	1,22 ± 0,05	нз
ТТГ (мМЕ/л)	1,55 ± 0,04	6,66 ± 0,69	< 0,05

Примечание: Группа 1 — пациенты с ишемической болезнью сердца, не получающие статины, с нормальной функцией щитовидной железы; Группа 2 — пациенты с ишемической болезнью сердца, не получающие статины, с субклиническим гипотиреозом; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности; ТГ — триглицериды; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТТГ — тиреотропный гормон; нз — нет значимых различий.

щитовидной железы уровень гомоцистеина плазмы был $15,9 \pm 0,8$ ммоль/л ($p < 0,05$). Корреляционный анализ подтвердил выявленные закономерности ($r = 0,54$, $p < 0,05$), то есть у больных ИБС по мере повышения уровня ТТГ увеличивалась концентрация гомоцистеина плазмы.

У больных ИБС с СГ чаще выявляли тяжелое поражение сосудов коронарного русла. Оказалось, что у лиц с СГ многососудистое поражение коронарных артерий было диагностировано в 57,4% случаев, в то время как у больных с нормальной функцией щитовидной железы многососудистое — в 38,1% случаев ($p < 0,05$).

Таким образом, наличие АГ у обследованных больных ИБС было ассоциировано с избыточным весом и ожирением. Снижение функциональной активности щитовидной железы, вероятно, способствовало формированию АГ у обследованных больных ИБС, и наличие СГ было ассоциировано с увеличением риска АГ (ОШ 1,96; 95%ДИ 1,07–3,59, $p < 0,05$).

Обсуждение

В нашем исследовании показано, что СГ ассоциирован с атерогенной дислипидемией, гипергомоцистеинемией, тяжелым поражением сосудистого русла при коронарографическом исследовании, а также с увеличением риска АГ у больных ИБС.

В последние годы существенные изменения претерпели представления о диагностике гипотиреоза. Клинические симптомы гипотиреоза, особенно у пожилых больных, неспецифичны и, согласно последним рекомендациям [14], шкала клинической симптоматики не должна учитываться при обследовании пациентов. В то же время распространенность СГ среди населения достаточно высока и может достигать 20% у лиц старшего

возраста [15]. Вопросы скринингового определения уровня ТТГ у различных когорт больных в настоящее время недостаточно проработаны. Необходимо обозначить те группы больных, у которых выявление дисфункции щитовидной железы наиболее вероятно и сопряжено с определенными рисками. Согласно исследованиям, проведенным на базе ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, определение уровня ТТГ представляется целесообразным у всех больных с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

Выводы

1. АГ у обследованных больных ИБС была ассоциирована с избыточным весом и ожирением. У пациентов с СГ чаще выявляли более тяжелую степень АГ, чем у больных с нормальной функцией щитовидной железы.

2. СГ был выявлен у 12,1% больных ИБС, при этом он значительно чаще выявлялся у женщин с ИБС, чем у мужчин.

3. Снижение функциональной активности щитовидной железы сопровождалось атерогенной дислипидемией, гипергомоцистеинемией.

4. Наличие СГ у больных ИБС было ассоциировано с тяжелым поражением сосудов коронарного русла.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Yen PM, Brent GA. Genomic and nongenomic actions of thyroid hormones. In: Braverman LE, Cooper DS, editors. Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins & Wolters Kluwer; 2013. p.127–137.

2. Dillmann WH. Cellular action of thyroid hormone in the heart. *Thyroid*. 2002;12(6):447–452.

3. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 2001;344(7):501–509.

4. Biondi B, Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrin*. 2004;24(1):1–13.

5. Cai Y, Ren Y, Shi J. Blood pressure levels in patients with subclinical thyroid dysfunction: a meta-analysis of cross-sectional data. *Hypertens Res*. 2011;34(10):1098–1105. doi: 10.1038/hr.2011.91

6. Параева Ф. П., Селиванова Г. Б., Джанашия П. Х. Артериальная гипертензия и гипотиреоз в фазе медикаментозной субкомпенсации. *Российский кардиологический журнал*. 2006;6(62):95–100. [Pagaeva FP, Selivanova GB, Dzhanashiya PKh. Arterial hypertension and hypothyroidism in the phase of medication subcompensation. *Russian Journal of Cardiology*. 2006;6(62):95–100. In Russian].

7. Tian L, Gao C, Liu J, Zhang X. Increased carotid arterial stiffness in subclinical hypothyroidism. *Eur J Intern Med*. 2010;21(6):560–563. doi: 10.1016/j.ejim.2010.08.005

8. Cikim AS, Oflaz H, Ozbey N, Cikim K, Umman S, Meric M et al. Evaluation of endothelial function in subclinical hypothyroidism and subclinical hyperthyroidism. *Thyroid*. 2004;14(8):605–609.

9. Duntas LH, Brenta G. The effect of thyroid disorders on lipid levels and metabolism. *Med Clin North Am*. 2012;96(2):269–281. doi: 10.1016/j.mcna.2012.01.012

10. Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2438–2444.

11. Sengül E, Cetinarslan B, Tarkun I, Cantürk Z, Türemen E. Homocysteine concentrations in subclinical hypothyroidism. *Endocr Res*. 2004;30(3):351–359.

12. Cooper DS. Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2001;345(4):260–265.

13. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013. *Российский кардиологический журнал*. 2014;1(105):7–94. [2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;1(105):7–94. In Russian].

14. Фадеев В. В. По материалам клинических рекомендаций Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американской тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению гипотиреоза у взрослых. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2012;8(3):1–8. [Fadeev VV. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: co-sponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Klinicheskaya i Eksperimentalnaya Tireidologiya = Clinical and Experimental Thyroidology*. 2012;8(3):1–8. In Russian].

15. Фадеев В. В. Клинические аспекты заболеваний щитовидной железы у лиц пожилого возраста. *Thyroid International*. 2007;3:1–16. [Fadeev VV. Clinical aspects of thyroid diseases in the elderly. *Thyroid International*. 2007;3:1–16. In Russian].

Информация об авторах:

Волкова Анна Ральфовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии имени Г. Ф. Ланга ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Беркович Ольга Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии имени Г. Ф. Ланга ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Дора Светлана Владимировна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии имени Г. Ф. Ланга ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Дыгун Ольга Дмитриевна — клинический ординатор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии имени Г. Ф. Ланга ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.

Author information:

Anna R. Volkova, MD, PhD, Associate Professor, IDepartment of Therapy № 1 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics n.a. G.F. Lang, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Olga A. Berkovich, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy № 1 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics n.a. G.F. Lang, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Svetlana V. Dora, MD, PhD, Assistant, IDepartment of Therapy № 1 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics n.a. G.F. Lang, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Olga D. Dygun, MD, Resident, Department of Therapy № 1 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics n.a. G.F. Lang, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg.

Показатели артериального давления и распространенность артериальной гипертензии у больных акромегалией с обструктивным апноэ во время сна

У. А. Цой, Л. С. Коростовцева, Ю. В. Свиряев,
А. П. Семёнов, Д. А. Ваулина, С. О. Кравченко,
А. О. Конради, Е. Н. Гринёва

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Северо-Западный федеральный медицинский
исследовательский центр имени В. А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Цой Ульяна Александровна,
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, пр. Пархоменко, д. 15,
Санкт-Петербург, Россия, 197156.
Тел.: +7(812)702-51-22.
E-mail: utsoi@mail.ru

Статья поступила в редакцию
15.08.15 и принята к печати 20.09.15.

Резюме

Артериальная гипертензия (АГ) является независимым фактором, увеличивающим риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у больных акромегалией. Наиболее типичными дыхательными нарушениями при акромегалии являются обструктивные нарушения дыхания во сне (НДС). Существует мнение, что обструктивное апноэ во время сна (ОАС) вносит вклад в формирование АГ при акромегалии. **Цель** исследования — оценить показатели артериального давления (АД) и распространенность АГ у больных акромегалией без предшествующего лечения в зависимости от наличия ОАС средне-тяжелой степени. **Материалы и методы.** В исследование было включено 48 больных акромегалией (11 мужчин, 37 женщин, медиана возраста 53,5 (27–76) лет), ранее не получавших лечения основного заболевания. Всем пациентам выполнили оценку офисного АД, полисомнографическое исследование, суточное мониторирование АД (СМАД). **Результаты.** Из 48 пациентов НДС были обнаружены у 36 (75 %). Во всех случаях было выявлено ОАС. В тринадцати (36 %) случаях диагностировано ОАС легкой степени тяжести, в 11 (31 %) — средней и в двенадцати (33 %) — тяжелой степени. Сравнивали показатели пациентов с ОАС средне-тяжелой степени (далее пациенты с ОАС) и без НДС. Офисное диастолическое АД было выше у пациентов с ОАС ($p < 0,03$). По данным СМАД показатели среднесуточного, дневного и ночного АД были значительно выше у больных акромегалией с ОАС. Количество пациентов с повышенными показателями офисного ($\chi^2 = 3,85$, $p < 0,05$), среднесуточного ($\chi^2 = 4,8$, $p = 0,03$) и ночного АД ($\chi^2 = 5,23$, $p < 0,03$) по данным СМАД было существенно выше среди лиц с ОАС. Доли пациентов с повышением АД только в дневное время были сопоставимы в обеих группах ($\chi^2 = 3,55$, $p = 0,06$). **Выводы.** Уровень АД и выявляемость АГ по результатам офисного измерения и по данным СМАД оказались выше в группе пациентов с ОАС средне-тяжелой степени по сравнению с группой без ОАС. Это подтверждает наличие вклада ОАС в формирование АГ при акромегалии. С учетом полученных результатов проведение полной полисомнографии целесообразно всем пациентам с впервые диагностированной акромегалией для выявления лиц с более высоким риском развития АГ.

Ключевые слова: аденома гипофиза, акромегалия, артериальная гипертензия при акромегалии, нарушения дыхания во сне при акромегалии, апноэ во время сна при акромегалии

Для цитирования: Цой У. А., Коростовцева Л. С., Свирыев Ю. В., Семенов А. П., Ваулина Д. А., Кравченко С. О., Конради А. О., Гринёва Е. Н. Показатели артериального давления и распространенность артериальной гипертензии у больных акромегалией с обструктивным апноэ во время сна. Артериальная гипертензия. 2015;21(4):416–425. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-416-425.

Blood pressure levels and hypertension prevalence in acromegalic patients with obstructive sleep apnoe

U. A. Tsoy, L. S. Korostovtseva, Yu. V. Sviryaev,
A. P. Semenov, D. A. Vaulina, S. O. Kravchenko,
A. O. Konradi, E. N. Grineva

V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Ulyana A. Tsoy,
V.A. Almazov Federal North-West Medical
Research Centre, 15 Parkhomenko avenue,
St Petersburg, 197156 Russia.
Phone: +7(812)702–51–22.
E-mail: utsoi@mail.ru

Received 15 August 2015;
accepted 20 September 2015.

Abstract

Background. Hypertension (HTN) is an independent factor of cardiovascular morbidity in acromegalic patients. Obstructive sleep disordered breathing (SDB) is the most common respiratory impairment in acromegaly and is considered one of the mechanisms underlying the development of HTN in acromegaly. **Objective.** To assess blood pressure (BP) parameters and prevalence of HTN in naive acromegalic patients depending on the presence of moderate-to-severe SDB. **Design and methods.** Forty-eight naive acromegalic patients [11 men, 37 women, median age 53,5 (27–76) years] were recruited into the study. All subjects underwent clinical examination including office BP measurement, full polysomnography, twenty-four-hour BP monitoring (24-hour BPM). **Results.** SDB, namely obstructive sleep apnea (OSA), was found in 36 (75 %) patients. Thirteen patients (36 %) had mild, eleven (31 %) — moderate and twelve (33 %) showed severe OSA. The latter two groups (moderate-to-severe OSA, further referred as patients with OSA) were compared to patients without OSA (non-OSA). In patients with OSA office diastolic BP was significantly higher than in patients without OSA ($p < 0,03$). According to 24-hour BPM mean 24-hour, daytime and nighttime BP levels were significantly higher in patients with OSA as compared to non-OSA subjects. The rate of elevated office ($\chi^2 = 3,85$; $p < 0,05$), mean 24-hour ($\chi^2 = 4,8$; $p = 0,03$) and nighttime BP ($\chi^2 = 5,23$; $p < 0,03$) was significantly higher in OSA group, while the frequency of daytime HTN was similar in both groups. **Conclusions.** According to the office measurement and 24-hour BPM the BP parameters and HTN prevalence were higher in patients with OSA. According to our data, a polysomnography study should be recommended in patients with newly diagnosed acromegaly in order to detect ones at higher risk of HTN development.

Key words: pituitary adenoma, acromegaly, hypertension in acromegaly, sleep disordered breathing in acromegaly, sleep apnea in acromegaly

For citation: Tsoy UA, Korostovtseva LS, Sviryaev YuV, Semenov AP, Vaulina DA, Kravchenko SO, Konradi AO, Grineva EN. Blood pressure levels and hypertension prevalence in acromegalic patients with obstructive sleep apnoe. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(4):416–425. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-416-425.

Введение

Акромегалия — клиническое состояние, вызванное хронической гиперсекрецией гормона роста (ГР) [1]. Проявления акромегалии, включающие соматический рост и метаболические нарушения, хорошо известны так же, как и осложнения, развивающиеся вследствие длительного воздействия избытка ГР, а именно сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, дыхательные расстройства и артропатия [2]. В ряде клинических исследований было продемонстрировано, что акромегалия ассоциирована с увеличением заболеваемости и смертности [3, 4]. Анализ детерминант смертности указывает на то, что в 60 % случаев причиной смерти больных акромегалией является кардиоваскулярная патология, в 25 % случаев патология дыхательной системы, в 15 % — онкологические заболевания [3, 4]. Артериальная гипертензия (АГ) — частое сердечно-сосудистое осложнение акромегалии, которое отрицательно влияет на выживаемость при этом заболевании [3]. Было показано, что АГ является негативным независимым фактором, увеличивающим риск смерти от кардио- и цереброваскулярных болезней при акромегалии [5, 6]. Распространенность АГ у больных акромегалией по данным различных исследователей составляет от 18 до 60 % [3, 7, 8], в среднем — 35 % [9]. Такую разницу в распространенности объясняют отличиями в критериях диагностики АГ, различиями в методах оценки артериального давления (АД) (традиционный при помощи сфингоманометра или суточное мониторирование АД, или СМАД) [1]. Считают, что у 20–25 % пациентов с мягкой АГ имеет место изолированная офисная АГ или АГ «белого халата», у них регистрируют нормальное АД при самоконтроле и по данным СМАД [10]. Патогенез АГ при акромегалии до сих пор до конца не выяснен [11]. К предполагаемым патогенетическим механизмам АГ при акромегалии относят: увеличение реабсорбции натрия в почках под влиянием избытка ГР, что приводит к возрастанию объема циркулирующей плазмы крови [12]; блокаду инсулиноподобным фактором роста-1 (ИФР-1) натрийуреза, обусловленного предсердным натрийуретическим фактором, и задержку жидкости вследствие этого [13]; возрастание сосудистого сопротивления за счет стимуляции роста гладкомышечных клеток из-за хронического избытка ГР и ИФР-1 [14]; модификацию циркадной активности симпатической нервной системы под влиянием ГР [15]; гиперинсулинемию вследствие инсулинорезистентности, развивающейся у ряда больных акромегалией из-за гиперпродукции ГР [16]. Известно, что

в общей популяции обструктивные нарушения дыхания во сне (НДС) ассоциированы с АГ [17]. По данным обследования общей популяции, для обструктивных НДС именно средней и тяжелой степени была продемонстрирована независимая ассоциация между НДС и АГ [18]. Также получены данные о том, что обструктивное апноэ во время сна (ОАС) вследствие прессорного эффекта может участвовать в механизмах, лежащих в основе отсутствия падения АД в ночное время [19].

НДС относят к наиболее типичным дыхательным нарушениям при акромегалии [20]. Распространенность НДС среди больных акромегалией по данным разных авторов составляет 27–80 % [21–25], что значительно выше по сравнению с общей популяцией (3–7 % среди мужчин и 2–5 % среди женщин) [26]. При этом чаще встречается ОАС [21–25]. Существует мнение, что обструктивные НДС вносят вклад в формирование АГ при акромегалии [27, 28]. Однако данные, полученные при анализе распространенности АГ у больных акромегалией с различными НДС, противоречивы. Так, согласно результатам одних авторов, распространенность АГ была значимо выше в группе пациентов с синдромом апноэ во время сна (САС) [22], а у пациентов с АГ индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ) был выше, чем у пациентов без АГ [23]. В других исследованиях у больных акромегалией с наличием САС и без него различий по офисному систолическому и диастолическому АД не было [24], а наличие АГ не коррелировало с ИАГ [21]. В большинстве исследований при изучении распространенности АГ у больных акромегалией с НДС оценивали показатели офисного АД [21–24], а изучаемые популяции включали как пациентов, не получавших лечения основного заболевания [24], так и пролеченных на момент обследования [21–23].

Однако известно, что лечение основного заболевания может оказывать влияние на течение АГ у больных акромегалией [11], а АГ, выявленная при офисном измерении, может быть АГ «белого халата» [10]. В связи с этим для уточнения роли ОАС в развитии АГ при акромегалии мы сравнили показатели офисного АД, результаты СМАД и распространенность АГ у больных акромегалией, не получавших лечения основного заболевания, без ОАС и с ОАС средне-тяжелой степени.

Материалы и методы

Пациенты

В исследование было включено 48 больных акромегалией: 11 мужчин, 37 женщин, медиана возраста которых составила 53,5 (27–76) года, а медиана индекса массы тела (ИМТ) — 29 (19,9–44,3) кг/м².

Все они были обследованы в эндокринологических отделениях ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в период с 2010 по 2014 годы. В исследование включали пациентов в возрасте 18 лет и старше с активной акромегалией без предшествующего лечения. Диагноз акромегалии был установлен на основании наличия клиники заболевания, отсутствия подавления ГР ниже 1 нг/мл после приема раствора 75 г глюкозы в оральном глюкозотолерантном тесте и уровня ИФР-1 выше верхней границы нормы для данного возраста. Медиана длительности заболевания составила 4 (1–30) года. Началом заболевания считали время появления первых симптомов заболевания, в первую очередь акромегалоидных изменений внешности. Для его определения использовали опрос пациентов и анализ фотографий при их наличии. Медиана ГР при включении в исследование составила 12,3 (2,2–166,6) нг/мл, медиана ИФР-1–534,7 (239,2–1561) мкг/л. Все пациенты были обследованы с целью оценки нарушений функции гипофиза, обусловленных воздействием аденомы, продуцирующей ГР. Вторичный гипотиреоз был выявлен у 6 пациентов, вторичная надпочечниковая недостаточность — у 7; на момент включения в исследование во всех этих случаях была подобрана адекватная заместительная терапия.

Проведение исследования было одобрено на заседании Локального этического комитета ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Все пациенты подписывали информированное согласие перед включением в исследование.

Оцениваемые клинические параметры

В исследовании оценивались возраст, пол, длительность заболевания (время от появления первых симптомов акромегалии до момента обследования), ИМТ, количество принимаемых антигипертензивных препаратов при поступлении в клинику, офисное АД (определяли как уровень АД в день поступления в клинику), количество принимаемых антигипертензивных препаратов при выписке из отделения. Измерение офисного АД аускультативным сфигмоманометром и назначение антигипертензивной терапии проводили согласно Рекомендациям по диагностике и лечению АГ Европейского общества по гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) [17]. АГ диагностировали при наличии повышения систолического и/или диастолического АД, при этом использовали критерии офисной АГ, рекомендованные Европейским обществом по гипертензии (ESH) и Европейским обществом кардиологов (ESC) [17]. Часть пациентов на момент регистрации офисного АД получали

адекватную антигипертензивную терапию. В этих случаях их включали в группу пациентов с АГ, а для оценки использовали анамнестические значения АД до назначения антигипертензивной терапии.

Гормональное обследование

Гормон роста

ГР определяли в сыворотке крови с применением электрохемилюминесцентного иммунотеста «ECLIA» для диагностики *in vitro* (Roche, Diagnostics GmbH, Mannheim, Германия), предназначенного для количественного определения ГР человека (формы с молекулярной массой от 20 до 22 кДа) в сыворотке и плазме крови человека. Использовался иммунохимический анализатор Elecsys. Чувствительность метода составила 0,03 нг/мл (диапазон нормы для женщин 0,03–9,88 нг/мл, для мужчин — 0,03–2,47 нг/мл).

Инсулиноподобный фактор роста-1

ИФР-1 измеряли в сыворотке крови с применением иммуноферментного теста «ELISA» для диагностики *in vitro* (Immunodiagnostic Systems Ltd), предназначенного для количественного определения ИФР-1 в сыворотке и плазме крови. Чувствительность метода — 3,1 мкг/л. Диапазон нормы для ИФР-1 (мкг/л) в зависимости от возраста: 146–415 (для лиц старше 15–20 лет), 89–276 (> 20–30 лет), 22–197 (> 30–40 лет), 49–147 (> 40–50 лет), 35–210 (> 50–60 лет), 30–196 (> 60–70 лет), 56–191 (> 70 лет).

Полисомнография

Полисомнографическое исследование проводилось с помощью системы «Embla N7000» (Natus, США) и программного обеспечения “Remlogica” (США). В ходе исследования проводилась регистрация электроэнцефалограммы, электроокулограммы, электромиограммы, электрокардиограммы (1 отведение); ороназального потока/давления; храпа; дыхательных усилий мышц брюшной стенки и грудной клетки; уровня насыщения крови кислородом (SpO₂) с помощью пульсоксиметрии; положения тела и двигательной активности, а также плетизмограммы.

Анализ полисомнограмм проводили в соответствии с Рекомендациями Американской ассоциации медицины сна (2013) [29]. Эпизод нарушения дыхания расценивали как апноэ при снижении ороназального потока воздуха на $\geq 90\%$ от исходного в течение 10 секунд и более. При этом апноэ расценивали как обструктивное при сохранении экскурсий грудной клетки и/или брюшной стенки; апноэ расценивали как центральное при отсутствии

дыхательных усилий в течение всего эпизода апноэ; апноэ расценивали как смешанное при отсутствии дыхательных усилий в начале эпизода апноэ и их возобновлении во второй части эпизода. Эпизод нарушения дыхания расценивали как гипопноэ при уменьшении амплитуды ороназального потока воздуха на $\geq 30\%$ от исходного в течение 10 секунд и более, сопровождающемся снижением сатурации крови кислородом на $\geq 3\%$ по сравнению с уровнем до эпизода нарушения дыхания или микроактивацией по электроэнцефалограмме. Для оценки тяжести апноэ во сне использовали ИАГ — количество апноэ и гипопноэ в час ночного сна. Использовали общепринятые критерии: ИАГ < 5 эпизодов/час — норма, $5 \leq \text{ИАГ} < 15$ эпизодов/час — легкая степень, $15 \leq \text{ИАГ} < 30$ эпизодов/час — средняя степень, ≥ 30 эпизодов/час — тяжелая степень НДС [30]. Полисомнографию выполняли в период с 7-го по 12-й день госпитализации, длительность которой составляла 14 дней. В соответствии с поставленной целью исследования в сравнительный анализ были включены пациенты без ОАС и пациенты с ОАС средней и тяжелой степени, объединенные в одну группу.

Суточное мониторирование артериального давления

СМАД выполняли на следующие сутки после проведения полисомнографического исследования, с использованием приборов “BPLab” («Петр Телегин», Россия). Все приборы программировались таким образом, чтобы измерения в дневное время (установленное с 08:00 до 22:00) проводились с интервалом в 15 минут, а в ночное (установленное с 22:00 до 08:00) — с интервалом в 30 минут. В последующем периоды бодрствования и сна корректировались индивидуально, в соответствии с записями в дневниках пациентов. Использо-

ли манжеты соответствующего размера, которые накладывали на плечо недоминирующей руки (у правой — на левую, у левой — на правую). Результаты включались в анализ в случае, если не менее 70 % измерений были выполнены без ошибок и если длительность исследования была не менее 24 часов.

При анализе результатов СМАД оценивались средние по времени уровни АД и показатели суточного ритма. В качестве средних величин использовали среднеарифметические значения АД, определяемые по формуле: среднесуточное АД = $1/n \times (\text{АД}_1 + \text{АД}_2 + \text{АД}_3 + \dots + \text{АД}_n)$, где n — общее число измерений, АД $_n$ — значение АД при n -м измерении. Аналогичные формулы использовались для других временных интервалов.

Суточный профиль оценивался по показателю суточного индекса, рассчитанного для систолического АД и диастолического АД по формуле: $100 \times (\text{АД среднеедневное} - \text{АД средненочное}) / \text{АД среднеедневное}$. АГ диагностировали при наличии повышения систолического и/или диастолического АД. Использовали критерии АГ для суточных, дневных и ночных значений АД, рекомендованные Европейским обществом по гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) [17].

Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводили с помощью программы STATISTICA, версия 8. Данные представлены в виде «медиана (минимальное-максимальное значения)». Использовали методы непараметрической статистики. Оценку значимости различий между двумя группами проводили при помощи теста Манна-Уитни. Для сопоставления частотных характеристик показателей использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ АКРОМЕГАЛИЕЙ

Параметры	Значение параметра
Мужчины, количество пациентов	11
Женщины, количество пациентов	37
Возраст, годы	53,5 (27–76)
ИМТ, кг/м ²	29 (19,9–44,3)
Длительность заболевания, годы	4 (1–30)
Максимальный размер аденомы, см	1,6 (0,6–6,6)
ГР, нг/мл	12,3 (2,2–166,6)
ИФР-1, мкг/л	534,7 (239,2–1561)
ИАГ, эпизоды/час	13,5 (0,3–92)

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ГР — гормон роста; ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста-1; ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ.

Таблица 2

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ ВО СНЕ

Параметры	Тяжесть ОАС			
	Норма	Легкая	Средняя	Тяжелая
Количество пациентов (мужчин/женщин)	2/10	1/12	4/7	4/8
Возраст, годы	39 (27–72)	58 (32–67)	54 (44–76)	54 (34–70)
ИМТ, кг/м ²	28,3 (19,9–34)	27,4 (20,7–34,2)	29,3 (24,5–37)	33,3 (27,1–44,3)
Длительность заболевания, годы	3,5 (2–4)	4 (1–30)	6 (3–16)	6,5 (3–15)
ГР, нг/мл	26,3 (2,2–166,5)	18,4 (3,7–136)	8,9 (2,8–66,8)	9,6 (3,0–151)
ИФР-1, мкг/л	511,6 (279,9–704,6)	448,5 (239,2–667,8)	750 (337,7–1070)	655,8 (424,8–1561)
ИАГ, эпизодов/час	2 (0,3–4,4)	8,7 (5–14)	17 (15–29)	63,5 (38–92)
Офисное САД, мм рт. ст.	130 (110–170)	130 (110–165)	140 (115–180)	140 (110–170)
Офисное ДАД, мм рт. ст.	80 (70–90)	80 (70–110)	80 (70–100)	90 (80–100)
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	120,3 (114–138,7)	121 (108–156,9)	132 (113,7–160,4)	137,65 (119,5–169)
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	75 (64–87,9)	75 (64–89,5)	78,5 (74–100,2)	89,7 (74,5–97,3)
Дневное САД, мм рт. ст.	125 (118–144)	124 (110–166)	136,9 (114,5–163)	138,65 (122–173)
Дневное ДАД, мм рт. ст.	79 (72–89,5)	80 (68–96)	80,6 (76,2–105)	92 (77,6–97,3)
Ночное САД, мм рт. ст.	110 (99–136,2)	119 (99–148)	127 (109,6–158)	128 (110,5–164)
Ночное ДАД, мм рт. ст.	67 (56–82,7)	73,3 (58–83)	76 (63,9–96)	81 (64–92)

Примечание: ОАС — обструктивное апное во сне; ИМТ — индекс массы тела; ГР — гормон роста; ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста-1; ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Таблица 3

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С АКРОМЕГАЛИЕЙ С ОБСТРУКТИВНЫМ АПНОЭ ВО СНЕ СРЕДНЕ-ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ И БЕЗ НАРУШЕНИЙ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ

Параметры	Пациенты без НДС	Пациенты с ОАС средне-тяжелой степени	p (тест Манна-Уитни)
Количество пациентов	12	23	—
Возраст, годы	39 (27–72)	54 (34–76)	0,01
Пол, м/ж	2/10	8/15	0,4
ИМТ, кг/м ²	28,3 (19,9–34)	30 (24,5–44,3)	0,01
Длительность заболевания, годы	3,5 (2–4)	6 (3–16)	0,0002
ГР, нг/мл	26,3 (2,2–166,5)	8,9 (2,8–151)	0,36
ИФР-1, мкг/л	511,6 (279,9–704,6)	668,1 (337,7–1561)	0,03
ИАГ, эпизодов/час	2 (0,3–4,4)	38 (15–92)	< 0,0001

Примечание: НДС — нарушения дыхания во сне; ОАС — обструктивное апноэ во время сна; ИМТ — индекс массы тела; ГР — гормон роста; ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста-1; ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ.

Результаты

1. Клиническая характеристика больных акромегалией

Клиническая характеристика пациентов с акромегалией представлена в таблице 1.

2. Распространенность и структура нарушений дыхания во сне у больных акромегалией

Из 48 пациентов НДС были обнаружены у 36 (75 %). Во всех случаях было выявлено ОАС. В тринадцати (36 %) случаях ОАС было легкой степени тяжести, в 11 (31 %) — средней и в двенадцати (33 %) — тяжелой степени. Описательная характеристика пациентов в зависимости от тяжести ОАС представлена в таблице 2.

3. Сравнительный анализ данных клинико-инструментального обследования у больных акромегалией без нарушений дыхания во сне и с обструктивным апноэ во сне средне-тяжелой степени

Для проведения сравнительного анализа пациенты с ОАС средней и тяжелой степени были объединены в одну группу. Между группами больных без НДС и пациентов с ОАС средне-тяжелой степени выявлены значимые различия по ИМТ ($p < 0,01$), возрасту ($p = 0,01$), длительности заболевания ($p = 0,003$) и уровню ИФР-1 ($p = 0,04$). Группы не отличались по полу ($p = 0,4$), уровню ГР ($p = 0,6$) (табл. 3).

При сравнении офисного АД между группами не было выявлено отличий по уровню офисного систолического АД ($p = 0,11$). Офисное диастолическое АД было существенно выше у пациентов с ОАС средне-тяжелой степени ($p < 0,03$). По данным СМАД показатели суточного, дневного и ночного АД были значимо выше у больных акромегалией с ОАС средне-тяжелой степени (табл. 4).

4. Частота выявления артериальной гипертензии в группах пациентов без нарушения дыхания во сне и с обструктивным апноэ во время сна средне-тяжелой степени

Мы сравнили доли пациентов с показателями офисного, суточного, дневного и ночного АД, соответствующими АГ, в группах больных без ОАС и с ОАС средне-тяжелой степени (табл. 5). Количество пациентов с повышенными показателями офисного ($\chi^2 = 3,85$, $p < 0,05$), суточного ($\chi^2 = 4,8$, $p = 0,03$) и ночного АД ($\chi^2 = 5,23$, $p < 0,03$) по данным СМАД было значимо выше среди больных ОАС средне-тяжелой степени. Частота выявления повышенного АД только в дневное время была сопоставима в обеих группах ($\chi^2 = 3,55$, $p = 0,06$). Также не было различий долей пациентов с отсутствием достаточного снижения АД в ночное время (non-dipper) среди больных без НДС и с ОАС средне-тяжелой степени ($\chi^2 = 3,31$, $p = 0,07$). Количество пациентов, получавших антигипертензивные препараты до госпитализации, не различалось в обеих группах ($\chi^2 = 0,08$, $p = 0,77$) так же, как и число больных, получавших антигипертензивные препараты при выписке ($\chi^2 = 0,71$, $p = 0,4$).

Обсуждение

Целью настоящего исследования было оценить показатели АД и встречаемость АГ у больных акромегалией без предшествующего лечения в зависимости от наличия ОАС средне-тяжелой степени. Среди обследованных пациентов НДС были выявлены в 75 % случаях, нарушения носили обструктивный характер. У большинства пациентов, а именно у 64 %, НДС были средне-тяжелой

Таблица 4

ПОКАЗАТЕЛИ ОФИСНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АКРОМЕГАЛИЕЙ С ОБСТРУКТИВНЫМ АПНОЭ ВО СНЕ СРЕДНЕ-ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ И БЕЗ НАРУШЕНИЙ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ

Параметры	Пациенты без НДС	Пациенты с ОАС средне-тяжелой степени	p (тест Манна-Уитни)
Офисное САД, мм рт. ст.	130 (110–170)	140 (110–180)	0,11
Офисное ДАД, мм рт. ст.	80 (70–90)	90 (70–100)	< 0,03
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	120,3 (114–138,7)	136,5 (113,7–169)	0,02
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	75 (64–87,9)	85,2 (74–100,2)	< 0,01
Дневное САД, мм рт. ст.	125 (118–144)	138,7 (114,5–173)	< 0,04
Дневное ДАД, мм рт. ст.	79 (72–89,5)	87 (76,2–105,6)	< 0,03
Ночное САД, мм рт. ст.	110 (99–136,2)	128 (109,6–164)	< 0,01
Ночное ДАД, мм рт. ст.	67 (56–82,7)	76,2 (63,9–96)	< 0,01

Примечание: НДС — нарушение дыхания во сне; ОАС — обструктивное апноэ во время сна; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Таблица 5

ЧАСТОТЫ ВЫЯВЛЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ БЕЗ НАРУШЕНИЙ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ И С ОБСТРУКТИВНЫМ АПНОЭ ВО ВРЕМЯ СНА СРЕДНЕ-ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ

Параметры	Количество пациентов без НДС	Количество пациентов с ОАС средне-тяжелой степени	χ^2	p
Офисная АГ, есть/нет	4/8	17/6	3,85	< 0,05
Среднесуточная АГ, есть/нет	2/9	11/5	4,8	0,03
Дневная АГ, есть/нет	2/9	10/6	3,55	0,06
Ночная АГ, есть/нет	3/8	12/3	5,23	< 0,03
Суточный профиль АД non-dipper, да/нет	5/6	13/2	3,31	0,07
Количество пациентов, получавших антигипертензивные препараты до госпитализации, да/нет	4/8	8/15	0,08	0,77
Количество пациентов, получавших антигипертензивные препараты при выписке, да/нет	7/5	18/5	0,71	0,4

Примечание: НДС — нарушение дыхания во сне; ОАС — обструктивное апноэ во время сна; АГ — артериальная гипертензия.

степени. Эти данные совпадают с результатами других исследователей [21–24].

В нашей работе показатели офисного диастолического АД, показатели АД по данным СМАД и частота выявления АГ по данным офисного измерения АД и СМАД (за исключением дневной АГ) были существенно выше среди пациентов с ОАС средне-тяжелой степени по сравнению с больными без ОАС. Данные других исследователей, полученные при оценке распространенности АГ у больных акромегалией в зависимости от наличия НДС, противоречивы. Так, по данным Vannucci L. и соавторов, распространенность АГ была значительно выше у больных акромегалией с САС [22]; согласно результатам, полученным Flavia R. B. van Haute и соавторами, ИАГ был выше у пациентов с АГ [23]. Однако в работе Davi V.M. и соавторов наличие АГ не коррелировало с ОАС и ИАГ [21]. В исследуемые группы все три автора включали пациентов как с активной (после лечения или без предшествующей терапии), так и с неактивной акромегалией [21–23].

Особенностью нашей выборки было то, что в нее входили больные, не получавшие специфического лечения. Этим исключалось влияние последнего на результаты оценки АД и полисомнографии.

В исследовании Sze L. и соавторов также были включены пациенты, ранее не получавшие терапию [24]. Доли пациентов с АГ в группах с САС и без него не различались. Также эти группы не различались по показателям систолического и диастолического АД. Следует отметить, что группа пациентов с САС была малочисленной и включала всего 6 пациентов [24]. Авторы сравнивали пациентов без НДС со всеми пациентами с САС независимо от тяжести НДС. Включение в группу сравнения

пациентов с НДС легкой степени, а также пациента с центральным апноэ могло оказать влияние на полученные результаты [24].

В нашей работе группы сравнения были представлены пациентами без НДС и с обструктивными НДС средне-тяжелой степени. Мы включили в группу пациентов с ОАС только больных с нарушениями средне-тяжелой степени, так как по данным обследования общей популяции именно для обструктивных НДС средне-тяжелой степени была продемонстрирована независимая ассоциация между НДС и АГ [18].

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о наличии взаимосвязи ОАС и АГ при акромегалии. Патогенетические механизмы, приводящие к повышению АД при ОАС, многообразны. К основным острым физиологическим последствиям ОАС относят перемежающуюся гипоксию, ассоциированную с эпизодами реоксигенации, изменение внутриплеврального давления и эпизоды пробуждений. Они приводят к гиперактивации симпатической нервной системы, стимуляции системного воспаления, увеличению оксидативного стресса, формированию эндотелиальной дисфункции. В результате этих событий происходит повышение тонуса артерий и увеличение жесткости артериальной стенки и, как результат, возрастает риск системной АГ [31].

Известно, что для АГ, ассоциированной с обструктивными НДС в общей популяции, характерно отсутствие достаточного снижения АД в ночное время [32]. С учетом этого мы провели сравнение долей пациентов с отсутствием достаточного снижения АД (суточный профиль non-dipper) в группах без НДС и с ОАС средне-тяжелой степени. Оказалось, что эти группы не отличались по долям лиц с су-

точным профилем non-dipper. Это свидетельствует о вероятном наличии дополнительных механизмов, влияющих на динамику АД в ночное время при акромегалии, которые требуют уточнения.

К факторам, ограничивающим объективность результатов нашего исследования, можно отнести то, что при наличии показаний во время обследования пациенты продолжали получать антигипертензивную терапию. Вместе с тем доли пациентов, получавших антигипертензивные препараты, на момент обследования не отличались в обеих группах, а назначение терапии во всех группах осуществляли согласно общепринятым рекомендациям [17]. Это позволило считать вклад данного фактора в результаты исследования небольшим. Безусловно, для получения более объективных данных необходимо обследование пациентов на фоне отмены антигипертензивной терапии, что может стать предметом дальнейших исследований.

Заключение

Результаты нашего исследования продемонстрировали высокую распространенность ОАС среди больных акромегалией, не получавших лечение. Уровень АД и распространенность АГ по данным офисного измерения АД и по данным СМАД (за исключением дневного АД) оказались выше в группе пациентов с ОАС средне-тяжелой степени по сравнению с группой без ОАС. Это свидетельствует в пользу участия ОАС средне-тяжелой степени в патогенезе АГ при акромегалии. Таким образом, для всех пациентов с впервые выявленной акромегалией целесообразно проведение полной полисомнографии для выявления лиц с более высоким риском развития АГ. Вместе с тем наличие пациентов с АГ в группе без ОАС, а также отсутствие отличий в динамике ночного АД между больными без НДС и с ОАС подтверждают представление о многофакторном патогенезе АГ при акромегалии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Финансирование исследования / Financial disclosure

Исследование выполнено при поддержке Российского гуманитарного научного фонда, проект № 14-06-00219. / The study was supported by the Russian Humanitarian Scientific Foundation, № 14-06-00219.

Список литературы / References

1. Bondanelli M, Ambrosio MR, Uberti EC. Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly. *Pituitary*. 2001;4(4):239–249.
2. Ben-Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37(1):101–122.
3. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DG, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol*. 1994;41(1):95–102.
4. Freda PU, Wardlaw SL, Post KD. Long-term endocrinological follow-up evaluation in 115 patients who underwent transsphenoidal surgery for acromegaly. *J Neurosurg*. 1998;89(3):353–358.
5. Vitale G, Pivonello R, Auriemma RS, Guerra E, Milone F, Savastano S et al. Hypertension in acromegaly and in the normal population: prevalence and determinants. *Clin Endocrinol*. 2005;63(4):470–476.
6. Holdaway IM, Rajasoorya RC. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(2):667–674.
7. Ezzat S, Forster MJ, Berchtold P, Redelmeier DA, Boerlin V, Harris AG. Acromegaly. Clinical and biochemical features in 500 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1994;73(5):233–240.
8. Minniti G, Moroni C, Jaffrain-Rea ML, Bondanini F, Gulino A, Cassone R et al. Prevalence of hypertension in acromegalic patients: Clinical measurement versus 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Clin Endocrinol*. 1998;48(2):149–152.
9. Ohtsuka H, Komiya I, Aizawa T, Yamada T. Hypertension in acromegaly: hereditary hypertensive factor produces hypertension by enhancing IGF-1 production. *Endocr J*. 1995;42(6):781–787.
10. Pickering TG. The role of ambulatory monitoring in reducing the errors associated with blood pressure measurement. *Herz*. 1989;14(4):214–220.
11. Colao A, Terzolo M, Bondanelli M, Galderisi M, Vitale G, Reimondo G et al. GH and IGF-1 excess control contributes to blood pressure control: results of an observational, retrospective, multicentre study in 105 hypertensive acromegalic patients on hypertensive treatment. *Clin Endocrinol*. 2008;69(4):613–620.
12. Hansen TK, Moller J, Thomsen K, Frandsen E, Dall R, Jørgensen JO et al. Effects of growth hormone on renal tubular handling of sodium in healthy humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;281(6):E1326–E1332.
13. Moller J, Jørgensen JO, Marqvorsen J, Frandsen E, Christiansen JS. Insulin-like growth factor I administration induces fluid and sodium retention in healthy adults: possible involvement of rennin and atrial natriuretic factor. *Clin Endocrinol*. 2000;52(2):181–186.
14. Rizzoni D, Porteri E, Giustina A, De Ciuceis C, Sleiman I, Boari GE et al. Acromegalic patients show presence of hypertrophic remodeling of subcutaneous small resistance arteries. *Hypertension*. 2004;43(3):561–565.
15. Bondanelli M, Ambrosio MR, Franceschetti P, Margutti A, Trasforini G, Degli Uberti EC. Diurnal rhythm of plasma catecholamines in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(7):2458–2467.
16. Ikeda T, Terasawa H, Ishimura M, Ochi H, Ohtani I, Fujiyama K et al. Correlation between blood pressure and plasma insulin in acromegaly. *J Int Med*. 1993;234(1):61–63.
17. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281–1357.
18. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Leiby BE, Vela-Bueno A et al. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 2000;160(15):2289–2295.

19. Lanfranchi P, Somers VK. Obstructive sleep apnea and vascular disease. *Respir Res* 2001;2(6):315–319.
20. Grunstein RR, Ho KY, Sullivan CE. Sleep apnea in acromegaly. *Ann Intern Med*. 1991;115(7):527–532.
21. Davi VM, Carbonare DL, Giustina A, Ferrari M, Frigo A, Lo Cascio V et al. Sleep apnea syndrome is highly prevalent in acromegaly and only partially reversible after biochemical control of the disease. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(5):533–540.
22. Vannucci L, Luciani P, Gagliardi E, Paiano S, Duranti R, Forti G et al. Assessment of sleep apnea syndrome in treated acromegalic patients and correlation of its severity with clinical and laboratory parameters. *J Endocrinol Invest*. 2013;36(4):237–242.
23. Flavia RB van Haute, Taboada GF, Corrêa LL, Lima GA, Fontes R, Riello AP et al. Prevalence of sleep apnea and metabolic abnormalities in patients with acromegaly and analysis of cephalometric parameters by magnetic resonance imaging. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(4):459–465.
24. Sze L, Schmid C, Block KE, Bernays R, Brändle M. Effect of transsphenoidal surgery on sleep apnoea in acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2007;156(3):321–329.
25. Цой У. А., Сви́ряев Ю. В., Коростовцева Л. С., Семенов А. П., Ваулина Д. А., Непран В. И. и др. Клинические особенности синдрома нарушения дыхания во сне у больных акромегалией. *Тер Арх*. 2015;87(4):47–52. [Tsoy UA, Sviryaev YuV, Korostovtseva LS, Semenov AP, Vaulina DA, Nepran VI et al. Clinical features of obstructive sleep apnea syndrome in patients with acromegaly. *Ter Arkh*. 2015;87(4):47–52. In Russian].
26. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):136–143.
27. Mosca S, Paolillo S, Colao A, Bossone E, Cittadini A, Iudice FL et al. Cardiovascular involvement in patients affected by acromegaly: An appraisal. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):1712–18.
28. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev*. 2004;25(1):102–152.
29. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(5):597–619.
30. Phillips CL, O'Driscoll DM. Hypertension and obstructive sleep apnoea. *Nat Sci Sleep*. 2013;5:43–52.
31. Zhang W, Si LY. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and hypertension: Pathogenic mechanisms and possible therapeutic approaches. *Upsala J Med Sci*. 2012;117(4):370–382.
32. Baguet JP, Hammer L, Levy P, Pierre H, Rossini E, Mouret S et al. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients. *J Hypertens*. 2005;23(3):521–527.

Информация об авторах:

Цой Ульяна Александровна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Института эндокринологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Коростовцева Людмила Сергеевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник рабочей группы по сомнологии, научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Сви́ряев Юрий Владимирович — доктор медицинских наук, руководитель рабочей группы по сомнологии, научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Семенов Андрей Петрович — заведующий кардиологическим отделением № 2, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ваулина Дарья Андреевна — клинический ординатор ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кравченко Светлана Олеговна — клинический ординатор ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Гринёва Елена Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, директор Института эндокринологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Uliana A. Tsoy, MD, PhD, Leading Researcher, Institute of Endocrinology, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Lyudmila S. Korostovtseva, MD, PhD, Researcher, Sleep Medicine Group, Department for Hypertension, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Yurii V. Sviryaev, MD, PhD, DSc, Head, Sleep Medicine Medicine Group, Department for Hypertension, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Andrey P. Semenov, MD, Head, Cardiology Department № 2, Junior Researcher, Scientific Laboratory of Hypertension Pathogenesis and Treatment, Department for Hypertension, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Darya A. Vaulina, MD, Resident, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Svetlana O. Kravchenko, MD, Resident, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department for Hypertension, Vice-Director on Research, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Elena N. Grineva, MD, PhD, DSc, Professor, Director, Institute of Endocrinology, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre.

Опыт лечения витамином D: возможно ли повлиять на метаболические и кардиоваскулярные факторы риска у детей с ожирением?

И. Л. Никитина, А. М. Тодиева, М. Н. Ильина,
М. В. Буданова, Е. Ю. Васильева, Т. Л. Каронова

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Северо-Западный федеральный медицинский
исследовательский центр имени В. А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Никитина Ирина Леоровна,
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2,
Санкт-Петербург, Россия, 197341.
E-mail: nikitina0901@gmail.com

Статья поступила в редакцию
15.08.15 и принята к печати 16.09.15.

Резюме

Актуальность. Дефицит витамина D широко распространен в мире и ассоциирован с изменениями костной ткани и с плеiotропными эффектами. Взаимосвязи между ожирением, уровнем 25 (ОН)D и риском метаболических и кардиоваскулярных осложнений продолжают обсуждаться. **Цель исследования** — оценка влияния терапии витамином D на ожирение и уровень адипоцитокинов, ассоциированных с метаболическими и кардиоваскулярными факторами риска. **Материалы и методы.** В исследование включены 66 детей школьного возраста с ожирением, у которых оценена обеспеченность витамином D (средний возраст — $12,6 \pm 2,2$ года; ИМТ — $32 \pm 6,22$ кг/м², уровень 25 (ОН)D — $16,7 \pm 5,58$ нг/мл). В группе с подтвержденным низким уровнем 25 (ОН)D изучено влияние лечения витамином D в дозах 1500 МЕ/сут в течение 3 месяцев (группа лечения 3 месяца) и 2000 МЕ/сут в течение 6 месяцев (группа лечения 6 месяцев). Оценивались динамика индекса массы тела (ИМТ), уровня адипонектина, лептина, липидного и углеводного метаболизма, чувствительности к инсулину (индекс НОМА, Homeostatic model assessment). **Результаты.** Дефицит витамина D широко представлен среди детей и подростков Санкт-Петербурга независимо от массы тела. Лечение витамином D детей с ожирением в дозах 1500 МЕ и 2000 МЕ в сутки в течение 3 и 6 месяцев приводило к нормализации медианы 25 (ОН)D, возрастанию уровня адипонектина, повышению чувствительности к инсулину и позитивным изменениям липидного спектра. Однако вышеописанные изменения не сопровождалось снижением медианы ИМТ и плазменного уровня лептина, значительно повышенного у детей с ожирением. Ухудшение некоторых показателей через 6 месяцев терапии по сравнению с 3 месяцами применения витамина D могло свидетельствовать о снижении приверженности лечению во втором триместре исследования. **Выводы.** Применение витамина D в дозах 1500 и 2000 МЕ/сут в течение 6 месяцев ликвидирует дефицит витамина D, нормализуя плазменный уровень 25 (ОН)D, у 40% детей. Это сопровождается повышением уровня адипонектина, снижением индекса НОМА и триглицеридов у большинства детей с ожирением, не влияя существенно на степень ожирения и снижение массы тела. Повышение уровня 25 (ОН)D оказывает благоприятное

влияние на метаболические и кардиоваскулярные факторы риска, не приводя к значимому снижению массы тела и редукции ожирения у детей.

Ключевые слова: витамин D, ожирение, дети и подростки, адипонектин, лептин

Для цитирования: Никитина И.Л., Тодиева М.М., Ильина М.Н., Буданова М.В., Васильева Е.Ю., Каронова Т.Л. Опыт лечения витамином D: возможно ли повлиять на метаболические и кардиоваскулярные факторы риска у детей с ожирением? Артериальная гипертензия. 2015;21(4):426–335. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-426-435.

Experience of vitamin D supplementation — is it possible to influence the metabolic and cardiovascular risk in obese children?

I. L. Nikitina, A. M. Todieva, M. N. Ilina, M. V. Budanova, T. Yu. Vasileva, T. L. Karonova

V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Irina L. Nikitina,
V.A. Almazov Federal North-West Medical
Research Centre, 2 Akkuratov street, St Pe-
tersburg, 197341 Russia.
E-mail: nikitina0901@gmail.com

Received 15 August 2015; accepted
16 September 2015.

Abstract

Background. Obese adolescents are at a greater risk of vitamin D deficiency, which is related to bone and metabolic changes. Vitamin D deficiency is associated with a higher prevalence of metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. **Objective.** To evaluate efficacy and safety of 3- and 6-month therapy with 1500 IU and 2000 vitamin D months in obese children and adolescents, and to assess whether increased circulating 25-hydroxyvitamin D (25 (OH)D) level is associated with improved markers of insulin sensitivity and resistance, serum leptin and adiponectin levels and reduction of body mass index (BMI). **Design and methods.** Altogether 66 obese children and adolescents (mean age — $12,6 \pm 2,2$ years; BMI — $32 \pm 6,22$ kg/m², 25 (OH)D: $16,7 \pm 5,58$ ng/ml) were recruited from the Pediatric Endocrinology Unit from Almazov North-West Medical Research Centre and were assigned to receive either vitamin D3 (1500 IU/day and then 2000 IU/day) as a part of their standard care. Anthropometric parameters, adipokines (leptin, adiponectin), fasting glucose, insulin, triglyceride levels and HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) were measured at baseline and at 2 follow-up visits at 3 and 6 months. **Results.** Vitamin D deficiency has a high prevalence in both obese and non-obese children from St Petersburg. Vitamin D 1500 IU per day was prescribed to obese children for 3 months followed by 2000 IU per day during subsequent 3 months. At 3 and 6 months vitamin D supplementation was associated with an increase in the serum levels of 25 (OH)D, adiponectin and insulin sensitivity. However, BMI and serum leptin level remained unchanged in the majority of children. The unfavourable changes in some of the indices in 6 month might be due to the decreased adherence to treatment. **Conclusions.** Diet vitamin D supplement (1500 and 2000 IU/day) is effective to normalize plasma level of 25 (OH)D in 40% of children. It leads to an increase in adiponectin level and a decrease in HOMA-IR and triglyceride level, but it does not affect BMI. Diet vitamin D supplement may be an effective additional approach to obesity management associated with the favourable metabolic and cardiovascular effects.

Key words: vitamin D, obesity, children, adiponectin, leptin

For citation: Nikitina IL, Todieva AM, Ilina MN, Budanova MV, Vasileva TYu, Karonova TL. Experience of vitamin D supplementation — is it possible to influence the metabolic and cardiovascular risk in obese children? Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(4):426–335. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-426-435.

Введение

Понимание роли отдельных компонентов системы регуляции накопления и обмена жировой ткани, их взаимосвязи, несомненно, способно не только расширить представления о патогенезе ожирения, но и предложить новые терапевтические возможности его коррекции. В последние годы в литературе широко обсуждаются плеiotропные эффекты витамина D, в частности, его влияние на накопление и обмен жировой ткани. При этом причинно-следственные взаимоотношения дефицита витамина D и ожирения остаются понятными не до конца. Избыток жировой ткани может сопровождаться накоплением неактивных форм витамина D вследствие избыточности катаболических процессов, депонированием их в жировой ткани, а также ферментативными нарушениями вследствие снижения гидроксилазной активности в инфильтрированной жиром печени. Наряду с этим витамин D может рассматриваться в качестве самостоятельного фактора риска накопления жировой ткани вследствие высокой плотности рецепторов витамина D в жировой ткани, участвующих в липогенезе, липолизе и адипогенезе. В то же время повышение уровня паратгормона в ответ на низкое обеспечение витамином D способно самостоятельно активировать процессы липогенеза и, тем самым, приводить к увеличению жировой ткани и ожирения [1–4]. Однако следует отметить, что современная наука еще достаточно далека от полного понимания как процессов, происходящих в жировой ткани, так и механизмов взаимодействия и взаимного влияния между отдельными биологическими агентами и субстратами, определяющими количественные и качественные тенденции адипогенеза и ассоциированных с ним метаболических изменений. Известно, что жировая ткань является активно функционирующим органом, продуцирующим жирные кислоты, гормоны, адипокины и цитокины — лептин, адипонектин, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), резистин, интерлейкины (ИЛ) и другие. Адипокины выполняют многочисленные функции и включены в биологические и психологические процессы. Они регулируют гомеостаз жировой массы, влияя на аппетит (количество поглощаемых продуктов), липидный и углеводный метаболизм, сосудистое ремоделирование, чувствительность к инсулину. Увеличение количества жировой ткани ведет к формированию инсулинорезистентности (ИР); при этом гипертрофированные адипоциты повышают продукцию провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ 6 и 1), что, в свою очередь, ведет к активации макрофагального звена и запускает воспалительную реакцию. Данные процессы сопро-

вождаются снижением уровня адипонектина, что в целом составляет суть патогенеза ожирения [5]. Роль адипокинов, в первую очередь адипонектина и лептина, широко исследуется как в связи с уточнением патогенеза ожирения, так и с точки зрения понимания их роли в трансляционном сигналинге с витамином D и другими биологически активными агентами. Адипонектин продуцируется жировой тканью и модулирует ряд метаболических процессов, особенно углеводный и липидный обмен. В ряде исследований доказана протективная роль адипонектина в отношении атеросклероза, сахарного диабета и воспаления за счет редукции уровней провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-6). Многочисленными исследованиями доказано, что гипoadипонектинемия может повышать риск развития метаболических и кардиоваскулярных осложнений. Секреция адипонектина повышается при снижении массы тела и редукции ожирения. Установлены позитивная корреляция адипонектина с холестерином липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), снижением уровня глюкозы и негативные корреляции с повышением артериального давления, гипертриглицеридемией, повышением гликемии натощак, ИР, уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Адипонектин может рассматриваться как потенциальный маркер ИР [5]. Дополнительно, в исследованиях *in vitro* было установлено, что Ca^{2+} и 1,25 (ОН)2D регулировали экспрессию адипокинов в висцеральной жировой ткани, что позволило предположить, что витамин D может оказывать модулирующее влияние на экспрессию гена адипонектина [6]. Изучение взаимного влияния адипонектина и витамина D активно развивалось в клинических исследованиях. Так, в исследовании Gannage Yared и соавторов (2009), проведенном в популяции молодых людей без ожирения в Средней Азии, уровень адипонектина позитивно коррелировал с 25 (ОН)D и уровнем холестерина ЛПВП. Витамин D негативно коррелировал с НОМА и уровнем инсулина и глюкозы натощак, ИМТ и окружностью талии (ОТ) [6]. Это исследование показало роль адипонектина в связи между уровнем витамина D и ИР. Более того, стремление уточнить роль адипонектина в вышеописанных взаимодействиях легло в основу протеомных исследований. При изучении белкового спектра у детей с ожирением, имеющих дефицит витамина D и нормально им обеспеченных, были получены существенные различия, в первую очередь касающиеся снижения плазменного уровня адипонектина при дефиците витамина D и повышении его после 12-месячного лечения последним. *In vitro* было показано прямое влияние 1,25 дигидрокси-

витамина D (1,25 (ОН)2D) на повышение уровня адипоцитокина. Был также выявлен параллельно адипонектину взаимодействующий протеин DsbA-L (disulfide-bond A oxidoreductase-like protein), сделано заключение о том, что адипонектин и его изоформа являются ключевыми во взаимном влиянии витамина D и прогрессировании ожирения у детей [7]. Исследования Lechnik и соавторов (2003) показали позитивную корреляцию между адипонектином и возрастом, и негативную — между адипонектином и окружностью шейки бедра, а также минеральной костной плотностью. Однако в этих исследованиях не было выявлено ассоциации между адипонектином и ИМТ, ростом, массой тела и ОТ [8].

Что касается лептина, то известно, что это гормон, продуцируемый адипоцитами. Синтез лептина стимулируется кортикостероидами, инсулином, ФНО и эстрогенами, ингибируется гормоном роста и жирными кислотами. Лептин регулирует количество поглощаемой пищи и метаболизм. Количество циркулирующего лептина повышается при увеличении объема жировой ткани и снижается при его редукции. Секретция лептина регулируется циркадианным ритмом. Наивысшая концентрация его отмечена в период между 22:00 и 3:00, что объясняет редукцию аппетита в данные часы. Лептин известен как гормон насыщения, потому что он ингибирует нейропептид Y, являющийся мощным стимулятором пищевой активности. Нарушения секреции лептина ведут к повышению аппетита. К плейотропным эффектам лептина относят регуляцию психологических и поведенческих функций. Лептин влияет на костную ткань, рост, развитие и функцию легких, гомеостаз, иммунные функции, тиреоидную функцию, реагирование (ответ) на стресс. Несколько исследований доказали связь между витамином D и лептином. В исследованиях *in vitro* витамин D сильно ингибировал секрецию лептина жировой тканью человека. Клиническое же значение связей между витамином D и лептином продолжает изучаться. [5, 9].

Таким образом, несмотря на достаточно многочисленные исследования в данном направлении, остаются нерешенными вопросы относительно характера взаимного влияния активно функционирующей жировой ткани и статуса витамина D, тем более что как дефицит витамина D, так и избыточное накопление жира в настоящее время являются широко распространенными состояниями как во взрослой, так и в детской популяции. В наших исследованиях ранее были показаны высокая распространенность дефицита витамина D среди детей и подростков Северо-Запада Российской Федерации независимо от массы тела, преобладание

в педиатрической популяции абдоминальных форм ожирения, абсолютно доминирующих при значительно выраженных, или морбидных, его формах; негативные корреляции ожирения и обеспеченности витамином D; ассоциации гиперлептинемии с ожирением и дефицитом витамина D и тенденции к снижению плазменного уровня адипонектина при нарастании снижения уровня 25 (ОН)D, ассоциированные также с нарушениями липидного (гипертриглицеридемия) и углеводного метаболизма (нарастание ИР). Описанные нарушения повышали прогностический риск метаболических расстройств в период полового развития вследствие сочетания с физиологическими состояниями пубертата, в первую очередь, с физиологической пубертатной ИР [10–14].

Учитывая накопление большого количества сведений не только о высокой распространенности дефицита витамина D среди населения больших территорий в мире, но и о разнонаправленных негативных его последствиях в отношении влияния на здоровье, в том числе детей и подростков, в последние годы активно исследуется вопрос о способах восстановления обеспеченности витамином D и, особенно, о возможности влияния на обратное развитие ассоциированных с дефицитом витамина D метаболических и кардиоваскулярных факторов риска. Так, получены данные о повышении уровня адипонектина, известного как протектор названных рисков, при 12-месячном применении витамина D [7]. Есть данные о том, что у подростков с ожирением и дефицитом витамина D на фоне приема 4000 МЕ/сут холекальциферола в течение 6 месяцев отмечалось снижение уровня инсулина натощак, а также индекса НОМА и отношения «лептин/адипонектин» при сохранении гиперлептинемии натощак и отсутствии изменений ИМТ и гликемии [9]. Клинические рекомендации Международного общества эндокринологов (2011), учитывая особенности метаболизма при избытке жировой ткани, предлагают лицам с ожирением для восстановления статуса витамина D увеличение рекомендуемой возрастной дозы этого витамина в 2–3 раза [15]. Однако многочисленные опубликованные в настоящее время исследования, посвященные вопросам коррекции дефицита витамина D, свидетельствуют о значительных различиях в дозах и курсах, что не может не отразиться на характере получаемых результатов, которые также не всегда однонаправленны. Данный факт определил **цель** настоящего исследования, которое посвящено изучению влияния применения различных доз витамина D у детей с его дефицитом и ожирением, на предикторы метаболического и кардиоваскулярного риска

(в настоящем исследовании в качестве таковых использованы адипокины), а также на количественные характеристики собственно ожирения.

Материалы и методы

В настоящей публикации представлены результаты одного из разделов стартовавшего в 2012 году в Санкт-Петербурге исследования, посвященного изучению влияния дефицита витамина D на метаболические риски у детей с ожирением и возможности их коррекции. В исследовании приняли участие 66 детей с первичным экзогенно-конституциональным ожирением в возрасте 7–17 лет (средний возраст 12,6 года). Диагноз ожирения устанавливали при значении ИМТ ≥ 95 перцентиля для данного пола и возраста [16]. Критериями исключения явились: ожирение вследствие других эндокринных заболеваний (гипотиреоз, гиперкортицизм, гипопитуитаризм и другие виды), ожирение вследствие травм гипоталамо-гипофизарной области, ожирение вследствие генетических синдромов. Для оценки эффективности лечения витамин D (холекальциферол) назначался детям с ожирением и подтвержденным снижением плазменного уровня 25 (ОН)D в дозе 1500 МЕ/сут курсом на 3 месяца (группа лечения 3 месяца), затем тем же детям в дозе 2000 МЕ/сут курсом еще на 3 месяца (группа лечения 6 месяцев). Сравнение проводилось с показателями тех же детей до назначения витамина D (группа до лечения).

Дети постоянно проживали в Северо-Западном регионе Российской Федерации. Антропометрическое обследование включало измерение роста, массы тела, расчет показателя ИМТ по формуле: $\text{ИМТ} = (\text{масса тела, кг})/(\text{рост, м})^2$. ИМТ оценивали по стандартизированным перцентильным таблицам (ВОЗ, 2007), а также по таблицам Z-score с расчетом стандартного отклонения SDS (Standart Deviation Score). Критерием ожирения считали $\text{ИМТ} \geq 2 \text{ кг/м}^2$ [17, 18]. Измерение ОТ и окружности бедер (ОБ) проводили сантиметровой лентой стандартными методами. При величине ОТ ≥ 90 перцентиля для пола и возраста диагностировали абдоминальное ожирение [19]. Оценку полового развития проводили согласно стадиям Tanner: Tanner I — отсутствие вторичных половых признаков, Tanner II–V — соответственно последовательные стадии полового развития.

В группу контроля вошли дети без ожирения ($\text{ИМТ} \leq 85$ перцентиля для данного возраста и пола), сопоставимые по полу и возрасту с группами лечения.

Определение обеспеченности организма витамином D проводили путем определения содержа-

ния 25 (ОН)D в плазме крови иммуноферментным методом на анализаторе «AbbottArchitect 8000». Оценку результатов осуществляли в соответствии с рекомендациями Международного общества эндокринологов (2011): дефицит витамина D — 25 (ОН)D менее 20 нг/мл (менее 50 нмоль/л), недостаточность витамина D — 25 (ОН)D 21–29 нг/мл (51–75 нмоль/л), нормальное содержание витамина D — 25 (ОН)D 30–100 нг/мл (76–250 нмоль/л). Содержание 25 (ОН)D более 100 нг/мл (более 250 нмоль/л) расценивали как избыток витамина D [15, 16].

Уровень глюкозы плазмы оценивали глюкозоксидазным методом, с помощью набора реагентов «GLUCL» для анализатора «AbbottArchitect 8000» (США) (референсный интервал 3,89–5,5 ммоль/л). Содержание инсулина в сыворотке крови оценивали иммуноферментным методом, набором реагентов и калибраторов «ELECSYS Insulin» для анализатора «RocheDiagnosticsCobas e411» (ROCHE, Германия) (референсный интервал 17,8–173,0 пмоль/л). Уровень гликированного гемоглобина HbA1c определяли набором реактивов и калибраторов для анализатора «AbbottArchitect 8000» (референсный интервал 4,0–6,0 %). Обследуемым был проведен стандартный оральный глюкозотолерантный тест (нагрузка глюкозой 1,75 г/кг, не более 75 г) с определением уровней глюкозы и инсулина через 120 минут после нагрузки глюкозой. Нарушение гликемии натощак диагностировали при гликемии натощак $> 5,6$ ммоль/л, нарушение толерантности к углеводам — при уровне гликемии через 120 минут $> 7,8$ ммоль/л. Индекс ИР (НОМА-IR) рассчитывали по формуле: $\text{инсулин натощак (мкМЕ/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5$. За нормативный показатель НОМА-IR принимали значения менее 3,2 у детей, не вступивших в пубертат (Tanner I), менее 4 — у подростков (Tanner II–IV).

Содержание холестерина (референсный интервал 0,00–5,17 ммоль/л), триглицеридов (референсный интервал 0,00–1,69 ммоль/л), ЛПВП (референсный интервал 1,04–1,55 ммоль/л) и ЛПНП (референсный интервал 2,59–4,11 ммоль/л) исследовали иммуноферментным методом, набором реактивов, калибраторов и преципитатов для анализатора Roche Diagnostics «CobasIntegra 400» (Германия).

Содержание адипоцитокинов лептина и адипонектина исследовали с помощью ручного планшетного определения иммуноферментным методом набором реактивов «Human Adiponectin ELISA» (BioVendor int.).

Исследование с участием детей было одобрено локальным этическим комитетом. Было получено информированное согласие на участие в исследо-

вании каждого из детей со стороны их законных представителей.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась в среде пакета “Excel 2003 for Windows XP”. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, доверительный интервал — 95%. Сопоставление количественных показателей в связанных выборках (показатели до лечения, после 3 месяцев терапии и после 6 месяцев терапии) проводилось с использованием критерия Уилкоксона (W-критерий). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Статистически значимых различий в уровне обеспеченности витамином D в подгруппах среди детей с нормальной массой тела и ожирением установлено не было, и доли пациентов с недостаточной обеспеченностью витамином D оказались сопоставимы в группах вне зависимости от массы тела. Медиана 25 (ОН)D в группе детей с ожирением составила 17,05 нг/мл, медиана 25 (ОН)D в контрольной группе — 17,9 нг/мл. Также не выявлено статистически значимых различий в зависимости от пола: медиана 25 (ОН)D у девочек составила 19,8 нг/мл, у мальчиков — 16,6 нг/мл ($p > 0,05$). Полученные нами результаты согласуются с недавно проведенными в нашей стране эпидемиологическими исследованиями статуса витамина D среди детей и подростков, которые выявили высокую распространенность дефицита и недостаточности этого витамина практически на всей территории Российской Федерации [20]. Проведенные нами ранее исследования показали, что между ожирением, недостаточностью витамина D, углеводным и липидным метаболизмом и адипоцитокиновым статусом существуют взаимосвязи, носящие разнонаправленный характер и, несомненно, оказывающие взаимное влияние. У детей с ожирением эти взаимосвязи носят различный характер, так, выявлена прямая корреляция лептина с атерогенными (триглицериды), а адипонектина — с неатерогенными (ЛПВП) фракциями липидного спектра. При этом уровень 25 (ОН)D при ожирении, подобно лептину, ассоциирован с дислипидемией за счет снижения неатерогенных фракций. Более того, возрастание уровня лептина происходило сопоставлено с ростом ИР, причем данные взаимосвязи были выявлены только у детей, вступивших в период пубертата. Что касается адипонектина, то уровень его снижался у детей с ожирением по сравнению с лицами с нормальной массой тела, а также была выявлена сильная обратная корреляция уровня адипонектина в сыворотке крови и показателя

гликированного гемоглобина, свидетельствующая о снижении протективного эффекта адипонектина в отношении развития сахарного диабета у пациентов с ожирением и более низким уровнем этого адипокина [4, 10, 12].

Нами были проанализированы результаты применения витамина D (холекальциферола) у детей с ранее подтвержденным снижением уровня 25 (ОН)D и ожирением. Дети получали витамин D в дозе 1500 МЕ/сут в течение 3 месяцев (группа лечения 3 месяца), затем в дозе 2000 МЕ/сут в течение следующих 3 месяцев (группа лечения 6 месяцев). Общий курс терапии витамином D составил 6 месяцев. В качестве исследуемых параметров анализировали изменение ИМТ, уровни лептина и адипонектина, показатели липидного и углеводного обмена, а также плазменный уровень 25 (ОН)D. Сравнение проводилось как с соответствующими показателями до назначения витамина D, так и между группами 3 и 6 месяцев лечения.

Анализ динамики обеспеченности витамином D показал, что до начала терапии медиана 25 (ОН)D составила 16,85 (4,9–27,0) нг/мл, что свидетельствовало о дефиците или недостаточности витамина D у большинства детей с ожирением. Через 3 месяца терапии медиана значительно повысилась, составив 27 (20,0–43,0) нг/мл, и практически не изменилась через 6 месяцев терапии — 26,9 (17,5–56,1) нг/мл. Статистически значимым явилось возрастание медианы 25 (ОН)D как в первые, так и в последующие 3 месяца приема витамина D по сравнению с показателями до терапии ($p < 0,01$), однако между группами терапии 3 и 6 месяцев значения практически не различались ($p > 0,05$), что свидетельствовало об отсутствии дозозависимого эффекта использованных в данном исследовании курсовых доз холекальциферола (табл. 1).

Динамика по степени снижения уровня витамина D была представлена следующим образом: до терапии уровень 25 (ОН)D < 20 нг/мл выявлен у 95% детей, 20–30 нг/мл — у 5% детей с ожирением; через 3 месяца терапии доля детей с недостаточностью витамина D (20–30 нг/мл) возросла до 59%, с нормальной обеспеченностью (> 30 нг/мл) — соответствовала 41%, в то время как дефицит витамина D (< 20 нг/мл) не был выявлен ни у одного ребенка. Через 6 месяцев терапии доля детей с недостаточностью витамина D практически не изменилась (60%), с нормальной обеспеченностью витамином D — снизилась до 20%, с дефицитом — возросла до 20%. Таким образом, наилучший эффект был достигнут через 3 месяца терапии витамином D, который в основном сохранился и через 6 месяцев. Появление, несмотря на более высокую

дозу холекальциферола, у части детей дефицита витамина D может свидетельствовать о снижении со временем приверженности лечению.

Анализ динамики адипоцитокинов у детей с ожирением на фоне вышеописанных изменений обеспеченности витамином D представлен в таблице 2. Выявлено значимое повышение медианы уровня адипонектина на фоне терапии витамином D как через 3, так и через 6 месяцев (W-критерий — 3,59 и 3,13 соответственно, $p < 0,01$). Медиана лептина не претерпела значимых изменений на фоне приема витамина D и восстановления его обеспеченности (W-критерий — 0,16 и 0,46 соответственно, $p > 0,05$), оставаясь значительно повышенной у детей с ожирением (медианы до и на фоне терапии — 44,12; 44,81 и 39,93 нг/мл соответственно).

Согласно мнению большинства исследователей, адипонектин следует рассматривать как важный предиктор чувствительности к инсулину, опосредованно снижающий глюконеогенез в печени, повышающий транспорт глюкозы в мышцы [21], коррелирующий со снижением витамина D и находящийся в обратной зависимости с ИР [22]. Полученные нами результаты можно вполне

обоснованно расценивать как подтверждение постулата о том, что повышение уровня витамина D играет протекторную роль в отношении развития метаболических и сердечно-сосудистых осложнений, и неблагоприятные эффекты реализуются, в том числе, посредством повышения уровня адипонектина.

Представило интерес изучение изменений некоторых метаболических показателей, ранее исследованных в связи с ожирением и снижением уровня витамина D. Так, при восстановлении уровня 25 (ОН)D у 29% детей отмечалась нормализация индекса НОМА, свидетельствующего о снижении ИР. Гипертриглицеридемия, до терапии имевшая место у 26% обследованных, через 3 месяца сохранилась у 5%, а через 6 месяцев не отмечалась ни у одного ребенка. До терапии снижение холестерина ЛПВП констатировано у 37% детей, через 6 месяцев приема витамина D сохранилась лишь у 15% детей. Обратная динамика была отмечена по числу детей с повышением холестерина ЛПНП, повышение которого отмечалось до терапии у 5%, а через 3 и 6 месяцев лечения отсутствовало у всех пациентов.

Таблица 1

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ УРОВНЯ 25 (ОН)D У ДЕТЕЙ
С ОЖИРЕНИЕМ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ВИТАМИНОМ D**

Показатель	Группа до лечения n = 20	Группа лечения 3 месяца (1500 МЕ/сут) n = 17	Группа лечения 6 месяцев (2000 МЕ/сут) n = 10	W-критерий*	p
25 (ОН)D, нг/мл	16,85 (4,9–27,0)	27 (20,0–43,0)	26,9 (17,5–56,1)	**4,45 ***3,56 ****0,35	< 0,01 < 0,01 > 0,05

Примечание: *W-критерий — критерий Уилкоксона (показатели представлены в виде медианы и интерквартильного размаха); ** — сравнение: до лечения — группа лечения в течение 3 месяцев; *** — сравнение: до лечения — группа лечения в течение 6 месяцев; **** — сравнение: группа лечения в течение 3 месяцев — группа лечения в течение 6 месяцев.

Таблица 2

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АДИПОНЕКТИНА И ЛЕПТИНА У ДЕТЕЙ
С ОЖИРЕНИЕМ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ВИТАМИНОМ D**

Показатель	Группа до лечения n = 20	Группа лечения 3 месяца (1500 МЕ/сут) n = 18	Группа лечения 6 месяцев (2000 МЕ/сут) n = 18	W-критерий*	p
Адипонектин, (мкг/мл)	7,09 (2,63–17,29)	13,95 (7,9–19,1)	11,9 (6,5–19,7)	**3,59 ***3,13	< 0,01 < 0,01
Лептин, (нг/мл)	44,12 (15,7–107,4)	44,81 (19,46–90,36)	39,93 (16,86–74,20)	**0,16 ***0,46	> 0,05 > 0,05

Примечание: *W-критерий — критерий Уилкоксона (показатели представлены в виде медианы и интерквартильного размаха); ** — сравнение: до лечения — группа лечения в течение 3 месяцев; *** — сравнение: до лечения — группа лечения в течение 6 месяцев.

Таблица 3

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДИНАМИКИ МАССЫ ТЕЛА (ПО ИНДЕКСУ МАССЫ ТЕЛА)
У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ВИТАМИНОМ D**

Показатель	Группа до лечения n = 21	Группа лечения 3 месяца (1500 МЕ/сут) n = 20	Группа лечения 6 месяцев (2000 МЕ/сут) n = 17	W-критерий*	p
ИМТ, кг/м ²	29,6 (25,7–48,0)	31,49 (22,7–49,9)	32,9 (23,15–50,7)	**0,16 ***0,6	> 0,05 > 0,05

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; *W-критерий — критерий Вилкоксона (показатели представлены в виде медианы и интерквартильного размаха); ** — сравнение: до лечения — группа лечения в течение 3 месяцев; *** — сравнение: до лечения — группа лечения в течение 6 месяцев.

Несомненный интерес в связи с вышеописанными изменениями представило изучение динамики массы тела у детей с ожирением на фоне терапии витамином D (табл. 3).

Сравнительный анализ значений ИМТ, повышенных, как подтвердило исследование композиционного состава тела, за счет увеличения количества жира, показал отсутствие каких-либо значимых изменений данного показателя как на фоне первых 3, так и в течение последующих 3 месяцев приема витамина D. Медианы ИМТ до и на фоне терапии были сопоставимы и составили 29,6; 31,49 и 32,9 кг/м² соответственно, отражая в то же время умеренную тенденцию к возрастанию массы тела. Так, через 3 месяца терапии витамином D ИМТ не изменился у 10 % детей, повысился у 45 % детей, а снизился также у 45 % детей, по сравнению с исходным показателем. Однако, сравнивая динамику ИМТ через 3 и 6 месяцев терапии, следует отметить, что в группе терапии в течение 6 месяцев ИМТ не изменился у 5 % детей, повысился у 64 % детей, а понизился у 18 %. Результаты свидетельствуют о том, что, подобно данным, полученным по обеспеченности витамином D, терапия в первые 3 месяца оказалась более эффективной, в то время как в последующие 3 месяца наметилась отрицательная тенденция как по доле детей со снижением обеспеченности витамином D, так и по доле тех, у кого прогрессировало ожирение. Вероятно, приверженность терапии, снижающаяся во втором триместре исследования, внесла вклад в характер полученных результатов. Отсутствие значимой динамики в ИМТ и степени ожирения объясняет отсутствие изменений уровня лептина, несмотря на восстановление обеспеченности витамином D, так как известно, что гиперлептинемия типично сопровождается избытком жировой ткани, определяя нарастание кардиоваскулярных факторов риска у лиц с ожирением [23].

Выводы

1. Применение витамина D в дозах 1500 МЕ и 2000 МЕ в сутки ведет к значимому возрастанию уровня его обеспеченности, однако эффект носит дозозависимый характер, уровень 25 (ОН)D нормализуется до референсных значений примерно у 40 % детей с ожирением, и полностью дефицит ликвидируется через 3 месяца терапии.

2. Возрастание плазменного уровня 25 (ОН)D сопровождается благоприятными изменениями метаболизма липидов, повышением чувствительности к инсулину и значимым увеличением адипонектина, играющего протекторную роль в отношении метаболических и кардиоваскулярных факторов риска.

3. Несмотря на восстановление статуса витамина D и позитивные метаболические тенденции, ИМТ в целом не претерпевает существенных изменений на фоне терапии витамином D. Динамика массы тела через 3 месяца терапии характеризуется равновесным балансом долей детей с понижением и повышением массы тела, однако в дальнейшем отмечается тенденция к росту доли последних, что в целом свидетельствует как о многофакторном генезе ожирения, так и об ухудшении приверженности лечению у части детей в процессе исследования.

4. Возрастание уровня адипонектина сопоставлено с увеличением витамина D может объяснить механизмы ряда протекторных плейотропных эффектов последнего, в то время как отсутствие значимого снижения массы тела, сопровождающееся сохранением гиперлептинемии, указывает на отсутствие прямого влияния витамина D на процессы адипогенеза, по крайней мере в использованных в данном исследовании дозах.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Blum M, Dolnikowski G, Seyoum E, Harris SS, Booth SL, Peterson J et al. Vitamin D(3) in fat tissue. *Endocr Rev.* 2008;33(1):90–94.
- Kull M, Kallikorm R, Lember M. Body mass index determines sunbathing habits: implications on vitamin D levels. *Intern Med J.* 2009;39(4):256–258.
- De Paula FJA, Rosen CJ. Vitamin D and fat in vitamin D. Eds. D Feldman, JW Pike, JS Adams. Academic Press. 2011:769–776.
- Каронова Т. Л., Гринёва Е. Н., Михеева Е. П., Беляева О. Д., Красильникова Е. И., Никитина И. Л. Уровень витамина D и его взаимосвязь с количеством жировой ткани и содержанием адипоцитокинов у женщин репродуктивного возраста. *Проблемы эндокринологии.* 2012;58(6):19–23. [Karonova TL, Grineva EN, Mikheeva EP, Belyaeva OD, Krasilnikova EI, Nikitina IL. Vitamin D and its association with fat volume and adipokine levels in women of reproductive age. *Problemy Endokrinologii = Endocrinology issues.* 2012;58(6):19–23. In Russian].
- Koszowska AU, Nowak J, Dittfeld A, Bronczyk-Puzon A, Kulpok A, Zubelewicz-Szkodzinska B. Obesity, adipose tissue function and the role of vitamin D. *Cent Eur J Immunol.* 2014;39(2):260–264.
- Gannagé-Yared MH, Chedid R, Khalife S, Azzi E, Zoghbi F, Halaby G. Vitamin D in relation to metabolic risk factors, insulin sensitivity and adiponectin in a young Middle-Eastern population. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(6):965–971.
- Walker GE, Rocotti R, Roccio M, Moia S, Bellone S, Prodam F et al. Pediatric obesity and vitamin D deficiency: a proteomic approach identifies plurimeric adiponectin as a key link between these conditions. *PLoS One.* 2014;9(1): e83685. doi:10.1371/journal.pone.0083685
- Lechnik L, Register TC, Hsu FC, Lohman K, Nicklas BJ, Freedman BI et al. Adiponectin as a novel determinant of bone mineral density and visceral fat. *Bone.* 2003;33(4):646–651.
- Belenchia AM, Tosh AK, Hillman LS, Peterson CA. Correcting vitamin D insufficiency improves insulin sensitivity in obese adolescents: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(4):774–781. doi: 10.3945/ajcn.112.050013
- Никитина И. Л., Тодиева А. М., Каронова Т. Л., Буданова М. В. Ожирение у детей и подростков: особенности фенотипа, ассоциации с компонентами метаболического синдрома. *Вопросы детской диетологии.* 2012;10(5):23–30. [Nikitina IL, Todieva AM, Karonova TL, Budanova MV. Obesity in children and adolescents: phenotype and association with metabolic syndrome. *Voprosy Detskoi Dietologii = Questions of Pediatric Dietology.* 2012;10(5):23–30. In Russian].
- Grineva EN, Karonova TL, Nikitina IL, Micheeva E, Belyaeva O. Vitamin D deficiency is a risk factor for obesity and diabetes type 2 in women at late reproductive age. *Aging.* 2013;5(7):575–581.
- Никитина И. Л., Тодиева А. М., Каронова Т. Л., Гринёва Е. Н. Взаимосвязь уровня витамина D, содержания адипоцитокинов и метаболических нарушений у детей с ожирением. *Трансляционная медицина.* 2013;3(20):37–46. [Nikitina IL, Todieva AM, Karonova TL, Grineva EN. The relationship between level of vitamin D and metabolic syndrome in obese children. *Translyatsionnaya Medicina = Translational Medicine.* 2013;3(20):37–46. In Russian].
- Михно В. А., Никитина И. Л. Дисфункция эндотелия как фактор риска сахарного диабета и сердечно-сосудистой патологии. *Забайкальский медицинский вестник.* 2009;1:53–64. [Mikhno VA, Nikitina IL. Endotelial disfunction as a risk factor of diabetes mellitus and cardiovascular pathology. *Zabaikalskii Med. Vestnik = Medical Bulletin of Zabaykal Region.* 2009;1:53–64. In Russian].
- Никитина И. Л. Старт пубертата — известное и новое. *Артериальная гипертензия.* 2013;19(3):227–236. [Nikitina IL. The timing of puberty: well-known and new. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2013;19(3): 227–236. In Russian].
- Holic MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Robert P. Heaney RP et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrin Metab.* 2011;96(7):1911–30.
- August GP, Caprio S, Fennoy I, Freemark M, Kaufman FR, Lustig RH et al. Prevention and Treatment of pediatric obesity: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrin Metab.* 2008;93(12):4576–4599.
- Cole TJ, Freeman JV, Preece MA. Body Mass Index reference curves for the UK. *Archives of Disease in Childhood.* 1995;73:17–24.
- [Электронный ресурс]. Available from: http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/index.html
- Katzmarzyk PT, Srinivasan SR, Chen W, Malina RM, Bouchard C, Berenson GS. Body mass index, waist circumference, and clustering of cardiovascular disease risk factors in a biracial sample of children and adolescents. *Pediatrics.* 2004;114(2): 198–205.
- Захарова И. Н., Мальцев С. В., Боровик Т. Э., Яцык Г. В., Малявская С. И., Вахлова И. В. и др. Результаты многоцентрового исследования «Родничок» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России. *Педиатрия.* 2015;94(1):62–67. [Zakharova IN, Maltsev SV, Borovik T, Yatsyk GV, Malyavskaya SI, Vakhlova IV et al. The results of multicentral study «Rodnichok» of vitamin D deficiency in infants of Russia. *Pediatrriia = Pediatrics.* 2015;94(1):62–67. In Russian].
- Esfahani M, Movahedian A, Baranchi M, Goodarzi MT. Adiponectin: an adipokine with protective features against metabolic syndrome. *Iran J Basic Med Sci.* 2015;18(5):430–442.
- Roth CL, Elfers C, Kratz M, Hoofnagle AN. Vitamin D deficiency in obese children and Its relationship to insulin resistance and adipokines. *J Obes.* 2011;2011:495101. doi: 10.1155/2011/495101
- Zeng R, Xu CH, Xu YN, Wang YL, Wang M. Association of leptin levels with pathogenetic risk of coronary heart disease and stroke: a meta-analysis. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58(8):817–823.

Информация об авторах

Никитина Ирина Леоровна — доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией детской эндокринологии института эндокринологии, профессор кафедры внутренних болезней ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Тодиева Анастасия Михайловна — научный сотрудник НИЛ детской эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ильина Мария Николаевна — врач детский эндокринолог, ординатор НИЛ детской эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Буданова Марина Викторовна — научный сотрудник Института эндокринологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, врач-рентгенолог;

Васильева Елена Юрьевна — заведующая Центральной клинической лабораторией ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Каронова Татьяна Леонидовна — доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией клинической эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information

Irina L. Nikitina, MD, PhD, DSc, Head, Scientific Laboratory of Pediatric Endocrinology, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Anastasiya M. Todieva, MD, Researcher, Pediatric Endocrinologist, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Maria N. Ilina, MD, Postgraduate Student, Pediatric Endocrinologist, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Marina V. Budanova, MD, Researcher, X-ray Physician, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Elena Yu. Vasilieva, MD, Head, Biochemical Laboratory, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Tatiana L. Karonova, MD, PhD, DSc, Endocrinologist, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre.

Некоторые маркеры эндотелиальной дисфункции у больных хроническим простатитом

Д. Н. Зайцев, А. В. Говорин

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Читинская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Чита, Россия

Контактная информация:

Зайцев Дмитрий Николаевич,
ГБОУ ВПО «ЧГМА» Минздрава Рос-
сии, ул. Горького, д. 39 а, Чита, Россия,
672027.
Тел.: +7(3022)35-43-24.
E-mail: zaycevdn@mail.ru

Статья поступила в редакцию
04.11.14 и принята к печати 12.06.15.

Резюме

Цель исследования — изучить некоторые маркеры эндотелиальной дисфункции у больных хроническим простатитом в зависимости от типа вегетативного обеспечения. **Материалы и методы.** У 183 больных хроническим простатитом (ХП) изучены такие параметры эндотелиальной дисфункции, как: количество десквамированных эндотелиоцитов, содержание нитратов, нитритов, суммарное содержание метаболитов оксида азота, концентрация фактора фон Виллебранда и гомоцистеина в зависимости от типа вегетативного обеспечения. **Результаты.** Установлено, что в 70 % случаев у больных ХП выявляется синдром вегетативной дисфункции, представленный преимущественно симпатотонией. У больных «симпатотоников» снижено количество нитратов, нитритов, суммарное содержание метаболитов оксида азота с одновременным увеличением концентрации эндотелина-1, фактора фон Виллебранда и гомоцистеина. При проведении пробы с реактивной гиперемией дилатация плечевой артерии у лиц с симпатотонией не достигала должной степени, а чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелий была значительно снижена. **Введение.** В патогенезе эндотелиальной дисфункции при ХП, характеризующейся снижением нитроксидпродуцирующей функции эндотелия, увеличением содержания десквамированных эндотелиоцитов, уровня эндотелина-1 и фактора фон Виллебранда, ведущее значение принадлежит мощной активации симпатического звена вегетативной нервной системы и гипергомоцистеинемии.

Ключевые слова: вегетативные расстройства, эндотелиальная дисфункция, хронический простатит

Для цитирования: Зайцев Д. Н., Говорин А. В. Некоторые маркеры эндотелиальной дисфункции у больных хроническим простатитом. Артериальная гипертензия. 2015;21(4):436–443. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-436-443.

Some markers of endothelial dysfunction in patients with chronic prostatitis

D. N. Zaitsev, A. V. Govorin

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Corresponding author:

Dmitry N. Zaitsev,
Chita State Medical Academy, 39a Gorkogo
street, Chita, 672090 Russia.
Phone: +7(3022)35-43-24.
E-mail: zaycevdn@mail.ru

Received 4 November 2014;
accepted 12 June 2015.

Abstract

Objective. To study some markers of endothelial dysfunction depending on the type of autonomic system activity in patients with chronic prostatitis. **Design and methods.** Altogether 183 patients with chronic prostatitis were enrolled. The following parameters of endothelial function were assessed: endotheliocyte count, nitrate and nitrite content, concentration of von Willebrand factor. **Results.** Autonomic imbalance was found, and increased sympathetic activity (sympathotony) was verified in 70 % cases. The level of nitrates and nitrites is decreased, while the concentrations of von Willebrand factor, endothelin and homocystein were increased. Reactive hyperemia test showed lower brachial artery dilation in patients with increased sympathetic activity, as well as the decreased sensitivity of brachial artery to the shear stress. **Conclusion.** Endothelial dysfunction is characterized by the increased level of von Willebrand factor, endothelin and homocystein in patients with chronic prostatitis. The activation of sympathetic nervous system plays the key role in the pathogenesis of endothelial dysfunction in patients with chronic prostatitis.

Key words: autonomic dysfunction, endothelial dysfunction, chronic prostatitis

For citation: Zaitsev DN, Govorin AV. Some markers of endothelial dysfunction in patients with chronic prostatitis. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(4):436-443. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-436-443.

Введение

В настоящее время в патогенезе многих сердечно-сосудистых заболеваний большую роль отводят эндотелиальной дисфункции [1, 2]. Эндотелий имеет вес 1,5–1,8 кг и вырабатывает огромное количество важнейших биологически активных веществ, являясь, таким образом, гигантским паракринным органом, распределенным по всему человеческому организму. Известно, что каждая из четырех функций эндотелия, определяющая тромбогенность сосудистой стенки, воспалительные изменения, вазореактивность и стабильность атеросклеротической бляшки, напрямую или косвенно связана с развитием, прогрессированием атеросклероза, артериальной гипертензии и ее осложнений [2–4]. Среди избытка биологически активных веществ,

вырабатываемых эндотелием, важнейшим является оксид азота — NO [5]. Известно, что NO уменьшает адгезию лейкоцитов к эндотелию, тормозит транс-эндотелиальную миграцию моноцитов, поддерживает нормальную проницаемость эндотелия для липопротеинов и моноцитов, ингибирует окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в субэндотелии. NO способен тормозить пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосуда, а также синтез ими коллагена [6].

Исследования, посвященные оценке маркеров эндотелиальной функции при хроническом простатите (ХП), немногочисленны. Так, в работе А. В. Шангичева (2009) показано, что у пациентов с невоспалительной формой хронического абактериального простатита в крови отмечается снижение

продукции оксида азота, а в группе больных воспалительной формой, напротив, его увеличение, наряду с повышением активности NO-синтазы [7]. Это позволило авторам предположить, что увеличение содержания оксида азота приводит к накоплению супероксида и увеличению образования пероксинитрита в крови и секрете простаты, увеличивая проницаемость сосудов и нарушая градиентность гематопростатического и гемотестикулярного барьеров. Следует предположить, что патологическое действие избытка оксида азота и его метаболитов носит не только местный, но и системный характер, вовлекая в патологический процесс эндотелиальную выстилку сосудов большинства органов и систем. Известно, что одним из основных клинических синдромов хронического простатита является синдром вегетативной дисфункции, характеризующийся повышенной активностью симпатической нервной системы (гиперсимпатотонией) и снижением защитной вагусной активности сердечной деятельности [8]. Гиперактивность симпатической нервной системы приводит к изменению скорости кровотока (увеличению напряжения сдвига), увеличению активности тромбоцитарных агентов (серотонина, аденозиндифосфата, тромбина), а также активации биологически активных веществ, циркулирующих в крови и продуцируемых эндотелием (катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, брадикинин, гистамин и другие) [9, 10]. Все эти процессы являются ключевыми механизмами развития дисфункции эндотелия. В этой связи представляет интерес взаимосвязь между маркерами вегетативной и эндотелиальной дисфункции у больных ХП.

Цель исследования — изучить такие параметры эндотелиальной дисфункции, как количество десквамированных эндотелиоцитов, содержание нитратов, нитритов, суммарное содержание метаболитов оксида азота, концентрацию фактора фон Виллебранда и гомоцистеина у больных ХП в зависимости от типа вегетативного обеспечения.

Материалы и методы

В настоящей работе представлены результаты обследования 183 больных ХП, средний возраст которых составил $34,2 \pm 8,1$ года. В контрольную группу были включены 32 здоровых мужчины, сопоставимых по возрасту с основной группой пациентов (средний возраст $32,4 \pm 6,2$ года). Диагноз ХП был установлен на основании оценки данных анамнеза, клинической картины, физического исследования, включающего пальцевое исследование простаты, микробиологического исследования мочи, секрета простаты и трансректального

ультразвукового исследования предстательной железы. При изучении этиологии ХП у 64 (35 %) мужчин была установлена бактериальная природа заболевания (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*), у остальных 119 (65 %) пациентов ХП носил абактериальный характер. В случае асептического генеза ХП пациентам проводилась физиотерапия, массаж простаты; при микробном характере заболевания лечение дополнялось антибактериальными препаратами (макролиды, фторхинолоны). В исследование не включались пациенты старше 45 лет, имевшие различные заболевания сердца в анамнезе, воспалительные заболевания любой другой локализации, нарушения углеводного обмена.

С целью качественной и количественной оценки вегетативных нарушений проводилось анкетирование пациентов и определение параметров variability ритма сердца. Анкетирование больных осуществлялось с помощью вопросника для выявления признаков вегетативных изменений с последующим расчетом вегетативных показателей: индекса Кердо и минутного объема крови непрямым способом Лилле-Штрандера и Цандера. Всем больным проводилось суточное холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) при помощи мониторингового комплекса «Astrocard» с одноименным программным обеспечением, с анализом спектральных (Tp, VLF, HF, LF) и временных (SDNN, SDANN, pNN50 %, rMSSD) показателей variability ритма сердца.

Функциональное состояние эндотелия исследовалось с помощью проведения пробы с реактивной гиперемией, подсчета числа десквамированных эндотелиоцитов в крови, определения концентрации эндотелина-1, гомоцистеина и фактора фон Виллебранда в плазме крови.

Проба с реактивной гиперемией выполнялась следующим образом: на верхнюю треть плеча, выше места локализации плечевой артерии, накладывали манжету тонометра и накачивали ее до давления, превышающего систолическое артериальное давление на 50 мм рт. ст., что приводило к прекращению кровотока в плече. Компрессию сохраняли в течение 5 минут, затем вызывали быструю декомпрессию. Сразу после стравливания воздуха из манжеты в течение 15 секунд (фаза реактивной гиперемии) выполняли измерение скорости кровотока, а в течение 60 секунд оценивали диаметр плечевой артерии. После 15 минут отдыха и восстановления исходного диаметра плечевой артерии проводили следующую пробу с нитроглицерином: пациенту давали 500 мкг нитроглицерина сублингвально и измеряли диаметр плечевой артерии через 1, 2, 3, 4, 5 минут.

Количество десквамированных эндотелиоцитов (ДЭЦ) в крови определяли по методу J. Hladovec (1978) [11]. Нитроксидпродуцирующую функцию эндотелия оценивали по содержанию нитритов/нитратов в сыворотке крови по методу П. П. Голикова (2004) [12]. Определение концентрации эндотелина-1 в плазме крови проводили методом иммуноферментного анализа с помощью набора «ENDOTELIN (1–21), Biomedica Group» (Австрия). Определение концентрации гомоцистеина в плазме крови проводили иммуноферментным методом (система «Axis-Shield», Норвегия). Уровень фактора фон Виллебранда определялся с помощью иммуноферментного набора для количественного определения коллагенсвязывающей активности vWF в плазме крови («Technoclone», Австрия).

Все больные дали письменное информированное согласие на участие в исследовании, строго соблюдались требования Хельсинкской декларации.

Статистическая обработка материала проведена с применением пакета статистических программ «Statistica 6.0». Полученные данные подчинялись закону нормального распределения (по критерию Колмогорова-Смирнова), в связи с чем статистическую значимость межгрупповых различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, а данные представлены в виде $M \pm SD$. Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при двустороннем уровне $p < 0,05$.

Результаты

При анкетировании пациентов с ХП в 70 % случаев (128 пациентов) выявлены вегетативные расстройства. Так, у 117 пациентов (64 %) вегетативные нарушения были представлены активацией симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) — «симпатотоники»; у 11 (6 %) больных — преимущественной активацией парасимпатического отдела ВНС — «ваготоники»; у 55 (30 %) пациентов наблюдалось вегетативное равновесие — «эйтоники». При изучении variability ритма сердца у больных ХП наиболее низкие значения спектральных и временных параметров с одновременным увеличением коэффициента LF/HF были зафиксированы у лиц с повышенной симпатической активностью («симпатотоников»), что в целом соответствовало результатам анкетирования. У пациентов — «эйтоников» и «ваготоников», выделенных на основании анкетирования, параметры variability ритма сердца статистически не отличались от показателей лиц контрольной группы.

При изучении эндотелиальной функции у больных ХП было установлено, что количество десквамированных эндотелиоцитов в крови пациентов с повышенной симпатической активностью составило $(4,2 \pm 0,63) \times 10^4/\text{л}$, что было на 73 % больше, чем у больных ХП с преобладающей ваготонией $(2,42 \pm 0,14) \times 10^4/\text{л}$ и на 57 % выше, чем у «эйтоников» $(2,66 \pm 0,57) \times 10^4/\text{л}$, ($p < 0,05$). Количество циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов у больных ХП с активацией симпатического звена ВНС в 2,6 раза превышало данный показатель здоровых мужчин $(1,57 \pm 0,75) \times 10^4/\text{л}$. Содержание десквамированных эндотелиоцитов у пациентов групп «ваготоников» и «эйтоников» по сравнению со здоровыми лицами также было выше на 54 и 69 % соответственно ($p < 0,05$).

В дальнейшем было изучено содержание фактора фон Виллебранда в плазме крови больных ХП. Его концентрация при ХП на 27,9 % превышала уровень данного гликопротеина у здоровых мужчин $(1,43 \pm 0,47$ и $1,11 \pm 0,25$ МЕ/мл соответственно, $p < 0,05$).

Поскольку лиц с активацией парасимпатического звена ВНС, выделенных по клиническим симптомам и с помощью индекса Кердо, было существенно меньше, чем пациентов двух других групп, а по параметрам variability ритма сердца они не отличались от «эйтоников», при изучении нитроксидпродуцирующей функции эндотелия данные пациенты были объединены с группой со сбалансированной функцией ВНС.

Установлено, что у больных с повышенной активностью симпатического звена ВНС уровень нитритов и суммарное содержание метаболитов оксида азота было меньше на 43,6 и 19,1 % соответствующих параметров у остальных пациентов. Концентрация нитратов и суммарное содержание метаболитов оксида азота при активации симпатического звена ВНС была снижена на 22 % относительно этих показателей как у больных «эйтоников», так и у здоровых лиц ($p < 0,05$).

Содержание эндотелина-1 в условиях симпатотонии увеличивалось по сравнению с пациентами со сбалансированной функцией ВНС и здоровыми мужчинами на 88,3 и 79,6 % соответственно ($p < 0,05$) (табл. 1).

Кроме таких основных факторов риска атеросклероза, как артериальная гипертензия, нарушения углеводного обмена, ожирение и ряда других состояний, в настоящее время немаловажное значение придают гипергомоцистеинемии [13]. В этой связи было изучено содержание гомоцистеина в крови у 63 пациентов с ХП и установлено, что уровень гомоцистеина превышал верхнюю

Таблица 1

**НИТРОКСИДПРОДУЦИРУЮЩАЯ ФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ
И СОДЕРЖАНИЕ ЭНДОТЕЛИНА-1 СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПРОСТАТИТОМ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ВЕГЕТАТИВНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ (M ± SD)**

Показатель	Контрольная группа (n = 32)	Больные ХП «эйтоники» (n = 66)	Больные ХП «симпатотоники» (n = 117)
NO ₂ , мкмоль/л	5,68 ± 1,55	7,57 ± 3,66*	4,27 ± 3,01#
NO ₃ , мкмоль/л	33,5 ± 8,23	29,94 ± 9,58	26,09 ± 12,49*
NO _x , мкмоль/л	39,19 ± 9,3	37,52 ± 10,54	30,37 ± 12,46*,#
Эндотелин-1 (фмоль/мл)	1,08 ± 0,39	1,03 ± 0,59	1,94 ± 1,22*,#

Примечание: ХП — хронический простатит; * — статистическая значимость различий по сравнению с группой контроля (p < 0,05); # — статистическая значимость различий по сравнению с пациентами-«эйтоники» (p < 0,05).

Таблица 2

**НИТРОКСИДПРОДУЦИРУЮЩАЯ ФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ, СОДЕРЖАНИЕ ЭНДОТЕЛИНА-1
И ФАКТОРА ФОН ВИЛЛЕБРАНДА В ПЛАЗМЕ КРОВИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ГОМОЦИСТЕИНА
У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПРОСТАТИТОМ (M ± SD)**

Показатель	Больные ХП с нормальным уровнем гомоцистеина (n = 30)	Больные ХП с повышенным уровнем гомоцистеина (n = 33)
NO ₂ , мкмоль/л	7,24 ± 2,54	6,25 ± 1,58*
NO ₃ , мкмоль/л	29,45 ± 9,24	28,51 ± 8,21
NO _x , мкмоль/л	36,69 ± 9,82	34,76 ± 8,77
Эндотелин-1 (фмоль/мл)	0,77 ± 0,26	0,92 ± 0,39*
vWF (МЕ/мл)	1,23 ± 0,43	1,58 ± 0,44*

Примечание: ХП — хронический простатит; * — статистическая значимость различий по сравнению с больными хроническим простатитом с нормальным уровнем гомоцистеина (p < 0,05).

Таблица 3

**ПОКАЗАТЕЛИ СОСУДОДВИГАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ,
ВЫЗВАННЫЕ ПОТОКОМ, У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПРОСТАТИТОМ
С РАЗЛИЧНЫМ ТИПОМ ВЕГЕТАТИВНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ (M ± SD)**

Показатель	Пациенты-«эйтоники» (n = 18)	Пациенты-«ваготоники» (n = 11)	Пациенты- «симпатотоники» (n = 36)
D0, мм	3,86 ± 0,5	3,18 ± 0,23	4,24 ± 0,59
V0, м/с	1,17 ± 0,2	1,19 ± 0,14	0,38 ± 0,09*,#
D, мм	4,63 ± 0,96	4,71 ± 0,46	4,4 ± 0,67
V, м/с	1,78 ± 0,13	1,76 ± 0,12	1,86 ± 0,23*,#
ΔD, мм	0,86 ± 0,76	0,56 ± 0,16	0,2 ± 0,6
Дилатация, вызванная потоком, %	14,12 ± 3,4	10,12 ± 2,4	3,18 ± 1,4*,#
K, ед.	0,73 ± 0,14	0,43 ± 0,18	0,02 ± 0,005*,#

Примечание: ХП — хронический простатит; * — статистическая значимость различий по сравнению с показателями пациентов с ваготонией (p < 0,05); # — статистическая значимость различий по сравнению с «эйтоники» (p < 0,05).

границу нормы у 33 больных ХП (52,4%). При этом у пациентов с ХП содержание гомоцистеина было увеличено на 33,2% по сравнению со здоровыми мужчинами ($15,34 \pm 7,31$ мкмоль/л при ХП и $11,51 \pm 6,18$ мкмоль/л в группе контроля, $p < 0,05$).

Из всей изучаемой группы больных ХП случайным образом были отобраны 63 пациента, у которых определили уровень гомоцистеина в крови. В зависимости от содержания гомоцистеина больные были распределены в две группы, и у пациентов каждой из них изучено содержание нитритов, нитратов, суммарное содержание метаболитов оксида азота и уровень эндотелина-1. Так, 1-ю группу составили больные с нормальным уровнем гомоцистеина ($9,57 \pm 4,73$ мкмоль/л), 2-ю группу — мужчины с повышенным содержанием данной аминокислоты ($20,87 \pm 4,47$ мкмоль/л) (табл. 2).

Основные различия между изучаемыми группами пациентов касались содержания нитритов и уровня эндотелина-1. Так, уровень NO_2 у пациентов с ХП 2-й группы был снижен на 13,7% по сравнению с аналогичным параметром лиц с нормальным содержанием гомоцистеина. Концентрация эндотелина-1 у мужчин с повышенной концентрацией изучаемой аминокислоты, напротив, превышал указанный параметр лиц 1-й группы на 19,5% ($p < 0,05$). Уровень нитратов, а также суммарное содержание метаболитов оксида азота в сыворотке крови пациентов с ХП 2-й группы также имел тенденцию к снижению, однако различие не было статистически значимым. Содержание фактора фон Виллебранда в плазме крови 2-й группы на 28,4% превышало его уровень пациентов с нормальным уровнем гомоцистеина ($p < 0,05$).

При проведении корреляционного анализа между содержанием гомоцистеина, нитритов, нитратов, суммарным содержанием метаболитов азота и уровнем эндотелина-1 выявлена прямая положительная связь средней силы между концентрацией гомоцистеина и эндотелина-1 ($r = 0,49$ при $p < 0,001$). Аналогичный характер направления и силу связи имело взаимоотношение между содержанием гомоцистеина и фактора фон Виллебранда ($r = 0,56$ при $p < 0,001$).

У 65 больных, отобранных среди всей группы больных ХП случайным образом, была изучена сосудодвигательная функция эндотелия в пробах с реактивной гиперемией и эндотелийнезависимой вазодилатацией. При ультразвуковом исследовании плечевой артерии у больных ХП с вегетативными расстройствами была отмечена значительно меньшая исходная скорость кровотока у «симпатотоников» по сравнению с «ваготониками» и «эйтони-

ками» при отсутствии существенной разницы исходного диаметра плечевой артерии в обследуемых группах (табл. 3).

При проведении пробы с реактивной гиперемией обращает на себя внимание отсутствие должной степени дилатации плечевой артерии у «симпатотоников» по сравнению с показателями «ваготоников» и «эйтоников» (степень дилатации, вызванная потоком, составила $3,18 \pm 1,4$; $10,12 \pm 2,4$ и $14,12 \pm 3,4$ % соответственно). Аналогично снижалась и чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелий при проведении пробы с эндотелийнезависимой вазодилатацией. До проведения пробы с нитроглицерином по основным показателям кровотока, включая диаметр плечевой артерии, значимых различий между группами обследованных пациентов не выявлено. При проведении данной пробы диаметр плечевой артерии был значительно меньше в группе пациентов с симпатотонией, по сравнению с аналогичным показателем двух других подгрупп ($p < 0,05$). Соответственно этому значительно различалась и степень дилатации, вызванной нитроглицерином, во всех сравниваемых группах. Учитывая сложность сопоставления результатов исследования сосудодвигательной функции эндотелия в исследуемых группах, когда у одних больных значительно возрастала скорость кровотока, но при этом не происходило существенного изменения диаметра сосуда, а у других в значительно меньшей степени изменялся диаметр артерии при сравнимых скоростях кровотока, проводился расчет чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелий (К). Его величина у пациентов исследуемых групп имела обратную зависимость от степени вегетативных нарушений. Так, в группе лиц со сбалансированной функцией ВНС К составил $0,73 \pm 0,14$, у лиц с ваготонией — $0,43 \pm 0,18$, а у пациентов с симпатотонией — $0,02 \pm 0,005$ ($p < 0,05$).

Обсуждение

При изучении эндотелиальной функции у больных ХП в зависимости от типа вегетативного обеспечения было установлено, что количество десквамированных эндотелиоцитов в крови пациентов с симпатотонией значительно превышало аналогичный показатель у больных с ваготонией, со сбалансированной функцией ВНС и у здоровых мужчин. У больных «симпатотоников» был значительно снижен уровень нитритов и суммарное содержание метаболитов оксида азота по сравнению с параметрами пациентов со сбалансированной функцией ВНС. Содержание эндотелина-1 в условиях симпатотонии, напротив, увеличивалось, в от-

личие от мужчин со сбалансированной функцией ВНС. Снижение уровня оксида азота у больных ХП с симпатотонией, вероятно, связано с его разрушением или повышенным захватом свободными радикалами, которые образуются в процессе перекисного окисления липидов, активирующегося в условиях повышенной активности симпатической нервной системы. Это приводит к увеличению выработки пероксинитрита, обладающего мощным проапоптотическим действием на эндотелиоциты. Известно, что гипергомоцистеинемия может вызывать дисфункцию эндотелия из-за нарушения окислительно-восстановительных реакций в нем, повышения уровня свободных радикалов, снижения антирадикальной защиты и уменьшения уровня оксида азота [14, 15]. Кроме того, эндотелиальная дисфункция может развиваться вследствие влияния избыточного количества гомоцистеина на активацию коагуляционных факторов (тканевого фактора и фактора XII) и/или их ингибиторов. Данные процессы могут являться самостоятельным фактором риска раннего развития и неблагоприятного клинического течения атеросклероза, в том числе и у больных ХП. Повышенный уровень гомоцистеина сыворотки крови у больных ХП может являться неблагоприятным фактором риска развития эндотелиальной дисфункции путем снижения уровня нитритов и увеличения содержания мощного вазоконстриктора — эндотелина-1. Одним из патогенетических механизмов, опосредующим патологические эффекты гипергомоцистеинемии как в артериальном, так и в венозном русле, вероятно, является развитие оксидантного стресса.

Фактор фон Виллебранда является еще одним из показателей функции эндотелия. Благодаря наличию трех активных центров в составе этого белка, два из которых связываются с рецепторами тромбоцитов (GPIb), а один — с субэндотелием или коллагеновыми волокнами, фактор фон Виллебранда обеспечивает адгезию тромбоцитов на субэндотелиальном матриксе поврежденных сосудов. Кроме того, он осуществляет транспорт VIII фактора свертывания крови, предохраняя его от разрушения, участвует в образовании мостиков через рецепторы GPIIb/IIIa при активации тромбоцитов [3]. Рядом авторов показано, что уровень фактора фон Виллебранда связан с возрастанием тяжести поражения коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца [16]. Повышение уровня фактора фон Виллебранда в плазме крови у больных ХП на фоне развития эндотелиальной дисфункции может являться предрасполагающим фактором к развитию тромбозов у данной категории пациентов.

Заключение

Таким образом, в патогенезе эндотелиальной дисфункции при ХП, характеризующейся снижением нитроксидпродуцирующей функции эндотелия, увеличением содержания десквамированных эндотелиоцитов, уровня эндотелина-1 и фактора фон Виллебранда, ведущее значение принадлежит мощной активации симпатического звена ВНС и гипергомоцистеинемии. Вегетативная и эндотелиальная дисфункция могут являться неблагоприятными факторами раннего развития артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца у данной категории пациентов и требуют своевременной медикаментозной коррекции.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Покровский В. И., Виноградов Н. А. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства. *Терапевтический архив*. 2005;1:82–87. [Pokrovsky VI, Vinogradov NA. Nitrogen oxide: physiological and pathophysiological properties. *Terapevticheskiy Arkhiv* = Therapeutic Archive. 2005;1:82–87. In Russian].
2. Агеев Ф. Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. *Сердечная недостаточность*. 2003;1:22–25. [Ageev FT. The role of endothelial dysfunction in development and progressing of cardiovascular diseases. *Serdechnaya Nedostatochnost* = Heart Failure. 2003;1:22–25. In Russian].
3. Баркаган З. С. Введение в клиническую гемостазиологию. М.: Ньюдиамед; 1998. 46 с. [Barkagan ZS. Introduction to the clinical hemostasiology. Moscow: Newdiamed; 1998. 46 p. In Russian].
4. Бувальцев В. И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Международный медицинский журнал*. 2001;3:3–6. [Buvaltsev VI. Endothelial dysfunction as new concept of prevention and treatment of cardiovascular diseases. *International Medical Journal*. 2001;3:3–6. In Russian].
5. Титов В. Н. Биохимические маркеры эндотелия и его роль в единении функционально разных пулов межклеточной среды и пула внутрисосудистой жидкости. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2007;4:6–15. [Titov VN. The role of biochemical endothelial markers in unification of functionally different pools of the intercellular environment and a pool of intravascular liquid. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2007;4:6–15. In Russian].
6. Шестакова М. В. Дисфункция эндотелия — причина или следствие метаболического синдрома? *Русский медицинский журнал*. 2001;9 (2):88–90. [Shestakova MV. Endothelial dysfunction — the reason or consequence of metabolic syndrome? *Russkii Meditsinskii Zhurnal* = Russian Medical Journal. 2001;9 (2):88–90. In Russian].
7. Шангичев А. В. Оксид азота в крови, секрете простаты и эякуляте при терапии хронического абактериального простатита/синдрома хронической тазовой боли категории IIIA. *Казанский медицинский журнал*. 2009;1:69–71. [Shangichev AV. Nitrogen oxide in blood, secret of prostate and an ejaculate at therapy of chronic abacterial prostatitis/syndrome

of chronic pelvic pain of category IIIA. *Kazanskii Meditsinskii Zhurnal* = *Kazan Medical Journal*. 2009;1:69–71. In Russian].

8. Щетинин В. В., Зотов Е. А. Простатит. М.: Медицина; 2003. 488 с. [Schetinin VV, Zotov EA. Prostatitis. Moscow: Medicine; 2003. 488 p. In Russian].

9. Вейн А. М. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение. М.: МИА; 2003. 752 с. [Vein AM. Autonomic dysfunction. The clinic, diagnosis, treatment. Moscow: MIA; 2003. 752 p. In Russian].

10. Вейн А. М. Лекции по неврологии неспецифических систем мозга. М.: МЕДпресс-информ; 2010. 112 с. [Vein AM. Lectures on neurology nonspecific systems of the brain. Moscow: MEDpress-Inform; 2010. 112 p. In Russian].

11. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions. *Physiologia Bohemoslovaca*. 1978;27:140–144.

12. Голиков П. П., Николаева Н. Ю. Метод определения нитрита/нитрата (Nox) в сыворотке крови. *Вопр. биомед. химии*. 2004;1:79–85. [Golikov PP, Nikolaeva NYu. Methods of determination of nitrite/nitrate (Nox) in serum. *Voprosy Biomeditsinskoi Khimii* = *Issues of Biomedical Chemistry*. 2004;1:79–85. In Russian].

13. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattström LE, Ueland PM et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *J Am Med Assoc*. 1997;22(3):1775–1781.

14. Fu WY, Dudman NP, Perry MA, Wang XL. Homocysteinemia attenuates hemodynamic responses to nitric oxide in vivo. *Atherosclerosis*. 2002;161(3):169–176.

15. Daly S, Cotter A, Molloy AE, Scott J. Homocysteine and folic acid: implications for pregnancy. *Semin Vasc Med*. 2005;5(2):190–200.

16. Панченко Е. П., Добровольский А. Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. М.: Медицина; 1999. 463 с. [Panchenko EP, Dobrovolskiy AB. Thrombosis in cardiology. Mechanisms of development and possibility of therapy. Moscow: Medicine; 1999. 463 p. In Russian].

Информация об авторах:

Зайцев Дмитрий Николаевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО ЧГМА Минздрава России;

Говорин Анатолий Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии ГБОУ ВПО ЧГМА Минздрава России.

Author information:

Dmitry N. Zaitsev, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Diseases, Chita State Medical Academy;

Anatoly V. Govorin, MD, PhD, DSc, Head, Department of Internal Diseases, Chita State Medical Academy.

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

**Вы можете оформить подписку на журнал «Артериальная гипертензия»
в агентстве «Роспечать» на 2016 год на персональный адрес или подписаться коллективно
(в этом случае журнал будет доставлен вам на работу).
Стоимость подписки на один номер — 150 рублей.**

Ф.СП-1	Министерство связи РФ АБОНЕМЕНТ на _____ журнал 36876 Индекс издания «Артериальная гипертензия» (наименование издания) Количество комплектов на 201__ год по месяцам <table style="width: 100%; text-align: center; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 25px;">1</td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px;">2</td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px;">3</td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px;">4</td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px;">5</td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px;">6</td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px;">7</td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px;">8</td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px;">9</td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px;">10</td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px;">11</td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px;">12</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; height: 20px;"></td> </tr> </table> Куда _____ (почтовый индекс) _____ (адрес) Кому _____ (фамилия, инициалы)												1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																									
	ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px; text-align: center;">СП</td> <td rowspan="2" style="width: 20px;"></td> <td rowspan="2" style="width: 20px;"></td> <td rowspan="2" style="width: 20px;"></td> <td rowspan="2" style="width: 20px;"></td> <td rowspan="2" style="width: 20px;"></td> <td rowspan="2" style="width: 20px;"></td> <td rowspan="2" style="width: 20px;"></td> <td rowspan="2" style="width: 20px;"></td> <td rowspan="2" style="width: 20px;"></td> <td rowspan="2" style="width: 20px;"></td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; text-align: center;">ПВ</td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center;">место</td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center;">тер.</td> </tr> </table> на _____ журнал 36876 Индекс издания «Артериальная гипертензия» (наименование издания) Количество комплектов стои-мость подписки руб. коп. Количество комплектов переадресовки _____ руб. _____ коп. на 201__ год по месяцам <table style="width: 100%; text-align: center; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 25px;">1</td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px;">2</td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px;">3</td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px;">4</td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px;">5</td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px;">6</td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px;">7</td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px;">8</td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px;">9</td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px;">10</td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px;">11</td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px;">12</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; height: 20px;"></td> </tr> </table> Куда _____ (почтовый индекс) _____ (адрес) Кому _____ (фамилия, инициалы)														СП											ПВ	место	тер.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
		СП																																																		
ПВ	место	тер.																																																		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																									