

ПРОБЛЕМЫ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



Научное общество
по проблемам
женского здоровья



Российское
кардиологическое
общество

Журнал «Проблемы
женского здоровья»

зарегистрирован в Феде-
ральной службе по надзору
за соблюдением законода-
тельства в сфере массовых
коммуникаций и охране
культурного наследия

Регистрационный номер
ПИ №ФС77-40789
от 8 июля 2010 г.

Журнал является
рецензируемым изданием

Перепечатка статей воз-
можна только с письменного
разрешения издательства

Редакция не несет ответ-
ственности за содержание
рекламных материалов

Периодичность издания
4 раза в год

Установочный тираж
10 000 экз.

Учредитель и издатель
ООО «Медиком»

Адрес: 127473 Москва,
а/я 82

E-mail: redaktorpjz@yandex.ru
<http://www.gzrf.ru>

Индекс каталога
Роспечати – 33166

Российский индекс научно-
го цитирования, Импакт-
фактор (РИНЦ 2013) 0,192

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Е.И. Асташкин, д.м.н., проф.
В.В. Бадочкин, д.м.н., проф.
Ю.Б. Белоусов, член-корреспондент РАМН, проф.
В.Ю. Богачев, д.м.н., проф.
Т.Ю. Демидова, д.м.н., проф.
О.А. Кисляк, д.м.н., проф.
Н.К. Рунихина, д.м.н., проф.
Р.И. Стрюк, д.м.н., проф.
О.Н. Ткачева, д.м.н., проф.
Е.В. Уварова, д.м.н., проф.
О.В. Шарапова, д.м.н., проф.
С.А. Шальнова, д.м.н., проф.
Н.А. Шнайдер, д.м.н., проф.
Ийеш Миклош (Венгрия)
Yves Cottin, проф. (Франция)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.Л. Аляви (Узбекистан)
О.Л. Барбараш (Кемерово)
Ю.Н. Беленков (Москва)
С.А. Болдуева (Санкт-Петербург)
М.Г. Бубнова (Москва)
Н.А. Козиолова (Пермь)
В.А. Кузнецов (Тюмень)
А.Д. Куимов (Новосибирск)
Н.П. Лямина (Саратов)
Р.Г. Оганов (Москва)
Л.Т. Пименов (Ижевск)
В.В. Скибицкий (Краснодар)
Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург)
А.И. Чесникова (Ростов-на-Дону)

Научный редактор
И.В. Киселева, к.м.н.

Выпускающий редактор
Т.В. Соловьева

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

PROBLEMS OF WOMEN HEALTH



**Society
of women's health
problems**



**Russian
Society
of Cardiology**

Founder
and Publisher

«**Medicom**»

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

E-mail: redaktorpjz@
yandex.ru

EDITOR-IN-CHIEF
M.G. GLEZER, PhD, prof.

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

EDITORIAL BOARD
E.I. Astashkin, PhD, prof
V.V.Badokin PhD, prof.
Yu.B. Belousov, RAMS corresponding member, prof.
V.Yu. Bogachev, PhD, prof.
T.Yu. Demidova, PhD, prof.
O.A. Kislyak, PhD, prof.
N.K. Runihina PhD, prof.
R.I. Stryuk, PhD, prof.
O.N.Tkacheva, PhD, prof.
E.V.Uvarova, PhD, prof.
O.V. Sharapova, PhD, prof.
S.A. Shal'nova, PhD, prof.
N.A. Shnayder PhD, prof.
Ilyes Miklos (Hungary)
Yves Cottin, prof. (France)

EDITORIAL COUNCIL
A.L.Alyavi (Uzbekistan)
O.L. Barbarash (Kemerovo)
Yu.N. Belenkov (Moscow)
S.A. Boldueva (St.-Petersburg)
M.G. Bubnova (Moscow)
N.A.Koziolova (Perm)
V.A. Kuznetsov (Tyumen)
A.D. Kuimov (Novosibirsk)
N.P. Lyamina (Saratov)
R.G. Oganov (Moscow)
L.T. Pimenov (Izhevsk)
V.V. Skibitsky (Krasnodar)
E.V. Shlyehto (St.-Petersburg)
A.I. Chesnikova (Rostov-na-Donu)

Research Editor
I.V. Kiseleva, PhD

Managing Editor
T.V. Solov'eva

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- С.А. Гридина, С.В. Поветкин*
Сравнительная эффективность свободных и фиксированных радикалов гипотензивных средств у больных артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска..... 5
- В.В. Скибицкий, З.Т. Сокаева, Т.Б. Заболотских, А.В. Фендрикова, Д.В. Сиротенко*
Особенности липидокорректирующего и кардиопротективного действия различных вариантов гиполипидемической терапии у мужчин и женщин с метаболическим синдромом..... 12
- Т.А. Мулерова, Е.Г. Учасова, А.А. Кузьмина, М.Ю. Огарков*
Факторы риска и поражение органов-мишеней у больных артериальной гипертензией в зависимости от активности ренина плазмы среди женщин двух этических групп Горной Шории..... 21
- Ю.Ю. Чеботарева, В.Г. Овсянников, И.Г. Елесина*
Механизмы репродуктивных нарушений при первичной олигоменорее у девушек-подростков..... 31
- Е.А. Улубиева, А.Г. Автандилов, А.В. Тимофеева, Н.В. Верткина*
Структурно-функциональные изменения артерий у практически здоровых женщин под влиянием возраста и курения..... 38

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- О.Л. Барбараш, Е.Н. Усольцева*
Врожденные пороки сердца и беременность..... 45

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Н.А. Шнайдер, А.С. Ольшанская, Е.А. Шаповалова, Е.Ю. Чешейко, А.В. Дюжакова*
Проблемы дифференциальной диагностики первичного идиопатического гемохроматоза и синдрома Штурге-Вебера у 46-летней женщины с симптоматической эпилепсией и поражением органа зрения..... 56

ОБМЕН ОПЫТОМ

- Е.В. Кудина, В.Н. Ларина*
Тактика ведения женщин с артериальной гипотензией в зависимости от клинического варианта..... 66

ИНФОРМАЦИЯ

- Информационное письмо.....** 71
- Правила для авторов.....** 72

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

S.A. Gridina, S.V. Povetkin

The free and the fixed combinations of hypotensive drugs at patients with arterial hypertension high and very high risk..... 5

V.V. Skibitsky, Z.T. Sokaeva, T.B. Zabolotskih, A.V. Fendrikova, D.V. Sirotenko

Features of lipid corrective and cardio protective effect different optionslipid-lowering therapy in men and women with metabolic syndrome..... 12

T.A. Mulerova, E.G. Uchasova, A.A. Kuzmina, M.Yu. Ogarkov

Risk factors and target organ damage in hypertensive patients depending on the activity of plasma renin women of two ethnic groups Mountain Shoria..... 21

Yu.Yu. Chebotareva, V.G. Ovsyannikov, I.G. Elesina

The mechanisms of reproductive disorders in primary oligomenorrhea in adolescent girls..... 31

E.A. Ulubieva, A.G. Avtandilov, A.V. Timofeev, N.V. Vertkin

Structural and functional changes of the arteries in healthy women under the influence of age and smoking..... 38

REVIEW

O.L. Barbarash, E.N. Usoltseva

Congenital heart disease and pregnancy..... 45

CLINICAL CASE

N.A. Shnayder, A.S. Olshanskaya, E.A. Shapovalov, E.Yu. Chesheiko, A.V. Diuzhakova

Problems of differential diagnosis of primary idiopathic hemochromatosis and Sturge–Weber syndrome in 46-years old woman with symptomatic epilepsy and eyes damage..... 56

EXCHANGE OF EXPERIENCE

E.V. Kudina, V.N. Larina

Management policy for women with arterial hypotension depending on its clinical form..... 66

INFORMATION

Letters to the readers..... 71

Rules for the authors..... 72

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СВОБОДНЫХ И ФИКСИРОВАННЫХ КОМБИНАЦИЙ ГИПОТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ВЫСОКОГО И ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО РИСКА

С.А. Гридина¹, С.В. Поветкин²

¹ ОБУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер», Курск, Россия

² ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск

Повышение приверженности, достижение максимальной эффективности фармакотерапии больных артериальной гипертонией является одной из актуальных проблем современной кардиологии. **Цель исследования.** Сравнительное изучение клинической эффективности свободных и фиксированных комбинаций гипотензивных средств у больных артериальной гипертонией высокого и очень высокого риска. **Методы исследования.** В исследование было включено 120 больных артериальной гипертонией 2–3 степени, имеющих критерии высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. В качестве стартовых схем терапии использовали следующие сочетания препаратов: 1-я группа – амлодипин + рамиприл; 2-я группа – амлодипин + лизиноприл; 3-я группа – фиксированная комбинация – экватор. На третьей ступени лечения назначали бисопролол, на четвертой ступени – индапамид. **Результаты.** Сравнительная межгрупповая оценка выраженности антигипертензивного эффекта вариантов фармакотерапии продемонстрировала преимущество фиксированной комбинации амлодипина и лизиноприла по сравнению с их свободной комбинацией, а также сочетание амлодипина и рамиприла. Указанное преимущество выразилось в большей степени снижения систолического артериального давления у больных третьей группы в сопоставлении с пациентами первой и второй групп. Количество пациентов, достигших целевого уровня артериального давления при использовании второй ступени фармакотерапии, было более значимо в третьей группе (32,5%) по сравнению как с первой (10%, $p < 0,05$), так и со второй (12,5%, $p > 0,05$) группами наблюдения. **Заключение.** Использование экватора, как в виде стартовой терапии больных артериальной гипертонией высокого и очень высокого риска, так и в сочетании с препаратами третьей и четвертой ступеней лечения, обеспечивало достоверно более выраженный гипотензивный эффект и более раннее достижение целевого уровня артериального давления по сравнению с фармакотерапией, основанной на свободных комбинациях амлодипина, лизиноприла или рамиприла.

Ключевые слова: артериальная гипертония, комбинированная фармакотерапия.

The free and the fixed combinations of hypotensive drugs at patients with arterial hypertension high and very high risk

S.A. Gridina¹, S.V. Povetkin²

¹ «A regional clinical antitubercular clinic», Kursk, Russia

² «Kursk state medical university» of the Russian Ministry of Health, Kursk

Commitment increase, achievement of maximum efficiency of pharmacotherapy of patients with an arterial hypertension, is one of actual problems of cardiology now. **Research objective.** Comparative studying of clinical efficiency of the free and fixed combinations of hypotensive means at patients with an arterial hypertension of high and very high risk. **Research methods.** Research included 120 patients with an arterial hypertension of 2–3 degrees having criteria of high and very high risk of development of cardiovascular complications. As starting schemes of therapy used the following combinations of preparations: the 1st group – amlodipin + ramipril; the 2nd group – amlodipin + lizinopril; the 3rd group – the fixed combination – the equator. At the third step of treatment appointed bisoprolol, at the fourth step – indapamid. **Results.** The comparative intergroup assessment of expressiveness of hypotensive effect of options of pharmacotherapy showed advantage of the fixed combination of an amlodipin and a lizinopril in comparison with their free combination, and also a combination of an amlodipin and a ramipril. The specified advantage was expressed more decrease in systolic arterial pressure at patients of the third group in comparison to patients of the first and second groups. The number of the patients who reached the target level of arterial pressure when using the second step of pharmacotherapy was more significant in the third group (32,5%) on comparison as with the first (10%, $p < 0,05$), and with the second (12,5%, $p < 0,05$) groups of supervision. **Conclusion.** Use of the equator, as in the form of starting therapy of patients arterial hypertension of high and very high risk, and in combination with preparations of the third and fourth treatment steps, provided authentically more expressed hypotensive effect and earlier achievement of target level of arterial pressure in comparison with the pharmacotherapy based on free combinations of an amlodipin, lizinopril or ramipril.

Key words: arterial hypertension, the combined pharmacotherapy.

✉ ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гридина Светлана Алексеевна, врач-терапевт ОБУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер». Адрес: 305511, РФ, Курская область, Курский район, д. Щетинка

Результаты крупных контролируемых клинических исследований, а также выполненные в разных странах мира фармакоэпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что значительному числу пациентов с артериальной гипертонией (АГ) 1-й степени и практически всем пациентам с АГ 2–3-й степени для достижения оптимального контроля артериального давления (АД) необходимо одновременно принимать не менее двух антигипертензивных препаратов [1–7]. Как указывается в национальных и международных рекомендациях по лечению АГ, одновременное назначение гипотензивных средств с различными механизмами действия делает возможным более быстрое и стойкое снижение АД до целевого уровня, позволяет подавить контррегуляторные механизмы повышения АД, обеспечивает более эффективную защиту органов-мишеней, а также снижает частоту возникновения побочных эффектов [8, 9]. Однако сложность режима одновременного приема нескольких препаратов и рост затрат на их приобретение в ряде случаев существенно снижают приверженность больных к лечению. Одним из путей решения данной проблемы является использование фиксированных комбинаций лекарственных средств.

В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке в виде комбинированных препаратов с фиксированной дозировкой представлены практически все рациональные сочетания гипотензивных средств. Одной из ведущих на сегодняшний день комбинаций является сочетание ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов кальциевых каналов (БКК). Однако в реальной клинической практике не всегда в полной мере используются возможности комбинированной фармакотерапии больных АГ, включающей фиксированные комбинации лекарственных препаратов.

Целью работы являлось сравнительное изучение клинической эффективности свободных и фиксированных комбинаций гипотензивных средств у больных артериальной гипертонией высокого и очень высокого риска.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения. В исследование было включено 120 больных артериальной гипертонией 2–3 степени, имеющих критерии высокого и очень

высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений [8].

Критерии не включения. Наличие порока сердца, инфаркта миокарда, инсульта, стабильной стенокардии напряжения III–IV ФК в период обследования или в анамнезе; наличие хронической сердечной недостаточности III–IV ФК; нарушение ритма и проводимости сердца, требующие антиаритмической терапии; симптоматическая АГ; наличие хронической бронхолегочной патологии, сахарного диабета; сопутствующая патология, требующая постоянной медикаментозной терапии.

Описание исследования. В основную группу вошли мужчины и женщины в возрасте от 45 до 65 лет. Среднее значение возраста пациентов составляло 63,0 года (58,0–64,0). Длительность артериальной гипертонии – $10,6 \pm 2,89$ лет. Мужчины составили 30% (36 человек), женщины – 70% (84 человека). Среди включенных в исследование больных преобладали лица с 3-й степенью АГ – 95 пациентов (79,1%), со 2-й степенью – 25 пациентов (20,9%). Высокий риск был определен у 58 пациентов (48,3%), очень высокий – у 62 больных (51,7%).

Пациентам, удовлетворяющим критериям включения в основную группу, в течение трехдневного плацебо-периода применяли клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования, после чего пациенты были рандомизированы (стратификационным методом) по трем группам, отличающимся стартовыми схемами фармакотерапии – фиксированная и свободные комбинации ИАПФ и дигидропиридинового БКК. В скрининговом периоде, при необходимости, пациенты могли использовать каптоприл. До скринингового периода у всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Для фармакологической коррекции АГ использовали различные варианты второй степени фармакотерапии. В качестве стартовых схем лечения назначали следующие сочетания препаратов: 1-я группа – амлодипин 5–10 мг/сут (Нормодипин, ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия) + рамиприл 5–10 мг/сут (Амприлан, АО «КРКА», Словения); 2-я группа – амлодипин 5–10 мг/сут (Нормодипин, ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия) + лизиноприл

✉ ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Поветкин Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3

10–20 мг/сут (Диротон, ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия); 3-я группа – фиксированная комбинация амлодипина и лизиноприла (Экватор 1 таблетка (5+10 мг)/сут. – 1 таблетка (10+20 мг)/сут, ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия). На третьей ступени лечения назначали бисопролол 5–10 мг/сут (Бидоп, ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия). На четвертой ступени – индапамид 1,5 мг/сут (Индапамид МВ ШТАДА, Макиз-Фарма ООО, Россия).

В каждой из трех групп проводилось титрование доз препаратов. Критерием увеличения дозы было отсутствие достижения целевого артериального давления – менее 140/90 мм рт.ст. – оцениваемого при очередном визите пациента, осуществляемом каждые 2 недели. Продолжительность подбора доз препаратов на второй и третьей ступенях лечения составляла 4 недели (для каждой ступени). Общая длительность наблюдения – 14 недель. Оценка казуальных («офисных») значений АД проводилась в соответствии с существующими методическими требованиями [8].

В качестве критериев эффективности гипотензивной терапии использовали величину снижения систолического, диастолического АД (САД и ДАД соответственно), число больных, достигших целевого уровня АД, учитывали также динамику числа сердечных сокращений (ЧСС). Сравнительная оценка критериев проводилась перед переводом больных на третью ступень фармакотерапии и в конце срока наблюдения.

Статистическая обработка данных. Проводилась с помощью программы STATISTICA v8.0. Предварительно проводили оценку принадлежности совокупностей данных к нормальному распределению. При нормальном распределении изучаемые параметры описывали с помощью их среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). При распределении показателей, отличном от нормального, их описание осуществляли с по-

мощью медианы (Me) и межквартильного интервала (нижний – 25% и верхний – 75% квартили). Количественные показатели оценивали с помощью t-критерия (критерий Стьюдента) для независимых и зависимых переменных. При распределении переменных, отличном от нормального, достоверность различий оценивали с помощью непараметрических методов – Уилкоксона и Манна-Уитни (для зависимых и независимых переменных соответственно). Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$. Для устранения ошибочных оценок наличия достоверности различий параметров при множественном сравнении подгрупп применяли поправку Бонферрони. При сравнении дискретных величин в системе четырехпольных таблиц с помощью критерия χ^2 последний оценивали с коррекцией на непрерывность по Йетсу. При наличии в одном из полей таблицы 2x2 значения признака менее 5 использовали точный критерий Фишера [10, 11].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У больных каждой из исследуемых групп как 4-, так и 14-недельная терапия сопровождалась достоверным снижением АД, ЧСС, что было наиболее выражено в конце срока наблюдения (табл. 1–3).

Сравнительная межгрупповая оценка выраженности антигипертензивного эффекта различных вариантов фармакотерапии в конце 4-й недели лечения продемонстрировала преимущество фиксированной комбинации амлодипина и лизиноприла (Экватор) по сравнению с их свободной комбинацией, а также сочетанием амлодипина и рамиприла (рис. 1).

Указанное преимущество выражалось в большей степени снижения САД ($p < 0,001$) и ДАД ($p > 0,05$) у больных третьей группы в сопоставлении с пациентами первой и второй групп.

Таблица 1

Динамика офисных значений АД и ЧСС у пациентов первой группы (амлодипин + рамиприл) в процессе фармакотерапии

Показатели	Время исследования			p		
	До лечения	4 недели лечения	14 недель лечения	1–2	1–3	2–3
	1	2	3			
САД, мм рт. ст.	183,0 ± 10,2	160,2 ± 12,2	148,0 ± 14,3	***	****	***
ДАД, мм рт. ст.	106,8 ± 6,59	96,0 ± 6,22	88,7 ± 9,18	***	***	***
ЧСС, уд. в мин	82,0 ± 6,39	79,1 ± 8,74	72,3 ± 9,90	*	***	***

Примечание: здесь и в таблице 2, 3 – САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений.

* – достоверность различий, $p < 0,05$; ** – достоверность различий, $p < 0,01$; *** – достоверность различий, $p < 0,001$.

Таблица 2

Динамика офисных значений АД и ЧСС у пациентов второй группы (амлодипин + лизиноприл) в процессе фармакотерапии

Показатели	Время исследования			p		
	До лечения	4 недели лечения	14 недель лечения	1-2	1-3	2-3
	1	2	3			
САД, мм рт. ст.	180,0 ± 5,41	158,0 ± 10,8	148,0 ± 14,9	***	****	***
ДАД, мм рт. ст.	106,6 ± 5,79	95,8 ± 6,39	87,7 ± 9,53	***	***	***
ЧСС, уд. в мин	79,4 ± 6,71	76,7 ± 5,05	70,3 ± 7,85	*	***	***

Таблица 3

Динамика офисных значений АД и ЧСС у пациентов третьей группы (Экватор) в процессе фармакотерапии

Показатели	Время исследования			p		
	До лечения	4 недели лечения	14 недель лечения	1-2	1-3	2-3
	1	2	3			
САД, мм рт. ст.	183,1 ± 9,16	145,7 ± 17,3	137,5 ± 19,1	***	***	***
ДАД, мм рт. ст.	104,7 ± 6,27	89,6 ± 9,96	84,5 ± 9,72	***	***	***
ЧСС, уд. в мин	79,6 ± 9,09	75,6 ± 7,15	69,6 ± 8,45	**	***	***

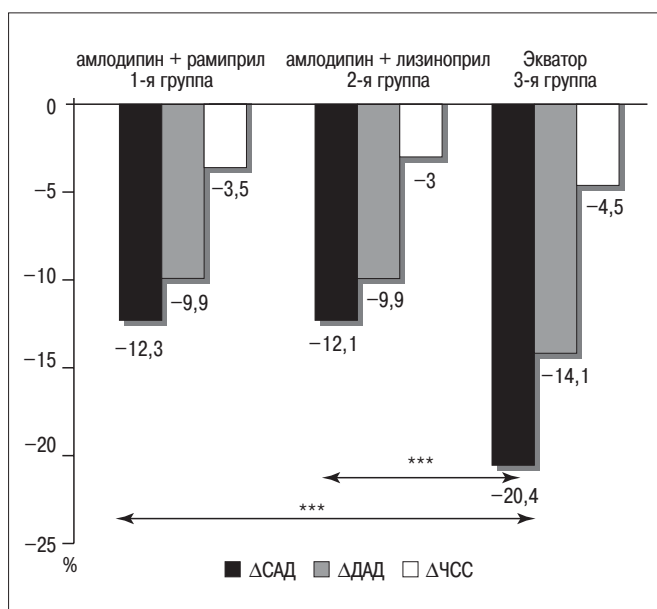


Рисунок 1. Сравнительная оценка степени снижения АД и ЧСС у обследованных больных в конце 4-й недели фармакотерапии

Аналогичная картина отмечалась и при сравнении степени снижения АД и ЧСС в конце 14-й недели терапии. У пациентов третьей группы было зарегистрировано достоверно более выраженное снижение САД в сравнении с больными первой и второй групп (рис. 2).

Число пациентов, достигших целевого уровня АД при использовании второй ступени фармакотерапии, было более значимо в третьей группе

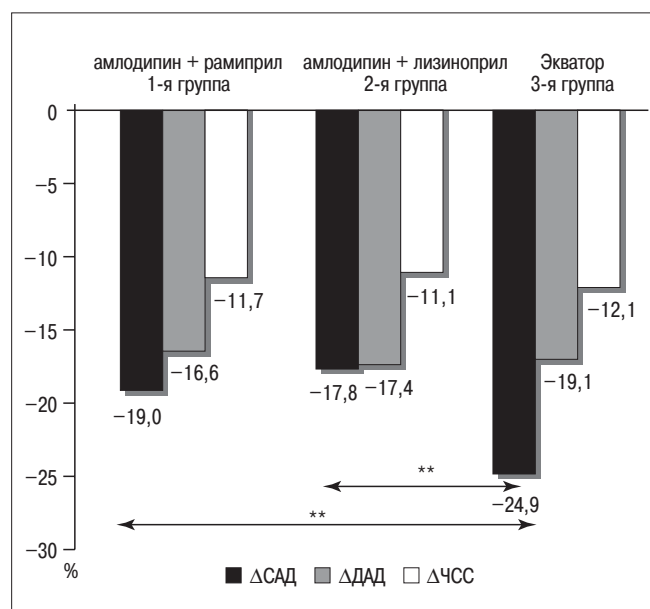


Рисунок 2. Сравнительная оценка степени снижения АД и ЧСС у больных различных групп в конце 14-й недели фармакотерапии

(32,5%) по сравнению как с первой (10%, $p < 0,05$), так и со второй (12,5%, $p > 0,05$) группами наблюдения (рис. 3). В конце 14-й недели терапии различие между группами по числу больных, имеющих целевые значения АД, было статистически недостоверным (47,5%, 47,5%, 67,5%: в первой, второй и третьей группах соответственно). Увеличение доли больных, достигших целевого уровня АД в каждой группе в период с 4-й до 14-й недели фармакотера-

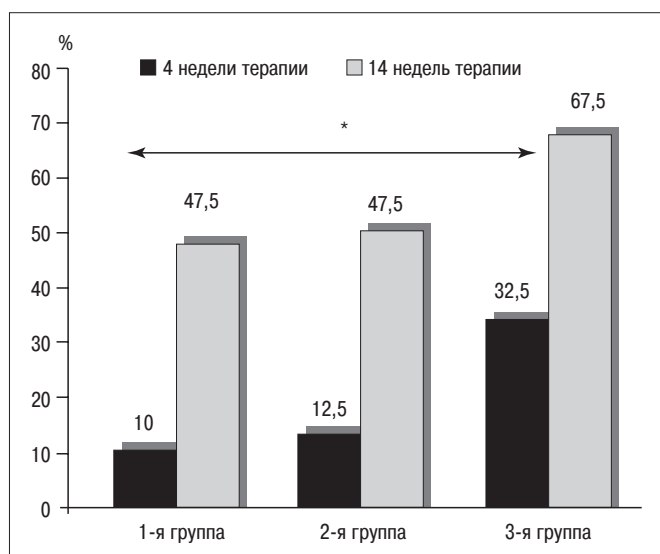


Рисунок 3. Частота достижения целевого уровня АД у больных первой, второй и третьей групп через 4 и 14 недель наблюдения

пии, было существенным ($p < 0,001$ для первой и второй групп, $p < 0,01$ для третьей группы).

Вышеуказанные фармакодинамические эффекты на различных сроках наблюдения достигались при различных уровнях медикаментозной нагрузки. В конце 4-й недели фармакотерапии абсолютное большинство больных всех групп получали максимальные дозы препаратов второй ступени (в 1-й и 2-й группах по 38 пациентов, в 3-й группе – 37 пациентов, $p > 0,05$). В конце 14-недельного наблюдения распределение пациентов по ступеням терапии различалось более существенно (рис. 4). Число больных третьей группы, получав-

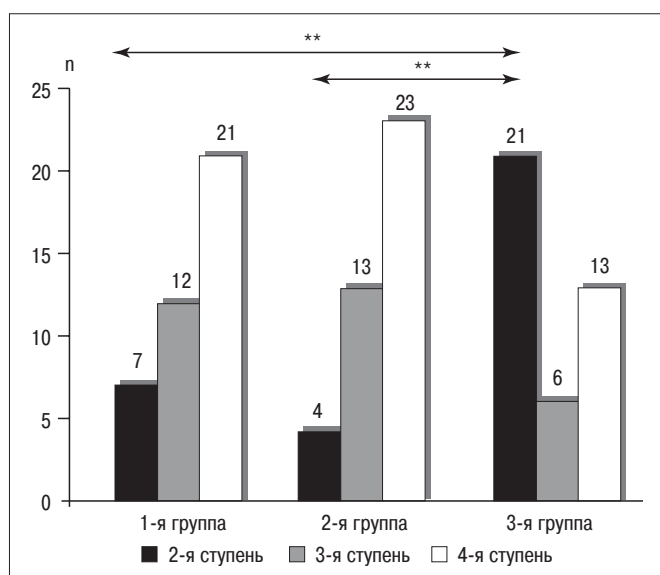


Рисунок 4. Распределение больных первой, второй и третьей групп по ступеням гипотензивной фармакотерапии в конце 14 недель наблюдения

ших вторую ступень терапии, превалировало над числом пациентов первой и второй групп.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты множества завершившихся в последние годы исследований продемонстрировали, что только «жесткий» контроль АД может достоверно снизить частоту сердечно-сосудистых осложнений [2, 4, 7]. Среди гипотензивных лекарственных средств и их комбинаций, обеспечивающих положительное влияние на прогноз больных АГ, одно из ведущих мест занимает сочетание ИАПФ и БКК. Эффективность указанной комбинации лекарственных средств (сочетания амлодипина и лизиноприла) по влиянию на суррогатные и конечные точки у пациентов с АГ была показана во многих исследованиях [12, 13, 14].

В нашей работе свободные комбинации амлодипина и лизиноприла или рамиприла были сопоставимы между собой по фармакодинамическим эффектам как в качестве второй ступени терапии больных АГ высокого и очень высокого риска, так и при дополнении стартовых схем лечения бета-адреноблокатором и диуретиком. Однако оба варианта терапии проигрывали ($p < 0,05-0,001$) по выраженности гипотензивного действия (степень снижения САД) и частоте раннего (к концу 4-й недели) достижения целевого АД фиксированной комбинации Экватор. Данное преимущество реализовывалось на фоне более частого назначения второй ступени лечения у больных третьей группы. Более выраженное и раннее достижение значимого антигипертензивного эффекта за счет оптимизации комбинированной терапии особенно актуально для больных АГ 2–3 степени, т.к. у большинства из них имеются структурно-функциональные изменения органов-мишеней [15].

Полученные результаты совпадают с литературными данными. Так в исследовании, выполненном Протасовым К.В. и соавт. [16], у больных АГ 1–3-й степени, имеющих высокий или очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений через 4 недели от начала терапии, основанной на препарате Экватор, в 48,9% случаев был достигнут целевой уровень АД. Через 12 недель от начала исследования удовлетворительный контроль АД был достигнут у 77,3% больных.

Близкие значения частоты достижения целевого уровня АД были получены в российской программе ЭКСПЕРТ. Через 1 мес от начала изменения терапии (замена предшествующей терапии различными ИАПФ, сартанами и БКК на прием фиксированной комбинации амлодипин + лизиноприл – препарат Экватор) целевые уровни АД

(<140 и 90 мм рт. ст.) были достигнуты у 51,5% пациентов. Целевой уровень САД был выявлен у 59,7% больных, целевые значения ДАД – у 69,4% пациентов [17]. В ряде исследований эффективность препарата Экватор была более существенной – достижение целевого АД в 78–94% случаев, но это, как правило, отмечалось у больных АГ 1–2 степени [11, 14, 18, 19].

ВЫВОДЫ

Использование фиксированной комбинации амлодипина и лизиноприла (Экватор) как для стартовой терапии больных артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска, так и в сочетании с препаратами 3-й и 4-й ступеней лечения, обеспечивало достоверно более выраженный гипотензивный эффект и более раннее достижение целевого уровня АД по сравнению с вариантами фармакотерапии, основанными на свободных комбинациях амлодипина и лизиноприла или рамиприла. Реализация указанных эффектов осуществлялась при меньшем уровне медикаментозной нагрузки на пациентов, оцениваемой по частоте использования 2–4-й ступеней фармакотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Старостина Е.Г., и др. Проблемы взаимодействия врача и пациента и контроль артериальной гипертензии в России. Основные результаты Российской научно-практической программы АРГУС-2. Кардиология 2007; 3: 47–38.
2. Dahlof B., Lindholm L.H., Hansson L. and other. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). Lancet. 1991; 338 (8778): 1281–5.
3. Filippi A., Paolini I., Innocenti F. and other. Blood pressure control and drug therapy in patients with diagnosed hypertension: a survey in Italian general practice. Hum Hypertens. 2009; 23 (11): 758–63.
4. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G., and other. Effects of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet. 1998; 351 (9118): 1755–62.
5. Mori H., Ukai H., Yamamoto H., and other. Current status of antihypertensive prescription and associated blood pressure control in Japan. Hypertens Res. 2006; 29 (3): 143–51.
6. Perez Zamora S., Benitez Camps M., DalfoBaque A. and other. Is the action taken by Catalonian primary care doctors adequate in view of the insufficient reduction in blood pressure levels in hypertensive patients? DISENTAC-2001 study. Aten Primaria. 2008; 40 (10): 505–10.
7. The ALLHAT Officers, Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA. 2002; 288 (23): 2981–97.
8. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации РМОАГ и ВНОК. М., 2010, 33 с.
9. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013. Российский кардиологический журнал. 2014; 1: 7–94.
10. Боровиков В.П. STATISTICA – статистический анализ и обработка данных в среде Windows. М.: Филинь, 1998. 583 с.
11. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999. 429 с.
12. Давидович И.М., Петричко Т.А. Комбинированная терапия амлодипином и лизиноприлом в лечении больных артериальной гипертензией: эффективность низкодозовой комбинации. Терапевтический архив. 2006; 5: 65–8.
13. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Савельева С.А. Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии амлодипином и лизиноприлом при метаболическом синдроме. Терапевтический архив. 2008; 4: 54–9.
14. Arslanagic A., Zulic I., Bajraktarevic A. Clinical study on safety and efficacy of the administration of amlodipine in a combination with lisinopril in hypertensive patients. Med archiv (Bosnia and Hercegovina). 2005; 59(6): 346–8.
15. Кобзева Г.Д., Шилина Г.Ю., Поветкин С.В., Серяков В.В. Оценка влияния тяжести артериальной гипертензии на структурно-функциональную дезадаптацию сердечно-сосудистой системы. Кремлевская медицина. 2012; 4: 94–6.
16. Протасов К.В., Синкевич Д.А., Дзизинский А.А. Фиксированная комбинация лизиноприла и амлодипина в лечении артериальной гипертензии у больных высокого сердечно-сосудистого риска. Сибирский медицинский журнал. 2009; 5: 137–40.
17. Глезер М.Г., Выгодин В.А., Авакян А.А. Результаты российской программы ЭКСПЕРТ: постмаркетинговое наблюдение за эффективностью и влиянием препарата ЭКВАТОР на качество жизни у пациентов с артериальной гипертензией в амбулаторной практике. Кардиология. 2014; 3: 15–22.
18. Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А., Цома В.В., Саласюк А.С. Сравнительная эффективность фиксированных комбинаций лизиноприла с амлодипином и эналаприла с гидрохлортиазидом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013; 2: 25–9.
19. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Недогода С.В., Лопатин Ю.М., Перепеч Н.Б., Цома В.В. Фиксированная комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и антагониста кальция в лечении больных артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2011; 3: 21–5.

REFERENCES

1. Kobalava J.D., Kotovskaya U.V., Starostina E.G., etc. The problem of interaction between the doctor and the patient and control of arterial hypertension in Russia. The main results of the Russian scientific and practical programme of ARGUS-2. *Cardiology*. 2007; 3: 38–47.
2. Dahlof B., Lindholm L.H., Hansson L. and other. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet*. 1991; 338 (8778): 1281–5.
3. Filippi A., Paolini I., Innocenti F. and other. Blood pressure control and drug therapy in patients with diagnosed hypertension: a survey in Italian general practice. *Hum Hypertens*. 2009; 23 (11): 758–63.
4. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G., and other. Effects of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998; 351 (9118): 1755–62.
5. Mori H., Ukai H., Yamamoto H., and other. Current status of antihypertensive prescription and associated blood pressure control in Japan. *Hypertens Res*. 2006; 29 (3): 143–51.
6. Perez Zamora S., Benitez Camps M., DalfoBaque A. and other. Is the action taken by Catalan primary care doctors adequate in view of the insufficient reduction in blood pressure levels in hypertensive patients? DISEHTAC-2001 study. *Aten Primaria*. 2008; 40 (10): 505–10.
7. The ALLHAT Officers, Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002; 288 (23): 2981–97.
8. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Recommendations RMOAG and RSSK. M., 2010. 33 p.
9. Recommendations for the treatment of arterial hypertension. ESH/ESC 2013. *Russian Cardiology journal*. 2014; 1: 7–94.
10. Borovikov V.P. STATISTICA – statistical analysis and data processing in a Windows operation system. M.: Filin, 1998. 583 p.
11. Glanz S. Biomedical statistics. M.: Practice, 1999. 429 p.
12. Davidovich I.M., Petrichkon T.A. Combined therapy of amlodipine and lisinopril in treatment of patients with arterial hypertension: efficiency of a low-dose combination. *Therapeutic archive*. 2006; 5: 65–8.
13. Shevchenko O.P., Praskurnichy E.A., Savelyeva S.A. Effectiveness of combined antihypertensive therapy with amlodipine and lizinopril in metabolic syndrome. *Therapy archive*. 2008; 4: 54–9.
14. Arslanagic A., Zulic I., Bajraktarevic A. Clinical study on safety and efficacy of the administration of amlodipine in a combination with lisinopril in hypertensive patients. *Med archiv (Bosnia and Hercegovina)*. 2005; 59(6): 346–8.
15. Kobzeva G.D., Shilina G. U., Povetkin S.V., Seryakov V.V. Impact assessment of the severity of hypertension to the structural-functional desadaptation of the cardiovascular system. *Kremlin medicine*. 2012;4: 94–6.
16. Protasov K.V., Sinkevich A.A., Dzizinskyj D.A. Fixed dose combination of lisinopril and amlodipine in AM treatment in patients of very high cardio-vascular risk. *Siberian medical journal*. 2009; 5: 137–40.
17. Gleser M.G., Vygodin V.A., Avakyan A.A. The results of the Russian EXPERT program: Postmarketing monitoring of efficiency and influence of Ekvator to the life quality of patients with AM in outpatient practice. *Cardiology*. 2014; 3: 15–22.
18. Nedogoda S.V., Chumachek E.V., Ledyayeva A.A., Tzoma V.V. Salasuyk A.S. Comparative effectiveness of fixed-dose combinations of lisinopril with amlodipine and enalapril with hydrochlorothiaside. *Cardiovasculartherapy and prophylaxis*. 2013; 2: 25–9.
19. Chazova I.E., Ratova, L.G., Nedogoda S.V., Lopatin U.M., Perepech N.B., Tzoma V.V. A fixed combination of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and calcium antagonist in treatment of patients with arterial hypertension. *Systemic hypertension*. 2011; 3: 21–5.

Статья поступила 10.06.2015. Принята к печати 10.10.2015.

ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДКОРРЕГИРУЮЩЕГО И КАРДИОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

В.В. Скибицкий, З.Т. Сокаева, Т.Б. Заболотских, А.В. Фендрикова, Д.В. Сиротенко
ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

Цель исследования. Сравнительная оценка липидкорректирующего эффекта и влияния на ремоделирование миокарда левого желудочка (ЛЖ), уровень С-реактивного белка (СРБ) различных вариантов гиполипидемической терапии: монотерапии статином и его фиксированной комбинации с эзетимибом у мужчин и женщин с метаболическим синдромом (МС). **Материал и методы.** В исследование включено 172 пациента с МС (81 мужчина и 91 женщина), которым был назначен симвастатин (Зокор, MSD) 20 мг/сут, обеспечивший достижение целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности у 29 больных. Остальные пациенты рандомизированы в 2 группы: в группе 1 дозу симвастатина увеличили до 40 мг/сут, больным в группе 2 назначили комбинацию симвастатина 20 мг и эзетимиба 10 мг (Инеджи, MSD). У всех пациентов до начала терапии и через 24 нед ее проведения оценивали показатели липидного спектра, СРБ, основные эхокардиографические параметры и типы ремоделирования миокарда ЛЖ. **Результаты.** Монотерапия статином сопровождалась сопоставимой позитивной динамикой основных показателей липидного спектра и СРБ независимо от пола, тогда как применение Инеджи обеспечивало достоверно более выраженный гиполипидемический эффект у женщин в сравнении с мужчинами и сопоставимое уменьшение СРБ у пациентов обоего пола. Использование монопрепарата и комбинированного препарата способствовало значимому регрессу ремоделирования миокарда ЛЖ у мужчин и женщин с МС. Вместе с тем у женщин по сравнению с мужчинами отмечалась большая эффективность обоих вариантов липидкорректирующей терапии в отношении уменьшения выраженности гипертрофии миокарда ЛЖ. **Заключение.** Использование Инеджи обеспечивало более выраженный гиполипидемический эффект у женщин, чем у мужчин с МС. Независимо от пола и варианта липидкорректирующей терапии имело место сопоставимое и достоверное уменьшение уровня СРБ. Применение статина и Инеджи сопровождалось более значимым антиремоделирующим эффектом у женщин по сравнению с мужчинами.

Ключевые слова: метаболический синдром, гиполипидемическая терапия, ремоделирование миокарда, симвастатин, эзетимиб, Инеджи.

Features of lipid corrective and cardio protective effect different options lipid-lowering therapy in men and women with metabolic syndrome

V.V. Skibitsky, Z.T. Sokaeva, T.B. Zabolotskih, A.V. Fendrikova, D.V. Sirotenko
«Kuban State Medical University» Ministry of Health of Russia, Krasnodar, Russia

Purpose of the study. Comparative evaluation of lipid corrective effect and impact on myocardial remodeling of the left ventricle (LV), the level of C – reactive protein (CRP) different options lipid-lowering therapy: monotherapy and statin its fixed combination with ezetimibe in men and women with metabolic syndrome (MS). **Material and methods.** The study included 172 patients with MS (81 male and 91 female), who was appointed simvastatin (Zocor, MSD) 20 mg / day, to achieve the target level of LDL cholesterol in 29 patients. The remaining patients were randomized into 2 groups: group 1 dose of simvastatin was increased to 40 mg / day, patients in group 2 appointed a combination of simvastatin 20 mg and 10 mg ezetimibe (Inegi, MSD). All patients before treatment and after 24 weeks of its lipid profile was evaluated, CRP, the main echocardiographic parameters and types of left ventricular remodeling. **Results.** Statin monotherapy was accompanied by a comparable positive dynamics of the main indicators of the lipid spectrum and CRP regardless of gender, whereas the use of Inegi provided significantly greater lipid-lowering effect in women than men, and a comparable reduction in CRP in patients of both sexes. Using a single agent and combination product contributed significant regression of left ventricular myocardial remodeling in men and women with MS. However, in women compared to men was observed greater efficiency of both options lipidkorrigiruyushey therapy in reducing the severity of left ventricular hypertrophy. **Conclusion.** Using Inedzhi provided more pronounced hypolipidemic effect in women than in men with MS. Regardless of gender variant lipid and corrective therapy has been a comparable and significant reduction in CRP levels. Statin use and accompanied by a more significant Inegi antiremodeliruyuschim effect in women than men.

Key words: metabolic syndrome, lipid-lowering therapy, myocardial remodeling, simvastatin, ezetimibe, Inegi.

✉ ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Скибицкий Виталий Викентьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, 4

Сокаева Залина Таймуразовна, к.м.н., врач-кардиолог кардиологического отделения № 2 МБУЗ ГКК БСМП. Адрес: 350072, Россия, Краснодар, ул. 40 лет Победы, 14

В последние десятилетия активно обсуждаются гендерные особенности формирования, течения и фармакотерапии различных кардиоваскулярных заболеваний. Достаточно часто сердечно-сосудистая патология развивается на фоне метаболического синдрома (МС), что существенно осложняет проведение адекватного лечения. Вместе с тем гендерные различия эффективности различных классов препаратов практически не исследованы [1–3]. Одним из ключевых векторов предупреждения кардиоваскулярных осложнений у пациентов с МС является применение липидкорректирующих средств, в частности статинов, однако их эффективность отдельно у мужчин и женщин остается малоизученной [4, 5]. Определенный интерес представляют гендерные особенности плейотропных эффектов статинов: противовоспалительного, антиремоделирующего и др. В настоящее время данные о возможности регресса структурно-функциональных изменений миокарда левого желудочка (ЛЖ) на фоне применения статинов, тем более с учетом половых различий пациентов, достаточно противоречивы и ограничены [6, 7]. Кроме того, в последнее время в клинической практике достаточно широко используется фиксированная комбинация статина и ингибитора абсорбции холестерина – эзетимиба (препарат Инеджи, MSD). Интересным представляется исследование липидкорректирующей и антиремоделирующей эффективности данной комбинации у пациентов с МС, особенно определение гендерных различий ее влияния на показатели липидного спектра, уровень С-реактивного белка (СРБ) и основные показатели структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ.

В связи с этим целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка липидкорректирующего эффекта и влияния на ремоделирование миокарда ЛЖ, уровень СРБ различных вариантов гиполлипидемической терапии: монотерапии статином и его фиксированной комбинации с эзетимибом у мужчин и женщин с метаболическим синдромом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 172 пациента с МС (81 мужчина и 91 женщина), медиана возраста 59 (52–67) лет.

Критерии включения: 1) метаболический синдром, диагностированный согласно критериям РМОАГ/ВНОК [8, 9]; 2) дислипидемия, требующая липидкорректирующей терапии (общий холестерин (ОХС) >4,5 ммоль/л, холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) >2,5 ммоль/л); 3) высокий сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE – 5–10%; 4) подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии не включения: манифестные формы ишемической болезни сердца, перенесенные инфаркт миокарда и/или инсульт; хроническая сердечная недостаточность II–IV ФК (по NYHA); сложные нарушения ритма и проводимости; симптоматическая артериальная гипертензия; сахарный диабет 1 и 2 типов; тяжелые соматические или психические заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз в ближайшие годы; непереносимость статинов, эзетимиба.

Дизайн исследования: проспективное сравнительное открытое рандомизированное в параллельных группах.

На момент включения в исследование все пациенты достигли целевого уровня артериального давления (<140/90 мм рт.ст.) на фоне адекватной антигипертензивной терапии, включавшей блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или блокатор рецепторов ангиотензина II, дигидропиридиновый антагонист кальция, тиазидный диуретик.

Всем пациентам был назначен симвастатин (Зокор, MSD) 20 мг/сут. Через 1 месяц лечения пациентов, достигших целевого уровня (ЦУ) ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л (10 мужчин и 19 женщин), исключали из последующего анализа гиполлипидемического эффекта проводимой терапии. Остальные больные, не достигшие ЦУ ХС ЛПНП (71 мужчина и 72 женщины), были рандомизированы методом «конвертов» в 2 группы: в группе 1 ($n = 66$, 32 мужчины и 34 женщины) дозу симвастатина увеличивали до 40 мг/сут, в группе 2 ($n = 77$, 39 мужчин и 38 женщин) монотерапию симвастатином 20 мг/сут заменяли на фиксированную комбинацию

✉ ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Заболотских Татьяна Борисовна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, 4

Фендрикова Александра Вадимовна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, 4

Сиротенко Дмитрий Владимирович, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, 4

цию симвастатина 20 мг/сут и эзетимиба 10 мг/сут (препарат Инеджи, MSD).

Всем пациентам исходно, через 1, 2 и 6 месяцев определяли уровень общего холестерина, холестерина на липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), С-реактивного белка (СРБ). Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда: $ХС\ ЛПНП = ОХС - (ХС\ ЛПВП + ТГ/2,2)$, коэффициент атерогенности (КА) – по формуле Н.А. Климова: $КА = (ОХС - ХС\ ЛПВП)/ХС\ ЛПВП$.

Эхокардиографическое исследование (аппарат Siemens Sonoline Q 10, Германия) проводилось до гиполипидемической терапии и после 6 месяцев ее проведения. Оценивали следующие параметры: конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ), конечный систолический размер (КСР) ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки (ТЗС) ЛЖ, фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, массу миокарда (ММ) ЛЖ и индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ. Гипертрофию ЛЖ диагностировали при $ИММЛЖ > 95\text{ г/м}^2$ у женщин и $> 115\text{ г/м}^2$ у мужчин [10].

На основании результатов ЭхоКГ-исследования выделяли следующие типы ремоделирования ЛЖ: эксцентрическую гипертрофию (ЭГЛЖ), концентрическую гипертрофию (КГЛЖ), концентрическое ремоделирование (КРЛЖ) [11].

Результаты исследования обработаны с использованием программы Statistica 6.1 (StatSoft Inc, США). Количественные признаки представлены медианами и интерквартильными интервалами. Сравнение выборок по количественным показателям производили с помощью U-критерия Манна-Уитни (для двух независимых групп), метода Краскела-Уоллиса и медианного теста (для трех и более независимых групп), критерия Вилкоксона (для зависимых групп); по качественным показателям – с применением критерия χ^2 в модификации Пирсо-

на. Исходно установленный уровень статистической значимости – $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Применение симвастатина в дозе 40 мг/сут способствовало достижению ЦУ ХС ЛПНП статистически чаще у мужчин (81,2%), чем у женщин (55,9%) ($p < 0,05$). В то же время на фоне комбинированной терапии целевые значения ХС ЛПНП регистрировались у достоверно большего количества женщин в сравнении с мужчинами: у 86,8% и 64,1% соответственно ($p = 0,04$) (табл. 1). Пациенты, не достигшие целевых значений ХС ЛПНП, исключались из дальнейшего наблюдения.

Через 6 месяцев лечения во всех группах больных отмечалась положительная динамика основных показателей липидного спектра (табл. 2). Применение симвастатина 40 мг/сут у мужчин приводило к статистически значимому снижению ОХС на 24,1%, ХС ЛПНП – на 33,7%, ТГ – на 22,6%, КА – на 42,8% и увеличению ХС ЛПВП на 16,5% ($p < 0,05$). У женщин монотерапия симвастатином 40 мг/сут сопровождалась достоверным уменьшением уровней ОХС на 23,5%, ХС ЛПНП – на 33,2%, ТГ – на 18,4%, КА – на 41,3%, увеличением ХС ЛПВП на 15% (см. табл. 2). Следует отметить, что выраженность позитивных изменений липидного спектра на фоне терапии статином оказалась сопоставимой независимо от пола.

При использовании комбинации симвастатина с эзетимибом у мужчин имело место статистически значимое снижение уровня ОХС на 24,7%, ХС ЛПНП – на 34,7%, ТГ – на 25,5%, КА – на 42,9%, а также увеличение ЛПВП на 16,8% (табл. 3). У женщин комбинированная терапия сопровождалась выраженными позитивными изменениями всех показателей липидного спектра, а именно: снижением уровня ОХС на 26,1%, ХС ЛПНП – на 38,8%, ТГ – на 26%, КА – на 46% и увеличением

Таблица 1

Количество мужчин и женщин, достигших целевого уровня ХС ЛПНП на фоне применения различных вариантов гиполипидемической терапии

Группы	Симвастатин 40 мг/сут		Инеджи (симвастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг)	
	До лечения, n	Через 2 месяца лечения, n (%)	До лечения, n	Через 2 месяца лечения, n (%)
Мужчины, n = 71	32	26 (81,2)*	39	25 (64,1)**
Женщины, n = 72	34	19 (55,9)	38	33 (86,8)***

Примечание. * $p < 0,05$ – достоверность различий между количеством мужчин и женщин, достигших целевого уровня ХС ЛПНП на симвастатине 40 мг/сут ($p = 0,05$); ** $p = 0,04$ – достоверность различий между количеством мужчин и женщин, достигших целевого уровня ХС ЛПНП на комбинированной терапии; *** $p = 0,008$ – достоверность различий между количеством женщин, достигших целевого уровня ХС ЛПНП на фоне терапии симвастатином 40 мг/сут и комбинированной терапии.

Таблица 2

Динамика показателей липидного спектра и СРБ у мужчин и женщин, достигших целевого уровня ХС ЛПНП на фоне применения симвастатина 40 мг/сут

Показатель	Мужчины (n = 26)			Женщины (n = 19)			p Δ_{1-2}
	Исходно	Через 24 недели	Δ_1 %	Исходно	Через 24 недели	Δ_2 %	
ОХС, ммоль/л	5,8 (5,7–5,95)	4,4 (4,34–4,49)*	-24,14	5,7 (5,5–6,2)	4,36 (4,32–4,47)**	-23,51	нд
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,97 (0,82–1,12)	1,13 (1,05–1,18)*	16,5	1,0 (0,83–1,24)	1,15 (0,96–1,22)*	15,0	нд
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,74 (3,6–4,03)	2,48 (2,38–2,50)*	-33,7	3,7 (3,58–4,2)	2,47 (2,40–2,49)*	-33,24	нд
ТГ, ммоль/л	2,21 (2,02–2,6)	1,71 (1,67–1,76)*	-22,6	1,96 (1,89–2,0)	1,6 (1,35–1,68)*	-18,37	нд
КА	5,16 (4,35–5,8)	2,95 (2,73–3,2)*	-42,8	4,92 (3,28–5,56)	2,89 (2,6–3,52)*	-41,26	нд
СРБ, мг/л	9,65 (8,75–11,2)	7,2 (6,15–9,65)*	-25,39	9,65 (8,5–11,0)	7,25 (6,3–8,7)*	-24,87	нд

Примечание: $\Delta\%$ – разница (в %) между показателями до и через 24 недели лечения; * $p < 0,001$ – достоверность различий между показателями до и через 24 недели лечения; $p \Delta_{1-2}$ – достоверность различий степени изменения $\Delta\%$ на фоне приема симвастатина 40 мг/сут у мужчин и женщин через 24 недели лечения; нд – недостоверно

Таблица 3

Динамика показателей липидного спектра и СРБ у мужчин и женщин, достигших целевого уровня ХС ЛПНП на фоне применения Инеджи

Показатель	Мужчины (n = 25)			Женщины (n = 33)			p Δ_{1-2}
	Исходно	Через 24 недели	Δ_1 %	Исходно	Через 24 недели	Δ_2 %	
ОХС, ммоль/л	5,8 (5,3–6,1)	4,37 (4,3–4,45)*	-24,66	5,95 (5,75–6,2)	4,4 (4,36–4,48)*	-26,05	0,042
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,95 (0,83–1,05)	1,11 (1,06–1,17)*	16,84	1,0 (0,83–1,26)	1,18 (1,01–1,32)*	18,0	0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,8 (3,52–4,01)	2,48 (2,36–2,50)*	-34,74	4,0 (3,67–4,19)	2,45 (2,38–2,48)**	-38,75	0,041
ТГ, ммоль/л	2,24 (2,02–2,45)	1,67 (1,63–1,7)*	-25,5	2,23 (1,94–2,37)	1,65 (1,51–1,72)*	-26,0	нд
КА	5,1 (4,62–5,76)	2,91 (2,67–3,14)*	-42,9	4,87 (3,98–6,52)	2,63 (2,4–3,42)*	-46,0	0,008
СРБ, мг/л	10,2 (9,6–12,7)	7,5 (4,7–10,4)*	-26,47	10,2 (8,6–12,7)	7,4 (4,5–10,8)*	-27,45	нд

Примечание: $\Delta\%$ – разница (в %) между показателями до и через 24 недели лечения; * $p < 0,001$ и ** $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями до и через 24 недели лечения; $p \Delta_{1-2}$ – достоверность различий степени изменения $\Delta\%$ на фоне приема Инеджи у мужчин и женщин через 24 недели лечения; нд – недостоверно

ХС ЛПВП на 18%. При этом применение комбинированной терапии у женщин приводило к более значимым в сравнении с мужчинами изменениям ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и КА (см. табл. 3).

Кроме того, монотерапия статином у мужчин и женщин способствовала достоверному уменьшению уровня СРБ на 25,4% и 24,9% соответственно. В результате применения Инеджи уровень СРБ также статистически значимо снижился на 26,5% у мужчин и на 27,5% у женщин (см. табл. 2 и 3). Про-

тивовоспалительный эффект при разных вариантах лечения оказался сопоставим как у мужчин, так и у женщин.

Гиполипидемическая терапия сопровождалась статистически значимым улучшением структурно-функциональных параметров миокарда ЛЖ у мужчин и женщин независимо от выбранного варианта лечения (таблицы 4 и 5). Через 24 недели применения симвастатина 20–40 мг/сут отмечалось достоверное позитивное изменение всех исследуемых

Динамика эхокардиографических показателей у мужчин и женщин, достигших целевого уровня ХС ЛПНП на фоне применения симвастатина 40 (20) мг/сут

Показатель	Мужчины (n = 36)			Женщины (n = 38)			p Δ_{1-2}
	Исходно	Через 24 недели	Δ_1 %	Исходно	Через 24 недели	Δ_2 %	
ФВ, %	60,7 (59,1–62,5)	64,4 (62,9–66,4)*	6,04	60,0 (56,9–61,6)	64,8 (63,5–66,3)*	7,9	0,006
КДР, см	5,2 (5,0–5,4)	5,1 (4,9–5,3)*	-1,92	5,0 (4,84–5,13)	4,87 (4,71–5,0)*	-2,6	0,027
КСР, см	3,5 (3,38–3,6)	3,3 (3,15–3,34)*	-5,7	3,38 (3,26–3,52)	3,11 (2,98–3,26)*	-7,99	нд
ТЗС, см	1,2 (1,17–1,24)	1,13 (1,11–1,16)*	-5,83	1,24 (1,2–1,25)	1,12 (1,1–1,15)*	-9,7	0,0001
ТМЖП, см	1,2 (1,17–1,24)	1,12 (1,11–1,16)*	-6,67	1,25 (1,21–1,34)	1,14 (1,11–1,18)*	-8,8	0,0014
ММЛЖ, г	303,6 (286,9–323,5)	271 (254,5–291,6)*	-10,8	292,3 (280,5–324,9)	239,8 (227,2–256,9)*	-18,0	0,001
ИММЛЖ, г/м ²	142 (131,8–155,3)	127,84 (118,8–138,2)*	-9,98	149,3 (130,1–164,1)	130,9 (110,9–140,8)*	-12,3	0,001

Примечание: $\Delta\%$ – разница (в %) между показателями до и через 24 недели лечения; * $p < 0,001$ – достоверность различий между показателями до и через 24 недели лечения; $p \Delta_{1-2}$ – достоверность различий степени изменения ($\Delta\%$) эхокардиографических показателей у мужчин и женщин, достигших целевого уровня ХС ЛПНП на фоне терапии через 24 недели лечения; нд – недостоверно

Таблица 5

Динамика эхокардиографических показателей у мужчин и женщин, достигших целевого уровня ХС ЛПНП на фоне применения Инеджи

Показатель	Мужчины (n = 36)			Женщины (n = 38)			p Δ_{1-2}
	Исходно	Через 24 недели	Δ_1 %	Исходно	Через 24 недели	Δ_2 %	
ФВ, %	59,8 (58,91–60,45)	63,4 (62,12–63,83)*	6,01	60,5 (57–61,4)	64,6 (62,3–65,8)*	6,64	нд
КДР, см	5,15 (5,0–5,3)	5,05 (4,9–5,2)*	-1,94	5,1 (4,95–5,16)	4,9 (4,78–5,05)*	-3,92	0,002
КСР, см	3,5 (3,4–3,6)	3,32 (3,2–3,4)*	-5,14	3,49 (3,34–3,5)	3,2 (3,09–3,31)*	-8,31	нд
ТЗС, см	1,23 (1,18–1,24)	1,16 (1,11–1,18)*	-5,79	1,23 (1,19–1,27)	1,09 (1,06–1,12)*	-11,4	0,0001
ТМЖП, см	1,22 (1,18–1,26)	1,15 (1,12–1,17)*	-5,74	1,26 (1,22–1,28)	1,11 (1,09–1,13)*	-11,9	0,0001
ММЛЖ, г	309,57 (301,3–319,8)	272,4 (270,7–286,3)*	-12,02	301,2 (287,2–319,6)	242,4 (228,1–253,1)*	-19,5	0,001
ИММЛЖ, г/м ²	148 (131,53–155,4)	128,9 (118,8–141)*	-13,4	146,2 (137,5–154,8)	113,0 (109,5–131,0)*	-22,7	0,001

эхокардиографических показателей у лиц обоего пола. Вместе с тем в группе женщин, принимавших симвастатин, уменьшение ФВ, КДР, ТЗС и ТМЖП, а также ММЛЖ и ИММЛЖ оказалось статистически значимо более выражено, чем у мужчин (см. табл. 4).

Использование фиксированной комбинации симвастатина и эзетимиба независимо от пола пациентов способствовало достоверному уменьше-

нию таких показателей, как КДР, КСР, толщины стенок ЛЖ, ММЛЖ и ИММЛЖ, а также увеличению ФВ ЛЖ. В то же время динамика КДР, ТЗС ЛЖ, ТМЖП, ММЛЖ, ИММЛЖ была более значима у женщин в сравнении с мужчинами (см. табл. 5).

Позитивные изменения эхокардиографических показателей на фоне обоих вариантов применяемой терапии у мужчин и женщин сопровожда-

лись уменьшением количества пациентов с неблагоприятными вариантами ремоделирования миокарда ЛЖ и увеличением – с нормальной геометрией ЛЖ (рис. 1 и 2). Вместе с тем через 24 недели применения как монопрепарата симвастатина, так и Инеджи достоверной разницы по количеству больных с различными типами ремодели-

рования в группах мужчин и женщин выявлено не было.

Таким образом, использование статина или его фиксированной комбинации с эзетимибом у мужчин и женщин с МС сопровождалось достаточно выраженным гиполипидемическим, противовоспалительным и антиремоделирующим эффектами.

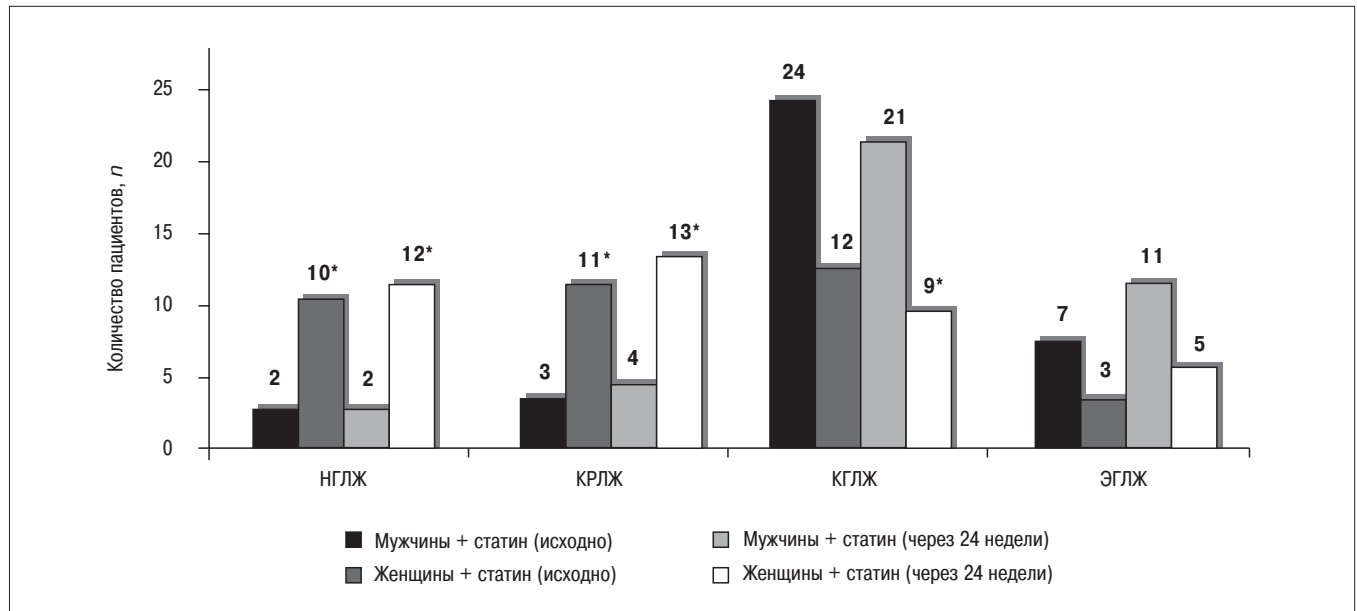


Рисунок 1. Число мужчин ($n = 36$) и женщин ($n = 38$) с различными типами ремоделирования миокарда ЛЖ до и через 24 недели лечения симвастатином 40 (20) мг/сут.

Примечание. НГЛЖ – нормальная геометрия ЛЖ, КРЛЖ – концентрическое ремоделирование ЛЖ, КГЛЖ – концентрическая гипертрофия ЛЖ, ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия ЛЖ; * $p < 0,05$ – достоверность различий регистрации отдельных вариантов ремоделирования миокарда ЛЖ до и через 24 недели лечения.

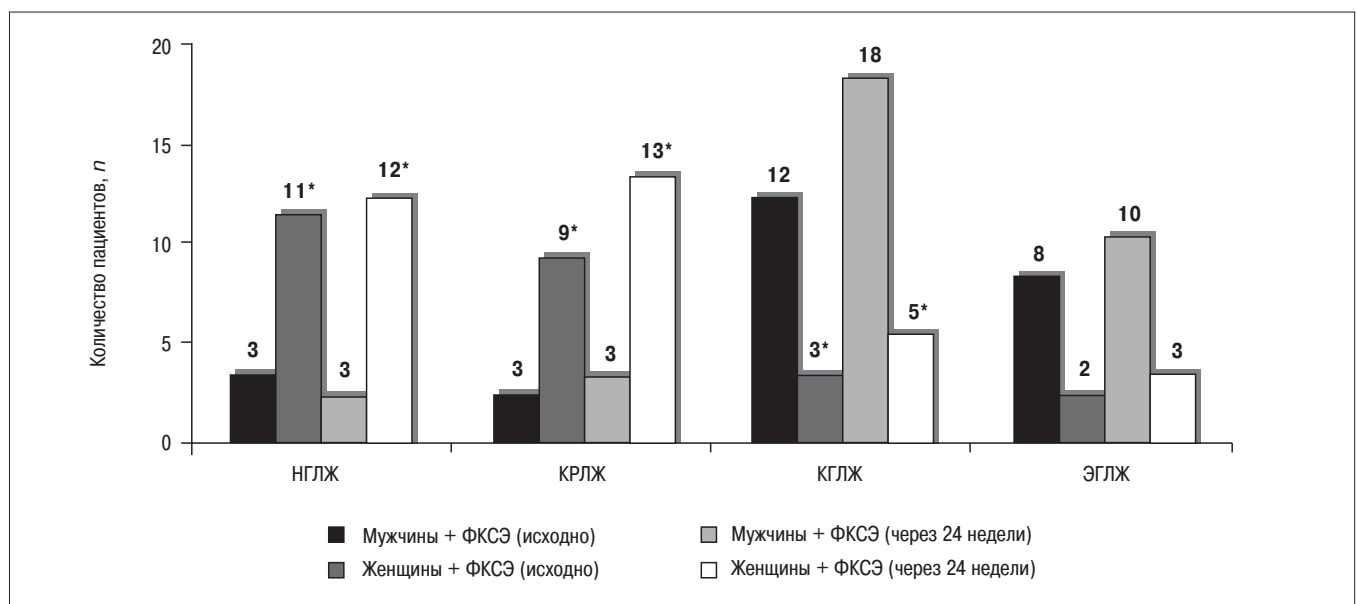


Рисунок 2. Число мужчин ($n = 25$) и женщин ($n = 33$) с различными типами ремоделирования миокарда ЛЖ до и через 24 недели лечения фиксированной комбинацией симвастатина и эзетимиба (ФКСЭ)

Примечание. НГЛЖ – нормальная геометрия ЛЖ, КРЛЖ – концентрическое ремоделирование ЛЖ, КГЛЖ – концентрическая гипертрофия ЛЖ, ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия ЛЖ; * $p < 0,05$ – достоверность различий регистрации отдельных вариантов ремоделирования миокарда ЛЖ до и через 24 недели лечения.

Нельзя не отметить, что в отношении достижения целевых значений ХС ЛПНП терапия симвастином оказалась более эффективной у мужчин по сравнению с группой женщин, тогда как назначение Инеджи имело преимущества у женщин. В то же время оба варианта липидкорректирующей терапии обеспечивали более значимое улучшение структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ у женщин по сравнению с мужчинами.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования показали высокую эффективность статина и Инеджи как у мужчин, так и женщин в отношении достижения целевых значений ХС ЛПНП и снижения уровней ОХС, ТГ, КА, а также регресса структурно-функциональных изменений миокарда ЛЖ. Вместе с тем были выявлены некоторые гендерные особенности эффективности двух вариантов липидкорректирующей терапии, которые, по-видимому, могут быть обусловлены некоторыми особенностями липидного обмена у мужчин и женщин. Имеются данные, что у женщин наряду с соответствующим уровнем синтеза холестерина важным условием поддержания общего пула холестерина в крови является активная абсорбция его в кишечнике [12, 13], что можно объяснить несколькими механизмами. Во-первых, эстрогены способствуют активации специфического белка Newman-Pick (NPC1L1), который регулирует транспорт холестерина из просвета кишечника в энтероцит. Во-вторых, эстрогены подавляют экспрессию сигнальных белков Abcg5 и Abcg8, обеспечивающих обратный транспорт холестерина из энтероцитов в просвет кишечника [14]. В результате происходит увеличение «кишечной абсорбции» холестерина. Вероятно, в данной ситуации у эзетимиба имеется потенциальная возможность максимально полно реализовать липидкорректирующий эффект, который заключается именно в блокаде белка NPC1L1 [15–17].

При использовании статина или Инеджи как у мужчин, так и женщин наблюдалось уменьшение толщины стенок, ММЛЖ и ИММЛЖ. Данный факт, по-видимому, обусловлен возможной способностью статинов обеспечивать регресс гипертрофии и фиброза миокарда ЛЖ [18–21]. Так, статины способны ингибировать образование матричных металлопротеиназ (ММП), которые разрушают такие компоненты внеклеточного матрикса, как коллаген IV типа, эластин, фибринонектин, увеличивают синтез коллагена I и III типов, что создает основу для развития фиброза, тем самым вызывая структурно-функциональные из-

менения миокарда ЛЖ [18, 22]. Кроме того, терапия статинами и Инеджи сопровождается снижением уровня СРБ, угнетением активности таких показателей воспаления, как интерлейкин-6, фактор некроза опухолей, которые также тормозят продукцию ММП, участвующих в ремоделировании миокарда.

Отчасти результаты нашего исследования перекликаются с недавно завершившимся многоцентровым клиническим исследованием IMPROVE-IT, в котором применение комбинации симвастина и эзетимиба обеспечивало достоверное в сравнении с монотерапией симвастином снижение риска развития кардиоваскулярной смерти, инфаркта и инсульта при длительном лечении пациентов, перенесших острый коронарный синдром [23]. Анализ результатов IMPROVE-IT показал, что эффективность комбинированной терапии оказалась выше именно в женской популяции больных. Возможно, наличие гендерных особенностей эффективности липидкорректирующих средств следует учитывать для оптимизации и индивидуализации лечения пациентов, в том числе с МС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использование у больных с МС фиксированной комбинации симвастин 20 мг/сут + эзетимиб 10 мг/сут (препарат Инеджи) более эффективно у женщин, чем у мужчин, как по выраженности позитивных изменений показателей липидного спектра, так и по частоте достижения целевого уровня ХС ЛПНП. Независимо от пола пациентов оба варианта липидкорректирующей терапии обеспечивали сопоставимое и достоверное уменьшение уровня СРБ. Вместе с тем монотерапия статином, а также использование фиксированной комбинации симвастина с эзетимибом сопровождалось более выраженным антиремоделирующим эффектом у женщин по сравнению с мужчинами. Вероятно, целесообразно дальнейшее изучение гендерных особенностей гипополипдемических и кардиопротективных эффектов статинов и Инеджи для индивидуализации липидкорректирующей терапии.

Конфликт интересов: не заявляется.

ЛИТЕРАТУРА

1. Оганов Р.Г., Масленникова Р.Я. Гендерные различия кардиоваскулярной патологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012; 11(4): 101–4.
2. Шляхто Е.В., Конради А.О. Эпидемиология метаболического синдрома в различных регионах. Артериальная гипертензия. 2007; 13(2): 95–112.

3. Regitz-Zagrosek V. et al. Gender differences in the metabolic syndrome and their role for cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol.* 2006; 95: 136–47.
4. Grundy SM. Should women be offered cholesterol lowering drugs to prevent cardiovascular disease? Yes. *BMJ.* 2007; 334: 982.
5. Petretta M., Costanzo P., Perrone-Filardi P., Chiariello M. Impact of gender in primary prevention of coronary heart disease with statin therapy: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2010; 138: 25–31.
6. Node K., Fujita M., Kitakaze M., Hori M., Liao J.K. Short-term statin therapy improves cardiac function and symptoms in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2003; 108: 839–43.
7. Sano H., Kasama S., Fujimoto S. et al. Effects of statin therapy on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodeling in patients with chronic heart failure: a propensity score-matched analysis. *Medicine (Baltimore).* 2014; 93(27): 214.
8. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). М., 2010; 5–33.
9. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации. М., 2009; 2–21.
10. 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). *Eur Heart J.* 2013; 34(28): 2159–219.
11. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *American Society of Echocardiography.* 2015; 28 (1): 14–39.
12. Radhakrishnan A.R., Gylling H., Tatu A.M. Cholesterol Absorption, Synthesis, and Fecal Output in Postmenopausal Women With and Without Coronary Artery Disease. Cholesterol synthesis prevails over absorption in metabolic syndrome. *International Journal of Vascular Medicine.* 2007; 149(6): 310–6.
13. Bosner M.S., Lange L.G., Stenson W.F. et al. Percent cholesterol absorption in normal women and men quantified with dual stable isotope tracers and negative ion mass spectrometry. *J Lipid Res.* 1999; 40: 302–8.
14. Shinichiro M., Keijiro S. Ezetimibe, a selective inhibitor of the transport of cholesterol. *Inter. Med.* 2008; 47: 1165–70.
15. Altmann S.W., Davis H.R., Zhu L.J. et al. Niemann-Pick C1 like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science.* 2000, 303: 1201–4.
16. Garcia-Calvo M., Lisnock J., Bull H.G. et al. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102: 8132–7.
17. Turley S. D. Dietary cholesterol and the mechanisms of cholesterol absorption. *Eur Heart J.* 1999; 1: 29–35.
18. Delbosc S., Cristol J.P., Descomps B. et al. Simvastatin prevents angiotensin II-induced cardiac alteration and oxidative stress. *Hypertension.* 2002; 40: 142–7.
19. Furman C., Copin C., Kandoussi M. et al. Rosuvastatin reduces MMP-7 secretion by human monocyte-derived macrophages: potential relevance to atherosclerotic plaque stability. *Atherosclerosis.* 2004; 174: 93–8.
20. Скибицкий В.В., Прасолова С.А., Фендрикова А.В. Эффективность применения розувастатина в комплексной терапии больных с систолической формой хронической сердечной недостаточности. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2011; 6 (129): 143–8.
21. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. М., 2006; 432.
22. Copin C., Davidson R., McTaggart F. et al. Rosuvastatin reduces MMP-9 and MMP-7 secretion by human monocyte-derived macrophages. *Int J Clin Pract.* 2002; 124–7.
23. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *IMPROVE-IT Investigators. N Engl J Med.* 2015 Jun 18; 372(25): 2387–97.

REFERENCES

1. Oganov R.G., Maslennikova R.Ja. Gender differences of cardiovascular disease. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika.* 2012; 11(4): 101–4.
2. Shljaheto E.V., Konradi A.O. Epidemiology of the metabolic syndrome in different regions. *Arterial'naja gipertenzija* 2007; 13(2): 95–112.
3. Regitz-Zagrosek V. et al. Gender differences in the metabolic syndrome and their role for cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol.* 2006; 95: 136–47.
4. Grundy S.M. Should women be offered cholesterol lowering drugs to prevent cardiovascular disease? Yes. *BMJ.* 2007; 334: 982.
5. Petretta M., Costanzo P., Perrone-Filardi P., Chiariello M. Impact of gender in primary prevention of coronary heart disease with statin therapy: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2010; 138: 25–31.
6. Node K., Fujita M., Kitakaze M., Hori M., Liao J.K. Short-term statin therapy improves cardiac function and symptoms in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2003; 108: 839–43.
7. Sano H., Kasama S., Fujimoto S. et al. Effects of statin therapy on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodeling in patients with chronic heart failure: a propensity score-matched analysis. *Medicine (Baltimore).* 2014; 93(27): 214.
8. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian guidelines (fourth revision) М., 2010; 5–33.

9. Diagnosis and treatment of metabolic syndrom. Russian guidelines. M., 2009; 2–21.
10. 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). Eur Heart J. 2013; 34(28): 2159–219.
11. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. American Society of Echocardiography. 2015; 28 (1): 14–39.
12. Radhakrishnan A.R., Gylling H., Tatu A.M. Cholesterol Absorption, Synthesis, and Fecal Output in Postmenopausal Women With and Without Coronary Artery Disease. Cholesterol synthesis prevails over absorption in metabolic syndrome. International Journal of Vascular Medicine. 2007; 149(6): 310–16.
13. Bosner M.S., Lange L.G., Stenson W.F. et al. Percent cholesterol absorption in normal women and men quantified with dual stable isotope tracers and negative ion mass spectrometry. J Lipid Res. 1999; 40: 302–8.
14. Shinichiro M., Keijiro S. Ezetimibe, a selective inhibitor of the transport of cholesterol. Inter. Med. 2008; 47: 1165–70.
15. Altmann S.W., Davis H.R., Zhu L.J. et al. Niemann-Pick Cl like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. Science. 2000, 303: 1201–4.
16. Garcia-Calvo M., Lisnock J., Bull H. G. et al. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). Proc Natl Acad Sci USA. 2005; 102: 8132–7.
17. Turley S. D. Dietary cholesterol and the mechanisms of cholesterol absorption. Eur Heart J. 1999; 1: 29–35.
18. Delbosc S., Cristol J.P., Descomps B. et al. Simvastatin prevents angiotensin II-induced cardiac alteration and oxidative stress. Hypertension. 2002; 40: 142–7.
19. Furman C., Copin C., Kandoussi M. et al. Rosuvastatin reduces MMP-7 secretion by human monocyte-derived macrophages: potential relevance to atherosclerotic plaque stability. Atherosclerosis. 2004; 174: 93–8.
20. Skibickij V.V., Prasolova S.A., Fendrikova A.V. The efficacy of rosuvastatin in treatment of patients with systolic chronic heart failure. Kubanskij nauchnyj medicinskij Vestnik. 2011; 6 (129): 143–8.
21. Belenkov Ju.N., Mareev V.Ju., Ageev F.T. Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost'. Izbrannye lekicii po kardiologii. M., 2006; 432 p.
22. Copin C., Davidson R., McTaggart F. et al. Rosuvastatin reduces MMP-9 and MMP-7 secretion by human monocyte-derived macrophages. Int J Clin Pract. 2002; 124–7.
23. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P. et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. IMPROVE-IT Investigators. N Engl J Med. 2015 Jun 18; 372(25): 2387–97.

Статья поступила 15.07.2015. Принята к печати 10.10.2015.

ФАКТОРЫ РИСКА И ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АКТИВНОСТИ РЕНИНА ПЛАЗМЫ СРЕДИ ЖЕНЩИН ДВУХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП ГОРНОЙ ШОРИИ

Т.А. Мулерова^{1,2}, Е.Г. Учасова¹, А.А. Кузьмина¹, М.Ю. Огарков^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

² Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» МЗ РФ, г. Новокузнецк, Россия

Цель. Изучить распространенность патофизиологических вариантов артериальной гипертензии (АГ) среди женщин разных этнических групп, населяющих Горную Шорию, и их взаимосвязь с факторами риска и поражением органов-мишеней. **Пациенты и методы.** Проведено клинико-эпидемиологическое исследование женщин коренного населения труднодоступных районов Горной Шории. Сплошным методом на основании поименных списков обследовано 658 жительниц, из них 376 женщин – представительницы коренного населения (шорки), 282 женщины – представительницы некоренного населения. Выборка состояла из взрослого населения, включающего лиц 18 лет и старше. Активность ренина плазмы оценивали иммуноферментным методом с помощью тест-систем фирм BRG (Германия). Всех исследованных пациентов разделили на 2 группы: первая – больные с АГ с концентрацией ренина плазмы $>47,85$ нг/мл (развитие заболевания связано с чрезмерным высвобождением ренина и активацией PAC); вторая – больные с АГ с содержанием ренина плазмы $\leq 47,85$ нг/мл (АГ связана с подавлением высвобождения ренина и задержкой натрия в организме). **Результаты.** Ренин-зависимая АГ чаще встречалась среди представительниц некоренной национальности (90,0% против 68,7%), объем-зависимая АГ – среди представительниц коренной национальности (31,3% против 10,0%). Среди пациенток с ренин-зависимой АГ шорки по сравнению с женщинами некоренной национальности чаще оказывались среднего возраста и имеют повышенный индекс «талия-бедро» и реже выявлялись структурно-функциональные изменения сердца в виде повышенного индекса массы миокарда левого желудочка. **Заключение.** В коренной этнической группе шорок ренинзависимая АГ ассоциировалась с молодым возрастом и выраженными структурно-функциональными изменениями сердца в виде повышенного индекса массы миокарда левого желудочка, объемзависимая АГ – со средним возрастом. В некоренной этнической группе ренин-зависимая АГ ассоциировалась с повышенным уровнем ИТБ.

Ключевые слова: ренин-ангиотензиновая система, артериальная гипертензия, коренное население.

Risk factors and target organ damage in hypertensive patients depending on the activity of plasma renin women of two ethnic groups Mountain Shoria

T.A. Mulerova^{1,2}, E.G. Uchasova¹, A.A. Kuzmina¹, M.Yu. Ogarkov^{1,2}

¹ Federal state budgetary scientific institution «Research Institute of cardiovascular disease complex problems», Kemerovo, Russia

² State budgetary educational institution of additional professional education «Novokuznetsk State Institute for Physicians' Advanced Training» Russian Federation Health Ministry, Novokuznetsk, Russia

Objective. Examine the prevalence of pathophysiologic options hypertension among women of different ethnic groups inhabiting mountainous Shoria, and their relationship with risk factors and target organ damage. **Design and methods.** A clinical-epidemiological study of Mountain Shoria indigenous populations at isolated regions was undertaken. There were examined 837 people by continuous method (of them 513 people – the indigenous population (shor), 324 – non-indigenous population). There were examined 658 people by continuous method, 376 of them women – representatives of the indigenous population (schork), 282 women – representatives of the non-indigenous population. The sample collection consisted of adult population (18 years and older). Plasma renin activity was assessed using ELISA test systems firms BRG (Germany). All the patients studied were divided into 2 groups: – patients with hypertension with plasma renin concentration > 47.85 pg/ml (the disease is associated with excessive release of renin and activation PAC); second – patients with hypertension with plasma renin $\leq 47,85$ pg/ml (hypertension is associated with suppression of renin release and sodium retention in the body). **Results.** The renin-dependent hypertension is more common among non-indigenous representatives (90.0% vs. 68.7%), the volume-dependent hypertension – among the representatives of the indigenous nationality (31.3% vs. 10.0%). Among patients with renin-dependent hypertension Schork compared to non-indigenous women were more often younger and normal body weight, less likely to have obesity, excess waist circumference, elevated triglycerides and reduced high density lipoprotein cholesterol. Among patients with volume-dependent hypertension Schork compared to non-indigenous women were more often middle-aged and have a higher index of «waist-to-hip» and rarely revealed structural and functional changes in the heart in the form of a high index of left ventricular mass. **Conclusion.** The indigenous ethnic group shorok renin-dependent hypertension was associated with young age and severe structural and functional changes in the heart in the form of a high index of left ventricular mass, volume-dependent hypertension – with an average age. The non-indigenous ethnic group of the renin-dependent hypertension associated with elevated index «waist/hip».

Key words: renin-angiotensin system, hypertension, indigenous populations.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) является неинфекционной пандемией, определяющей структуру сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности во всем мире [1–3]. Существенно повышается риск развития заболевания у лиц с ожирением, метаболическим синдромом, дислипидемией [4–7]. Ключевую роль в поддержании и регулировании уровня артериального давления (АД), развитии АГ и поражении органов-мишеней играет ренин-ангиотензиновая система (РАС) [8–10]. Ренин и ангиотензин II – основные компоненты, определяющие активность данной системы. Ренин – протеолитический фермент, вырабатываемый юкстагломерулярным аппаратом почек, запускающий систему каскада РАС и выработку главного прессорного фактора – ангиотензина II [8]. Высвобождение ангиотензина II ответственно не только за сосудосуживающее действие, но также за процессы клеточной пролиферации, гипертрофии, апоптоза, оксидативного стресса и тканевого воспаления [11, 12]. Со временем в условиях сосудистого старения происходит ремоделирование микроциркуляторного русла, гипертрофия мышечного слоя артерий мелкого и среднего калибра, утолщение интима-медиального слоя крупных артерий, снижение эластичности аорты и развитие артериальной ригидности, что приводит к стабильному повышению АД и формированию АГ [13].

Функциональное состояние РАС главным образом зависит от активности ренина плазмы (АРП) – ключевого регулятора работы данной системы [14, 15]. АРП является основным маркером, позволяющим определить вариант АГ, учитывая взаимодействие РАС и механизма поддержания водного баланса. Определение АРП может ответить на вопрос, какая из систем служит первичным участником в повышении АД [16, 17]. Если АГ связана с за-

держкой натрия в организме, высвобождение ренина подавлено, и эти пациенты имеют низкорениновую объемзависимую форму АГ. Если АРП высокая, то развитие АГ связано с чрезмерным высвобождением ренина и активацией РАС [16, 17].

Актуальность изучения функционального состояния РАС у больных АГ определяется многообразием воздействий на сердечно-сосудистую систему [18, 19]. Данные о частоте ренинзависимой и объемзависимой АГ варьируют от популяции к популяции. Оценка гендерных различий патофизиологических вариантов АГ в популяциях малочисленных коренных народов не проводилась. Поэтому исследование АРП на примере женщин, проживающих в отдаленных изолированных поселках Горной Шории, может внести дополнительный вклад в представление о патогенезе данного заболевания.

Цель исследования: изучить распространенность патофизиологических вариантов АГ среди женщин разных этнических групп, населяющих Горную Шорию, и их взаимосвязь с факторами риска и поражением органов-мишеней.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Характеристика исследования. Проведено клинико-эпидемиологическое исследование компактно проживающего коренного населения (шорцев) в труднодоступных районах Горной Шории (п. Ортон, п. Усть-Кабырза, п. Шерегеш). Данный регион находится на юге Кемеровской области, располагаясь в северных предгорьях Алтайской горной системы. В районе расположения Горной Шории сходятся хребты Северо-Восточного Алтая, Кузнецкого Алатау и Салаирского кряжа. Шорки являются представителями центрально-азиатского и переходного южно-сибирского типа монголоидной расы.

✉ ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мулерова Татьяна Александровна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории эпидемиологии ССЗ Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», ассистент кафедры кардиологии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» МЗ РФ. Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

Учасова Евгения Геннадьевна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории исследований гомеостаза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

Кузьмина Анастасия Александровна, младший научный сотрудник лаборатории исследования гомеостаза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

Огарков Михаил Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» МЗ РФ, заведующий лабораторией эпидемиологии ССЗ Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

Критерии включения. Сплошным методом на основании поименных списков обследовано 658 жительниц указанных поселков, из них 376 женщин – коренное население (шорки), 282 женщины – некоренное население (90% – русские). Выборка состояла из взрослого населения, от 18 лет и старше. Вся обследованная популяция была разделена на три возрастные когорты: младшая (18–44 года), средняя (45–64 года), старшая (65 лет и старше).

Методы исследования. Осмотры специалистов (кардиолога, эндокринолога и терапевта) проходили в условиях экспедиции по стандартным методикам (анкетирование, сбор жалоб, клинический осмотр) на базе сельских фельдшерско-акушерских пунктов. Измерение артериального давления проводилось по методике ВОЗ/РМОАГ (2010 г.). Диагноз АГ выставлялся в соответствии с рекомендациями ВНОК (2010 г.): систолическое артериальное давление (САД) больше или равно 140 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) больше или равно 90 мм рт. ст. Кроме этого, диагноз АГ устанавливался независимо от уровня АД на фоне приема антигипертензивных препаратов по поводу ранее установленного диагноза АГ. Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) рассчитывали как отношение САД на лодыжке к САД на плече. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2014 г.), критерием поражения органов-мишеней считали ЛПИ < 0,9.

Антропометрическое исследование включало измерение роста, веса, окружности талии (ОТ), окружности бедер. Рассчитывали индекс Кетле (ИК), индекс «талия/бедро» (ИТБ). Критерием абдоминального ожирения считались ОТ свыше 80 см, ИТБ более 0,8.

Кровь для биохимических исследований брали из кубитальной вены утром натощак; ее центрифугировали, сыворотку замораживали и хранили при отрицательной температуре. В лабораторию материал доставляли в контейнерах с жидким азотом, не допуская размораживания. Содержание общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) в сыворотке крови оценивали с помощью стандартных тест-систем фирмы ThermoFisherScientific (Финляндия). Повышение уровня липидов оценивали в соответствии с европейскими рекомендациями III пересмотра 2003 года. АРП оценивали иммуноферментным методом с помощью тест-систем фирм BRG (Германия). Верхняя референсная граница содержания

ренина у здоровых людей в вертикальном положении составляет 47,85 пг/мл. В связи с чем, всех исследованных пациенток разделили на 2 группы: первая – больные с АГ с концентрацией ренина плазмы >47,85 пг/мл (развитие заболевания связано с чрезмерным высвобождением ренина и активацией РАС); вторая – больные с АГ с содержанием ренина плазмы ≤47,85 пг/мл (АГ связана с подавлением высвобождения ренина и задержкой натрия в организме).

Исследование структурно-функционального состояния миокарда и толщины комплекса интима-медиа (КИМ) проводилось методом эхокардиографии и доплерэхокардиографии на аппарате MedisonSonoacePICO в М-модальном и двухмерном режимах, в стандартных эхокардиографических позициях. Толщина стенок и размеры полости левого желудочка определялись из парастернальной позиции длинной оси левого желудочка, в М-режиме при ультразвуковом луче, параллельном короткой оси левого желудочка. На основании полученных данных вычисляли массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ, г) по формуле R.V. Devereux [20]. Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м²) рассчитывался как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2014 г.), критериями гипертрофии миокарда левого желудочка считали ИММЛЖ > 115 г/м² у мужчин и > 95 г/м² у женщин, утолщение стенки сонных артерий – КИМ > 0,9 или наличие бляшки.

Статистическая обработка. Для характеристики признаков рассчитывали среднюю арифметическую величину (M) и ошибку средней (m), удельный вес (процент) вариантов. При фактическом распределении, близком к нормальному, и при равенстве дисперсий в сравниваемых группах использовали параметрические критерии сравнения количественных показателей, при несоблюдении данных условий – непараметрические аналоги. При оценке статистической значимости различий качественных показателей строились таблицы сопряженности с последующим расчетом критерия χ^2 Пирсона. Статистически значимыми различия признавались при $p < 0,05$. Статистическая обработка проводилась с помощью программы STATISTICA 6.1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распространенность АГ среди обследованного женского населения Горной Шории составила 45,7%. В коренной этнической группе данное заболевание было выявлено у 42,8% обследованных,

в некоренной – у 49,6% ($p = 0,182$). Средний уровень ренина среди больных АГ был выше среди шорок, чем среди представительниц некоренного населения: $89,3 \pm 6,2$ пг/мл против $111,0 \pm 6,0$ пг/мл ($p = 0,013$). Ренинзависимая АГ чаще выявлялась среди представительниц некоренного населения (90,0%) по сравнению с представительницами коренного населения (68,7%) ($p = 0,0001$), в то время как объемзависимую низкорениновую АГ чаще имели шорки (31,1%) по сравнению с женщинами некоренной этнической группы (10,0%) ($p = 0,0001$).

Независимо от этнической принадлежности, средние значения САД статистически значимо не различались среди женщин с АГ различных патофизиологических вариантов. Среди представительниц коренной национальности данные цифры составили: $150,0 \pm 2,4$ мм рт. ст. у пациенток с ренин-зависимой АГ и $151,7 \pm 3,5$ мм рт.ст. у пациенток с объем-зависимой АГ ($p = 0,686$); среди представительниц некоренной национальности – $147,8 \pm 1,9$ мм рт.ст. и $145,3 \pm 3,2$ мм рт. ст. ($p = 0,677$) соответственно. Средние значения ДАД также не различались в двух этнических группах больных АГ в зависимости от ее патофизиологического варианта: $89,9 \pm 1,4$ мм рт. ст. и $91,7 \pm 2,3$ мм рт. ст. ($p = 0,493$); $87,4 \pm 1,1$ мм рт. ст. и $87,9 \pm 1,8$ мм рт. ст. ($p = 0,872$) соответственно.

На распределение по формам АГ значимое влияние оказывал возраст обследованных. Среди женщин с ренинзависимой АГ доля лиц младшей возрастной когорты была значительно выше среди шорского населения: 27,8%, по сравнению с обследованными некоренного населения: 6,4% ($p = 0,0001$),

тогда как процент лиц старшей возрастной когорты реже встречался среди первых: 8,9% против 38,0% ($p = 0,0001$). Частота лиц средней возрастной когорты статистически значимо не различалась в двух этнических группах среди больных АГ с высоким содержанием ренина: 63,3% и 55,6% ($p = 0,274$) соответственно. Среди женщин с объемзависимой АГ доля лиц средней возрастной когорты чаще была выявлена среди шорского населения (91,7%), нежели среди представительниц некоренной национальности (64,3%) ($p = 0,018$), лица старшей возрастной когорты встречались реже среди первых: 5,5% против 28,6%, ($p = 0,025$). Процент лиц молодого возраста среди обследованных двух этнических групп среди больных с низкорениновой АГ не имел значимых различий и составил 2,8% и 7,1% ($p = 0,479$) соответственно.

Средние значения показателей липидного обмена и варианты нарушений липидного обмена среди пациенток двух этнических групп с АГ при различных патофизиологических формах представлены в *таблицах 1, 2*. Среди женщин с ренинзависимой АГ средний уровень ТГ был ниже среди представительниц коренного населения по сравнению с представительницами некоренного населения: $1,73 \pm 0,18$ ммоль/л против $2,25 \pm 0,14$ ммоль/л ($p = 0,026$), тогда как среди женщин с объемзависимой АГ данный показатель составил: $1,35 \pm 0,13$ ммоль/л и $1,59 \pm 0,17$ ммоль/л ($p = 0,264$) соответственно. Частота гипертриглицеридемии среди пациенток с АГ с высоким содержанием АРП ниже у шорок (31,3%) по сравнению с женщинами некоренной национальности (56,0%), ($p = 0,002$); среди

Таблица 1

Больные АГ с нарушениями липидного обмена при различных патофизиологических вариантах артериальной гипертензии среди женщин двух этнических групп Горной Шории

Признак	Коренные жительницы		P	Некоренные жительницы		P
	Ренин-зависимая АГ, %	Объем-зависимая АГ, %		Ренин-зависимая АГ, %	Объем-зависимая АГ, %	
Гиперхолестеринемия	75,0	90,0	0,154	80,7	71,4	0,415
N-уровень ОХС	25,0	10,0		19,3	28,6	
Гипертриглицеридемия	31,3*	30,0	0,916	56,0	35,7	0,153
N-уровень ТГ	68,7	70,0		44,0	64,3	
Гипоальфахолестеринемия	29,0**	20,0	0,428	49,1	38,5	0,470
N-уровень ХС-ЛПВП	71,0	80,0		50,9	61,5	
Гипербетахолестеринемия	78,2	79,0	0,944	80,0	83,3	0,784
N-уровень ХС-ЛПНП	21,8	21,0		20,0	16,7	

Примечание: * $p = 0,002$ – различия по частоте гипертриглицеридемии среди женщин двух этнических групп;

** $p = 0,011$ – различия по частоте гипоальфахолестеринемии среди женщин двух этнических групп.

Таблица 2

Средние значения показателей липидного обмена при различных патофизиологических вариантах артериальной гипертензии в двух этнических группах Горной Шории

Признак	Коренные жительницы		P	Некоренные жительницы		P
	Ренин-зависимая АГ, М ± m	Объем-зависимая АГ, М ± m		Ренин-зависимая АГ, М ± m	Объем-зависимая АГ, М ± m	
Средний уровень ОХС	5,82 ± 0,15	5,88 ± 0,23	0,848	6,05 ± 0,14	5,51 ± 0,24	0,173
Средний уровень ТГ	1,73 ± 0,18*	1,35 ± 0,13	0,263	2,25 ± 0,14	1,59 ± 0,17	0,100
Средний уровень ХС-ЛПВП	1,41 ± 0,06**	1,51 ± 0,10	0,447	1,25 ± 0,04	1,27 ± 0,08	0,836
Средний уровень ХС-ЛПНП	3,55 ± 0,15	3,59 ± 0,27	0,894	3,68 ± 0,11	3,27 ± 0,20	0,189

Примечание: * $p = 0,026$ – различия по уровню триглицеридов среди женщин двух этнических групп; ** $p = 0,022$ – различия по уровню холестерина липопротеинов высокой плотности среди женщин двух этнических групп.

пациенток с низкорениновой АГ – 30,0% и 35,7%, ($p = 0,726$) соответственно. Среди лиц с ренинзависимой АГ средний уровень ХС-ЛПВП был выше у обследованных коренной этнической группы ($1,41 \pm 0,06$ ммоль/л) по сравнению с женщинами некоренного этноса ($1,25 \pm 0,04$ ммоль/л) ($p = 0,022$); среди лиц с объемзависимой АГ данный показатель составил: $1,51 \pm 0,10$ ммоль/л и $1,27 \pm 0,08$ ммоль/л ($p = 0,095$). Частота гипоальфахолестеринемии в первой группе пациенток с АГ составила 29,0% против 49,1% среди представительниц некоренной национальности ($p = 0,011$), во второй группе пациенток с АГ – 20,0% против 38,5%, ($p = 0,245$) соответственно.

Среди женщин с АГ с высокой АРП ИК оказался ниже среди шорок по сравнению с представительницами некоренной национальности: $27,4 \pm 0,6$ кг/м² против $32,2$ кг/м², ($p = 0,0001$); среди женщин с низкорениновой АГ данный показатель в двух этнических группах статистически значимо не различался: $28,5 \pm 1,1$ кг/м² и $30,8 \pm 2,1$ кг/м² ($p = 0,341$). Среди женщин с ренинзависимой АГ лица с нормальной массой тела чаще были выявлены среди шорского населения (38,0%) по сравнению с обследованными некоренного населения (11,1%), $p = 0,0001$, тогда как лица с ожирением реже встречались среди первых: 26,6% против 64,3% ($p = 0,0001$). Процент лиц с избыточной массой тела статистически значимо не различался в двух этнических группах среди больных АГ с высоким содержанием ренина: 35,4% и 24,6% ($p = 0,095$) соответственно. Среди женщин коренного этноса с объемзависимой АГ частота нормальной массы тела, избыточной массы тела и ожирения установлена в 36,1%, 25,0% и 38,9%; среди женщин некоренного этноса данные показатели составили 21,4%, 28,6% и 50,0% соответственно, статистически значимых различий по данным показателям не выявлено.

Среди пациенток с АГ и высокой АРП средняя величина ОТ была меньше у представительниц коренной этнической группы ($89,2 \pm 1,4$ см), чем у обследованных некоренной этнической группы ($98,8 \pm 1,2$ см), $p = 0,0001$; среди пациенток с объемзависимой АГ двух этнических групп величина данного показателя статистически значимо не различалась – $93,1 \pm 2,4$ см и $93,3 \pm 4,4$ см ($p = 0,966$) соответственно. В группе лиц с ренинзависимой АГ избыточный уровень ОТ был выявлен реже среди шорок (81,0%) по сравнению с женщинами некоренной национальности (95,2%), $p = 0,001$; в группе лиц с низкорениновой АГ – 80,6% и 85,7%, $p = 0,670$ соответственно. Среди женщин с АГ с высокой активностью гормона средний ИТБ не различался в двух группах: $0,895 \pm 0,010$ у шорок и $0,906 \pm 0,007$ у некоренных жительниц ($p = 0,387$); среди женщин с объемзависимой АГ данный показатель был выше у пациенток коренного этноса по сравнению с некоренным – $0,912 \pm 0,013$ против $0,848 \pm 0,028$ ($p = 0,020$). Процент лиц с ИТБ, превышающим нормативные показатели, статистически значимо не различался в двух этнических группах среди больных АГ с высокой АРП: 87,3% и 91,3% ($p = 0,367$) соответственно. У больных с низкорениновой АГ частота выявления женщин с избыточным ИТБ была выше среди представительниц коренной национальности (91,7%), чем среди представительниц некоренной национальности (64,3%), ($p = 0,018$).

Среди шорок ренинзависимая АГ ассоциировалась с молодым возрастом, объемзависимая – со средним возрастом. Так, в группе пациенток с ренинзависимой АГ лиц младшей возрастной когорты было больше, чем в группе обследованных с низкорениновой АГ: 27,8% и 2,8% ($p = 0,002$), и напротив, среди больных с АГ с высокой активностью ренина лиц средней возрастной когорты

выявлено меньше, чем среди женщин с объем-зависимой АГ: 63,3% и 91,7% ($p = 0,002$), процент лиц старшей возрастной когорты в двух группах больных АГ составил: 8,9% и 5,5% ($p = 0,541$) соответственно. Среди представительниц некоренной национальности доля пациенток с АГ различных патофизиологических вариантов в зависимости от возраста составила: 6,4% и 7,1% ($p = 0,909$); 55,6% и 64,3% ($p = 0,532$); 38,0% и 28,6% ($p = 0,484$) соответственно. Среди женщин коренной этнической группы средние значения ИТБ не различались у пациенток с АГ различных патофизиологических вариантов: $0,895 \pm 0,010$ у обследованных с ренин-зависимой АГ и $0,912 \pm 0,013$ у больных с низкорениновой АГ. Тогда как среди женщин некоренной этнической группы средние значения данного показателя выше у лиц с АГ с высоким содержанием ренина по сравнению с лицами с объемзависимой АГ: $0,906 \pm 0,007$ и $0,848 \pm 0,028$ ($p = 0,019$). В группе коренного этноса пациенток с АГ в зависимости от активности ренина, частота лиц с повышенным ИТБ также статистически значимо не различалась: 87,3% обследованных среди лиц с ренинзависимой

АГ и 91,7% среди лиц с объемзависимой АГ ($p = 0,497$). Среди женщин некоренного этноса процент обследованных с повышенным ИТБ был выше (91,3%) в группе с ренинзависимой АГ по сравнению с группой лиц с объемзависимой АГ (64,3%) ($p = 0,003$). Нарушения липидного обмена статистически значимо не различались среди больных АГ в зависимости от активности ренина, независимо от этнической принадлежности (табл. 1, 2).

Состояние органов-мишеней среди пациенток двух этнических групп с АГ при различных патофизиологических вариантах представлено в табл. 3 и 4. Статистически значимые различия выявлены только среди пациенток с объем-зависимой АГ по частоте структурно-функциональных изменений сердца в виде повышенного ИММЛЖ. Среди женщин коренной этнической группы данные изменения сердца выявлены только у 35,7% обследованных, а среди женщин некоренной этнической группы – у 100,0% обследованных ($p = 0,013$). В двух этнических группах среднее значение ИММЛЖ статистически значимо не различалось среди женщин больных АГ, в зависимости от АРП. Среди шорок в

Таблица 3

Состояние органов-мишеней при различных патофизиологических вариантах артериальной гипертензии среди женщин двух этнических групп Горной Шории

Признак	Коренные жительницы		P	Некоренные жительницы		P
	Ренин-зависимая АГ, %	Объем-зависимая АГ, %		Ренин-зависимая АГ, %	Объем-зависимая АГ, %	
Гипертрофия миокарда ЛЖ	65,0	35,7*	0,049	59,4	100,0	0,071
N индекс массы миокарда ЛЖ	35,0	64,3		40,6	0,0	
Утолщение КИМ	87,5	100,0	0,165	86,6	100,0	0,400
N показатель КИМ	12,5	0,0		13,4	0,0	
Уменьшение ЛПИ	1,3	0,0	0,498	4,0	7,1	0,578
N показатель ЛПИ	98,7	100,0		96,0	92,9	

Примечание: * $p = 0,013$ – различия по частоте гипертрофии миокарда левого желудочка среди женщин двух этнических групп.

Таблица 4

Средние значения показателей, отражающих поражение органов-мишеней при различных патофизиологических вариантах артериальной гипертензии в двух этнических группах Горной Шории

Признак	Коренные жительницы		P	Некоренные жительницы		P
	Ренин-зависимая АГ, $M \pm m$	Объем-зависимая АГ, $M \pm m$		Ренин-зависимая АГ, $M \pm m$	Объем-зависимая АГ, $M \pm m$	
Среднее значение массы миокарда ЛЖ	$116,7 \pm 5,8$	$104,6 \pm 10,4$	0,300	$116,6 \pm 5,7$	$137,9 \pm 11,8$	0,313
Среднее значение КИМ	$1,11 \pm 0,04$	$1,10 \pm 0,06$	0,915	$1,13 \pm 0,03$	$1,36 \pm 0,02$	0,082
Среднее значение ЛПИ	$1,14 \pm 0,02$	$1,13 \pm 0,02$	0,563	$1,16 \pm 0,14$	$1,15 \pm 0,03$	0,828

группе с АГ с высокой активностью гормона данный показатель составил $116,7 \pm 5,8$ г/м² и в группе с низкой активностью ренина $104,6 \pm 10,4$ г/м² ($p = 0,300$); среди женщин некоренной национальности – $116,6 \pm 5,7$ г/м² и $137,9 \pm 11,8$ г/м² ($p = 0,313$) соответственно. В когорте пациенток с АГ с повышенной АРП шорок с выраженными структурно-функциональными изменениями сердца в виде повышенного ИММЛЖ оказалось больше, чем в когорте женщин с низкорениновой АГ: 65,0% и 35,7% ($p = 0,049$). Тогда как в когорте жительниц некоренной национальности с повышенным ИММЛЖ выявлена обратная тенденция: 100% обследованных с повышенным данным показателем относились к объемзависимой АГ, 59,4% – к ренинзависимой АГ ($p = 0,071$). В группе шорок среднее значение КИМ статистически значимо не различалось среди пациенток с АГ различных патофизиологических вариантов: $1,11 \pm 0,04$ см среди обследованных с АГ с высокой активностью гормона и $1,10 \pm 0,06$ см среди лиц с АГ с низкой активностью ренина ($p = 0,915$). У женщин некоренной национальности отмечалась тенденция к более высоким цифрам данного показателя среди женщин с объемзависимой АГ по сравнению с женщинами с ренинзависимой АГ: $1,36 \pm 0,02$ см и $1,13 \pm 0,03$ см ($p = 0,082$). Среди представительниц коренной национальности с ренинзависимой АГ 100,0% лиц имели повышенный показатель КИМ, с объемзависимой АГ – 87,5% ($p = 0,165$), среди представительниц некоренной национальности: 86,6% и 100,0% ($p = 0,400$) соответственно.

При проведении однофакторного корреляционного анализа среди шорок выявлены ассоциации АРП с факторами риска АГ (гиперхолестеринемией и гипербетахолестеринемией) и поражением органов-мишеней (увеличение ИММЛЖ). Установлена статистически значимая отрицательная взаимосвязь АРП с уровнями ОХС ($r = -0,4$, $p = 0,006$) и ХС-ЛПНП ($r = -0,4$, $p = 0,015$), прямая взаимосвязь с ИММЛЖ ($r = 0,4$, $p = 0,007$). Среди женщин некоренной этнической группы выявлены ассоциации АРП с факторами риска АГ (гипертриглицеридемией и абдоминальным ожирением) и поражением органов-мишеней (уменьшение ЛПИ). Установлена статистически значимая прямая взаимосвязь АРП с уровнем ТГ ($r = 0,3$, $p = 0,023$), с величиной ОТ ($r = 0,3$, $p = 0,037$) и с показателем ЛПИ ($r = 0,3$, $p = 0,028$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Основу изучения механизмов регуляции и компонентов РАС положили работы R. Tigerstedt и

P. Bergman [21], открывших ренин. Впоследствии были открыты биохимические компоненты РАС [22], идентифицированы чувствительные механизмы юктагломерулярного комплекса и определена роль почек в развитии стойкой гипертонии [23]. В настоящее время определение АРП привлекает все больший интерес для выявления механизма, ответственного за развитие АГ и возможности влияния на тактику выбора и изменения антигипертензивной терапии [14–16].

До 30% пациентов относятся к объемзависимой низкорениновой АГ, в то время как 70% имеют ренинзависимую АГ [17]. Эти данные подтверждает исследование ALLHAT, в котором более чем у половины пациентов АГ контроль уровня АД достигался приемом одного антигипертензивного препарата (либо тиазидного диуретика, либо ингибитора ангиотензинпревращающего фермента) [24, 25]. По данным исследования Dietary Approaches to Stop Hypertension, только одна треть пациентов с АГ сочувствительна и способна реагировать на ограничение поступления натрия [26]. При обследовании женщин Горной Шории, мы также выявили более высокую распространенность ренинзависимой АГ в двух этнических группах. Противоположные результаты были получены в работе О.А. Кравцовой [27]: в 69% случаев выявлялась объемзависимая АГ при обследовании пациентов с АГ российской популяции в возрасте 50–70 лет, тогда как ренинзависимая – только в 31%.

Эпидемиологическое исследование среди женского населения Горной Шории не выявило значимых различий по средним значениям САД и ДАД при различных уровнях ренина плазмы в двух этнических группах пациенток с АГ. Вместе с тем, исследование, выполненное на популяции жителей Калифорнии, при определении АРП у 7887 пациентов с АГ (The Kaiser Permanente Southern California database) установило, что низкая активность данного гормона ассоциировалась с более высокими цифрами АД [28].

В нашей работе пациентки коренной национальности молодого возраста по сравнению с больными АГ среднего возраста характеризовались более высокими значениями АРП. Аналогичные данные были получены в клинике внутренних болезней Российского университета дружбы народов. Так, Ю.В. Котовской и соавт. была выявлена низкая АРП у обследованных старшего возраста и у пациентов с более высокой артериальной ригидностью [29].

Многие работы демонстрируют прямую корреляцию между уровнем повышения АРП и призна-

ками гипертензивного поражения сердца [30, 31]. Однако существуют исследования, описывающие противоположные результаты: а именно, низкорениновая АГ связана с повышенным ИММЛЖ [32]. В нашем исследовании ренин-зависимая АГ ассоциировалась с гипертрофией миокарда левого желудочка в коренной этнической группе Горной Шории. Среди представительниц некоренной национальности выявлена взаимосвязь низкорениновой АГ с повышением ИММЛЖ.

ВЫВОДЫ

1. Ренинзависимая АГ чаще встречалась среди представительниц некоренной национальности: 90,0% против 68,7% среди некоренных жителей, объемзависимая АГ – чаще среди представительниц коренной национальности (31,3% против 10,0% соответственно).
2. При ренинзависимой АГ шорки, по сравнению с женщинами некоренной национальности, отличались более молодым возрастом и большей частотой нормальной массы тела, реже имели ожирение, избыточную ОТ, повышенные уровни ТГ и пониженные уровни ХС ЛПВП.
3. При объемзависимой АГ среди шорок, по сравнению с женщинами некоренной национальности, был большим процент лиц среднего возраста, чаще имел место повышенный уровень индекса «талия-бедро» и реже были выявлены структурно-функциональные изменения сердца в виде повышенного индекса массы миокарда левого желудочка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. и др. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты Федерального мониторинга 2003–2010 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 1: 9–13.
2. Redon J., Olsen M.N., Cooper R.S. et al. Stroke mortality trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure. *Eur Heart J.* 2011; 32: 1424–31.
3. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Виллевалде С.В. и др. Перспективы лечения артериальной гипертонии. Артериальная гипертония. 2013; 19(1): 280–9.
4. Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Влияние числа одновременно встречающихся компонентов метаболического синдрома на тяжесть артериальной гипертонии, распространенность и выраженность поражения органов-мишеней у данных больных. Системные гипертензии. 2011; 3: 47–52.

5. Luther J.M., Brown N.J. The renin-angiotensin-aldosterone system and glucose homeostasis. *Trends Pharmacol. Sci.* 2011; 32(12): 734–9.
6. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Ожирение и артериальная гипертония. Проблемы женского здоровья. 2008; 3(4): 23–4.
7. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients with average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): A multicentre randomized controlled trial. *Lancet.* 2003; 361: 1149–58.
8. Paul M., Mehr A.P., Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol. Rev.* 2006; 86(3): 747–803.
9. Sealey J.E., Parra D., Rosenstein R., Laragh J.H. «Effective» plasma renin activity: a derived measure for assessing residual plasma renin activity in patients taking angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. *Hypertension.* 2010; 55(3): 16.
10. Furberg C.D. Renin-guided treatment of hypertension: time for action. *Am. J. Hypertens.* 2010; 23(9): 929–30.
11. Walmor De Mello C., Edward Frohlich D. et al. Renin angiotensin system and cardiovascular disease. *Humana press USA.* 2009; 27: 35–59.
12. Leung P.S. The peptide hormone angiotensin II: its new functions in tissues and organs. *Curr. Protein Pept. Sci.* 2004; 5: 267–73.
13. Gibbons G.H. The pathophysiology of hypertension: The importance of angiotensin II in cardiovascular remodeling. *Am. J. Hypertens.* 1998; 11(8): 177–81.
14. Laragh J.H. Laragh's lessons in renin system pathophysiology for treating hypertension and its fatal cardiovascular consequences. Elsevier Science: New York, 2002: 174 p.
15. Laragh J.H., Sealey J.E. The plasma renin test reveals the contribution of body sodium-volume content (V) and renin-angiotensin (R) vasoconstriction to long-term blood pressure. *Am. J. Hypertens.* 2011; 24: 1164–80.
16. Laragh J.H. Vasoconstriction-volume analysis for understanding and treating hypertension: the use of renin and aldosterone profiles. *Am. J. Med.* 1973; 55: 261–74.
17. Laragh J.H. Laragh's lessons in pathophysiology and clinical pearls for treating hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14(12): 733–42.
18. Чазова И.Е. Российская многоцентровая программа ПРИЗ: изучение антигипертензивной эффективности периндоприла в широкой клинической практике. *Consil. medicum.* 2002; 4(3): 125–30.
19. Furberg C.D. Renintest-guided drug treatment of hypertension: the need for clinical trials. *Am. J. Hypertens.* 2011; 24(11): 1158–63.
20. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am. J. Cardiol.* 1986; 57(6): 450–8.

21. Tigerstedt R., Bergmann P.G. Niere und kreislauf. *Scand Arch Physiol.* 1898; 8: 223–71.
22. Ganong W.F., Davis J.O., Sambhi M.P. Symposium on control of renin secretion. *J. Hypertens.* 1984; 2: 1–153.
23. Castrop H., Hocherl K., Kurtz A. et al. Physiology of kidney renin. *Physiol. Rev.* 2010; 90: 607–73.
24. Furberg C.D. Treatment of hypertension: a failing report card. *Am. J. Hypertens.* 2009; 22(1): 1–2.
25. Laragh J., Sealey J.E. Relevance of the plasma renin hormonal control system that regulates blood pressure and sodium balance for correctly treating hypertension and for evaluating ALLHAT. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16(5): 407–15.
26. Obarzanek E., Proschan M.A., Vollmer W.M. et al. Individual blood pressure responses to changes in salt intake. Results from the DASH-Sodium Trial. *Hypertension.* 2003; 42(4): 459–67.
27. Кравцова О.А. Значение активности ренина плазмы для профилирования и оптимизации лечения артериальной гипертонии: дис. ... кандидата медицинских наук. Москва, 2014. 119 с.
28. Sim J.J., Bhandari S.K., Shi J. et al. Plasma renin activity (PRA) levels and antihypertensive drug use in a large health-care system. *Am. J. Hypertens.* 2012; 25(3): 379–88.
29. Котовская Ю.В., Кравцова О.А., Павлова Е.А. Определение активности ренина плазмы как стратегия выбора и изменения антигипертензивной терапии. *Артериальная гипертония.* 2013; 19(5): 380–8.
30. Campbell D.J., Woodward M., Chalmers I. et al. Prediction of myocardial infarction by N-terminal-Pro-B-type natriuretic peptide, C-reactive protein, and renin in subjects with cerebrovascular disease. *Circulation.* 2005; 112: 110–6.
31. Sechi L.A., Novello M., Colussi G. et al. Relationship of plasma renin with a prothrombotic state in hypertension: relevance for organ damage. *Am. J. Hypertens.* 2008; 21(12): 1347–53.
32. Gonzalez M.C., Cohen H.W., Sealey J.E. et al. Enduring direct association of baseline plasma renin activity with all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Am. J. Hypertens.* 2011; 24: 1181–6.

REFERENCES

1. Oganov R.G., Timofeeva T.N., Koltunov I.E. Epidemiology of hypertension in Russia. The results of the Federal monitoring 2003–2010. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2011; 1: 9–13.
2. Redon J., Olsen M.N., Cooper R.S. et al. Stroke mortality trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure. *Eur Heart J.* 2011; 32: 1424–31.
3. Kobalava Zh.D., Kotovskaya U.V., Villevalyde S.V. et al. Prospects for treatment of hypertension. *Arterial hypertension.* 2013; 19(1): 280–9.
4. Zhernakova U.V., Chazova I.E. Influence of the number of simultaneously occurring components of the metabolic syn-

- drome, the severity of hypertension, the prevalence and severity of target organ damage in these patients. *Systemic hypertension.* 2011; 3: 47–52.
5. Luther J.M., Brown N.J. The renin-angiotensin-aldosterone system and glucose homeostasis. *Trends Pharmacol. Sci.* 2011; 32(12): 734–9.
6. Astashkin E.I., Glaser M.G. Obesity and hypertension. *Problems of women health.* 2008; 3(4): 23–4.
7. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients with average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): A multicentre randomized controlled trial. *Lancet.* 2003; 361: 1149–58.
8. Paul M., Mehr A.P., Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol. Rev.* 2006; 86(3): 747–803.
9. Sealey J.E., Parra D., Rosenstein R., Laragh J.H. «Effective» plasma renin activity: a derived measure for assessing residual plasma renin activity in patients taking angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. *Hypertension.* 2010; 55(3): 16.
10. Furberg C.D. Renin-guided treatment of hypertension: time for action. *Am. J. Hypertens.* 2010; 23(9): 929–30.
11. Walmor DeMello C., Edward Frohlich D. et al. Renin angiotensin system and cardiovascular disease. *Humana press USA.* 2009; 27: 35–59.
12. Leung P.S. The peptide hormone angiotensin II: its new functions in tissues and organs. *Curr. Protein Pept. Sci.* 2004; 5: 267–73.
13. Gibbons G.H. The pathophysiology of hypertension: The importance of angiotensin II in cardiovascular remodeling. *Am. J. Hypertens.* 1998; 11(8): 177–81.
14. Laragh J.H. Laragh's lessons in renin system pathophysiology for treating hypertension and its fatal cardiovascular consequences. Elsevier Science: New York, 2002: 174p.
15. Laragh J.H., Sealey J.E. The plasma renin test reveals the contribution of body sodium-volume content (V) and renin-angiotensin (R) vasoconstriction to long-term blood pressure. *Am. J. Hypertens.* 2011; 24: 1164–80.
16. Laragh J.H. Vasoconstriction-volume analysis for understanding and treating hypertension: the use of renin and aldosterone profiles. *Am. J. Med.* 1973; 55: 261–74.
17. Laragh J.H. Laragh's lessons in pathophysiology and clinical pearls for treating hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14(12): 733–42.
18. Chazova I.E. Russian multicenter study program PRIZ antihypertensive efficacy of perindopril in clinical practice. *Consil. medicum.* 2002; 4(3): 125–30.
19. Furberg C.D. Renin test-guided drug treatment of hypertension: theneed for clinical trials. *Am. J. Hypertens.* 2011; 24(11): 1158–1163.
20. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: compari-

- son to necropsy findings. Am. J. Cardiol. 1986; 57(6): 450–8.
21. Tigerstedt R., Bergmann P.G. Niere und kreislauf. Scand Arch Physiol. 1898; 8: 223–71.
 22. Ganong W.F., Davis J.O., Sambhi M.P. Symposium on control of renin secretion. J. Hypertens. 1984; 2: 1–153.
 23. Castroph., HocherK., Kurtz A. et al. Physiology of kidney renin. Physiol. Rev. 2010; 90: 607–73.
 24. Furberg C.D. Treatment of hypertension: a failing report card. Am. J. Hypertens. 2009; 22(1): 1–2.
 25. Laragh J., Sealey J.E. Relevance of the plasma renin hormonal control system that regulates blood pressure and sodium balance for correctly treating hypertension and for evaluating ALLHAT. Am. J. Hypertens. 2003; 16(5): 407–15.
 26. Obarzanek E., Proschan M.A., Vollmer W.M. et al. Individual blood pressure responses to changes in salt intake. Results from the DASH-Sodium Trial. Hypertension. 2003; 42(4): 459–67.
 27. Kravtsova O.A. The value of plasma renin activity profiling and optimization of the treatment of hypertension: dis. ... the candidate of medical sciences. Moscow, 2014. 119p.
 28. Sim J.J., Bhandari S.K., Shi J. et al. Plasma renin activity (PRA) levels and antihypertensive drug use in a large health-care system. Am. J. Hypertens. 2012; 25(3): 379–88.
 29. Kotovskaya Y.V., Kravtsova O.A., Pavlova E.A. Determination of plasma renin activity as a strategy for selecting and changing antihypertensive therapy. Hypertension. 2013; 19(5): 380–8.
 30. Campbell D.J., Woodward M., Chalmers I. et al. Prediction of myocardial infarction by N-terminal-Pro-B-type natriuretic peptide, C-reactive protein, and renin in subjects with cerebrovascular disease. Circulation. 2005; 112: 110–6.
 31. Sechi L.A., Novello M., Colussi G. et al. Relationship of plasma renin with a prothrombotic state in hypertension: relevance for organ damage. Am. J. Hypertens. 2008; 21(12): 1347–53.
 32. Gonzalez M.C., Cohen H.W., Sealey J.E. et al. Enduring direct association of baseline plasma renin activity with all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. Am. J. Hypertens. 2011; 24: 1181–6.

Статья поступила 10.06.2015. Принята к печати 10.10.2015.

МЕХАНИЗМЫ РЕПРОДУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ОЛИГОМЕНОРЕЕ У ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ

Ю.Ю. Чеботарева, В.Г. Овсянников, И.Г. Елесина

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Цель исследования. Оптимизировать диагностику и лечение первичной олигоменореи (ПОМ) у девушек-подростков на основе выявленных особенностей нейроэндокринной регуляции. **Пациенты и методы.** Обследованы 106 девушек-подростков в возрасте 16–18 лет, из них: 1 группа – пациентки с ПОМ ($n = 56$); 2 группа – контрольная ($n = 50$) – практически здоровые девушки-подростки с регулярными менструальными циклами. Проводили сбор и анализ анамнестических данных об особенностях течения беременности у матерей обследуемых девушек-подростков, определение гормонального статуса, моноаминов (адреналин, норадреналин), нейромедиатора (ВИП), доплерометрию маточных и радиальных артерий. **Результаты.** Патологическое течение беременности у матерей девушек 1 группы встречалось чаще, чем у матерей девушек контрольной группы. В 1 группе значимо чаще, чем в контрольной, встречалось раннее пубархе и позднее менархе, при этом пубархе опережало телархе. При ПОМ до лечения были достоверно повышены уровни ЛГ, ФСГ, тестостерона, в то время как отмечалось снижение показателей пролактина, прогестерона и Э2. Уровень прогестерона, определяемый на 22–24 день от начала менструации у пациенток с ПОМ ($1,1 \pm 0,08$ нмоль/л), был ниже, чем у девушек-подростков контрольной группы ($13,6 \pm 0,12$ нмоль/л) ($p < 0,05$). Уровень адреналина в 1 группе был достоверно выше ($p < 0,05$), чем в контрольной группе. Показатели ВИП в 1 группе были достоверно выше ($p < 0,05$), чем в контрольной группе. При доплерометрии у пациенток с ПОМ, по сравнению с контрольной группой, установлено достоверное снижение средней скорости кровотока и увеличение индекса резистентности и пульсового индекса в артериях uterina, radialis. **Заключение.** Выявленные расстройства требуют разработки методов коррекции нейромедиаторных расстройств, направленных на улучшение маточной перфузии при различных вариантах ПОМ у девушек-подростков.

Ключевые слова: первичная олигоменорея, гормональный статус, моноамины, вазоинтестинальный пептид, доплерометрия, девушки-подростки.

The mechanisms of reproductive disorders in primary oligomenorrhea in adolescent girls

Yu.Yu. Chebotareva, V.G. Ovsyannikov, I.G. Elesina

State budgetary educational institution of higher professional education «Rostov state medical University» Ministry of healthcare of the Russian Federation

Objective: to optimize the diagnosis and treatment of primary oligomenorrhea (POM) in adolescent girls based on the identified features of neuroendocrine regulation. **Materials and methods.** The study included 106 adolescent girls aged 16–18 years: group 1 – patients with POM ($n = 56$); group 2: control ($n = 50$) – healthy adolescent girls with regular menstrual cycles. Were used to define the hormonal status of monoamine neurotransmitters, neurotransmitter (VIP), dopplerometry of radial arteries. **Results.** In group 1 significantly more frequently than controls, met early pubarche and later menarche, wherein pubarche ahead of thelarche. When POM before treatment were significantly increased levels of LH, FSH, testosterone, while was marked by a decrease in prolactin, progesterone and oestradiol. Progesterone levels are defined at 22–24 days after the onset of menstruation in the control group and in patients with POM ($1,1 \pm 0,08$ nmol/l) was lower than in adolescent girls in the control group ($13,6 \pm 0,12$ nmol/l) ($p < 0,05$). The level of adrenaline and VIP in group 1 was significantly higher ($p < 0,05$) than in the control group. When Doppler in patients with POM, compared with the control group, we found a significant decrease in the average flow velocity and the increase of the resistance index and index pulse in arteria uterina, arteria radialis. **Conclusion.** Identified disorders require the development of methods of correction of neurotransmitter disorders aimed at improving uterine perfusion in different types of POM in adolescent girls.

Key words: primary oligomenorrhea, hormonal status, monoamines, vasointestinal peptide, Doppler, teenage girls.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Чеботарева Юлия Юрьевна, д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №2 ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

Овсянников Виктор Григорьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

Елесина Ирина Геннадьевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии №2 ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

В настоящее время одним из приоритетных направлений государственной политики России в области здравоохранения является охрана репродуктивного здоровья девушек-подростков и поддержка научных исследований по выявлению групп риска и изучению патогенеза подростковых гинекологических заболеваний, ведущих к генеративным расстройствам [1, 2]. Ведущее место среди гинекологических заболеваний у девушек занимают нарушения менструального цикла (НМЦ) – динамический признак дебюта развивающегося патологического процесса, связанного с несостоятельностью репродуктивной функции [3–10]. Олигоменорея (ОМ) – доминирующий тип НМЦ среди современных девушек-подростков [11, 12]. Общая заболеваемость ОМ в последние годы возросла от 11 до 60% [13]. Однако истинная частота данной патологии гораздо выше и часто обусловлена нерегулярным или поздним обращением к гинекологу, недооценкой проблемы ПОМ участковыми педиатрами и эндокринологами.

Современные аспекты нейроэндокринной регуляции при ОМ у девушек-подростков остаются недостаточно изученными. Описана роль моноаминов и нейромедиаторов, в том числе вазоинтестинального пептида (ВИП), в генезе некоторых педиатрических, иммунных заболеваний, при маточных кровотечениях у девушек-подростков [14–18]. Не исследована роль моноаминов и ВИП в процессах маточной перфузии при ПОМ, когда менструальные расстройства начинаются с момента менархе. Таким образом, высокая распространенность и огромное медико-социальное значение ПОМ на сегодняшний день свидетельствуют об актуальности данного исследования.

Цель исследования: оптимизировать диагностику и лечение первичной олигоменореи у девушек-подростков на основе выявленных особенностей нейроэндокринной регуляции.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Характеристика исследования. Исследование проведено в Проблемной Научной Лаборатории комплексного изучения репродуктивных нарушений РостГМУ, на базе кафедры акушерства и гинекологии № 2 РостГМУ, в кабинетах детской гинекологии МБУЗ «Детская городская поликлиника №45 г. Ростова-на-Дону», МБУЗ «Детская городская поликлиника №8 г. Ростова-на-Дону».

Пациенты. Обследованы 106 девушек-подростков в возрасте 16–18 лет, из них: 1 группа – пациентки с ПОМ (56 девушек); 2 группа – контрольная (50 девушек) – практически здоровые девуш-

ки-подростки (I группа здоровья, согласно приказу МЗ РФ №572-н от 12.11.2012 г.) с регулярными менструальными циклами.

Критерии включения. Установленный диагноз ПОМ; временной промежуток после менархе не менее 2 лет; возраст 16–18 лет; индекс массы тела (ИМТ) 18–25 кг/м²; девушки-подростки *virgo*.

Критерии не включения. Предшествовавшее лечение гормональными препаратами; нарушения менструального цикла на фоне органической патологии половых органов и гипоталамо-гипофизарной системы, исключена врожденная дисфункция коры надпочечников, гипоталамо-гипофизарная и яичниковая недостаточности на фоне хромосомных и генных нарушений; наличие соматических и эндокринных заболеваний. Исследование одобрено Локальным Независимым этическим комитетом (выписка из протокола 20/12 от 20.12.2012 г.)

Методы исследования. Проводили сбор и анализ анамнестических данных об особенностях течения беременности у матерей обследуемых девушек-подростков, общеклиническое и лабораторное обследование в группах проводилось в сочетании с исследованием гормонального статуса, моноаминов (адреналин, норадреналин), нейромедиатора (ВИП), эхографического исследования матки и яичников, доплерометрии маточных и радиальных артерий. Объем менструации оценивали по методу Янсена (2001).

Методы лечения пациенток с ПОМ заключались в комплексном подходе к коррекции выявленных нарушений: для профилактики развития поликистозной трансформации яичников, уменьшения гиперандрогенизации назначали фиксированную комбинацию эстроген-гестагенного препарата (этинилэстрадиол 20 мкг и дроспиренон 3 мг в режиме 24+4-6 месяцев); для вегетокоррекции применяли альфа-дигидроэргокриптин мезилат 4 мг + кофеин (вазобрал) по 40 мг в день перорально в течение 1 месяца; для повышения сопротивляемости к стрессовым воздействиям, учитывая ноотропное и антиоксидантное действие, использовали полипептиды коры головного мозга (кортексин) по 10 мг 1 раз в сутки внутримышечно, 10 дней.

Оценка эффективности предлагаемой терапии проводилась через 6 месяцев после коррекции. При этом учитывали особенности менструального цикла, показатели гормонального статуса, эхографической картины матки и доплерометрии маточной перфузии. Срок наблюдения составил 12 месяцев.

Статистическая обработка. Проведена с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 7.0 и Statistica» версия 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст ($M \pm m; \delta$) девушек-подростков проспективных групп: 1 группы ($16,4 \pm 0,07; 0,5$ лет) и 2 (контрольной) группы ($16,4 \pm 0,07; 0,5$ лет) был аналогичным ($p > 0,1$). Все девушки-подростки с ПОМ жаловались на скудные менструации, нерегулярный менструальный цикл, задержку менструации от 35 дней до 6 месяцев, продолжительность менструации составила $2,1 \pm 0,1$ дней и была достоверно короче, чем у девушек контрольной группы – $5,0 \pm 0,5$ дней ($p < 0,05$), объем менструации у девушек с ПОМ составил $10,2 \pm 0,4$ балла и был достоверно ниже, чем у девушек контрольной группы – $17,3 \pm 1,5$ балла ($p < 0,05$). У 37 (66,1%) девушек с ПОМ отмечалось недоразвитие молочных желез. Угревая сыпь отмечалась при ПОМ, достоверно чаще (в 40% случаев), чем в контрольной группе (12%) ($p < 0,05$). В контрольной группе угревая сыпь была связана с динамикой менструального цикла, при ПОМ менструальной динамики не отмечалось.

Напряженный учебный процесс, завышенные объемы учебной нагрузки, информационный стресс чаще выявились у девушек с ПОМ (56%), чем в контрольной группе (12%) ($p < 0,05$).

Было установлено, что патологическое течение беременности у матерей девушек 1 группы встречалось чаще, чем у матерей девушек контрольной группы.

При изучении особенностей физического развития было выявлено, что при ПОМ имелась тенденция к более высокому росту ($169 \pm 0,56$ см) по сравнению с аналогичными антропометрическими показателями девушек-подростков контрольной группы ($162,7 \pm 0,91$ см) ($p < 0,05$).

В исследовании обращали внимание на период проявления вторичных половых признаков и последовательность их возникновения (табл. 1).

По данным табл. 1, в основной группе значимо чаще, чем в контрольной, встречалось раннее пубархе и позднее менархе, при этом пубархе опережало телархе.

Выявлены характерные особенности гормонального статуса у девушек-подростков с ПОМ (табл. 2).

Как видно из приведенной табл. 2, при ПОМ до лечения были достоверно повышены уровни ЛГ, ФСГ, тестостерона, в то время как отмечалось снижение показателей пролактина, прогестерона и эстрадиола (E_2). Уровень прогестерона, определяемый на 22–24 день от начала менструации у пациентов с ПОМ ($1,1 \pm 0,08$ нмоль/л), был ниже, чем у девушек-подростков контрольной группы ($13,6 \pm 0,12$ нмоль/л) ($p < 0,05$).

При оценке изменений содержания катехоламинов у девушек-подростков с ПОМ установлена дисрегуляция симпатoadреналовой системы (табл. 3).

Установлено, что уровень адреналина в 1 группе был достоверно выше ($p < 0,05$), чем в контрольной группе.

Таблица 1
Особенности развития вторичных половых признаков обследуемых пациенток ($M \pm m$)

Показатель полового развития, лет	1 группа ($n = 56$)	Контроль ($n = 50$)
Телархе	$10,0 \pm 0,08^*$	$9,7 \pm 0,07$
Пубархе	$8,7 \pm 0,1^*$	$10,2 \pm 0,05$
Менархе	$14,0 \pm 0,08^*$	$11,5 \pm 0,07$

Примечание: значимость различий между группами по критерию Стьюдента установлена, $p < 0,05$; * – достоверность различий по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Таблица 2
Показатели гормонального статуса у девушек-подростков с ПОМ до и после коррекции, $M \pm m$

Показатель	До лечения	После лечения	Контроль
Лютеинизирующий гормон (ЛГ), МЕ/л	$10,1 \pm 0,22^{*^{\wedge}}$	$6,0 \pm 0,51$	$5,8 \pm 0,16$
Фолликулстимулирующий гормон (ФСГ), МЕ/л	$8,3 \pm 0,16^{*^{\wedge}}$	$5,7 \pm 0,7$	$5,9 \pm 0,15$
Прогестерон, нмоль/л	$1,1 \pm 0,08^{*^{\wedge}}$	$3,4 \pm 0,4$	$3,6 \pm 0,12$
Пролактин, мМЕ/л	$52,9 \pm 2,14^{*^{\wedge}}$	$221,1 \pm 0,9$	$244,9 \pm 9,65$
Тестостерон, нмоль/л	$4,5 \pm 0,19^{*^{\wedge}}$	$2,0 \pm 0,7$	$2,3 \pm 0,09$
Кортизол, нмоль/л	$262,2 \pm 13,02^{\wedge}$	$249,9 \pm 8,7$	$238,3 \pm 8,03$
Эстрадиол (E_2), пг/мл	$5,7 \pm 3,09^{*^{\wedge}}$	$10,3 \pm 0,9$	$10,7 \pm 4,48$

Примечание: значимость различий между группами по критерию Стьюдента установлена, $p < 0,05$; * – различия достоверны по сравнению с контрольной группой; \wedge – различия достоверны до и после лечения

Таблица 3

Содержание моноаминов и нейромедиаторов у девушек-подростков, $M \pm m$

Показатели	1 группа (n = 56)	2 группа (n = 50)
ВИП, нг/мл	235,3 ± 10,73* [^]	86,6 ± 5,67
Адреналин, нмоль/л	4,5 ± 0,18* [^]	2,2 ± 0,03
Норадреналин, нмоль/л	2,3 ± 0,14 [^]	2,5 ± 0,14
Индекс Н/А	0,6 ± 0,05* [^]	1,1 ± 0,06

Примечание: значимость различий между группами по критерию Стьюдента установлена, $p < 0,05$; * – достоверность различий по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$); [^] – достоверность различий между 1 и 2 группами ($p^{1-2} < 0,05$). Индекс Н/А – соотношение норадреналин/адреналин

Показатели ВИП (пептидного регулятора роста и дифференцировки развивающихся клеток репродуктивной системы) в 1 группе были достоверно выше ($p < 0,05$), чем в контрольной группе. При повышении уровня этого фактора происходит стимуляция фолликулогенеза и овуляции. ВИП относят к пролактинстимулирующим факторам, что объясняет компенсаторное увеличение ВИП при низких значениях пролактина.

При ПОМ выявлены характерные эхографические особенности матки, яичников, структуры яичников (табл. 4).

Так, по данным УЗИ, при ПОМ выявлялась достоверная тенденция к замедленному развитию матки и снижение толщины эндометрия по сравнению с эхографическими показателями в контрольной группе. В 1 группе эхографическая структура яичников характеризовалась мультифолликуляр-

Таблица 4

Параметры матки у девушек-подростков при различных вариантах ОМ, $M \pm m$

Показатели	1 группа (n = 56)	Контрольная группа (n = 50)
Длина тела матки, см	3,69 ± 0,29	4,20 ± 0,18
Ширина матки, см	3,02 ± 0,12*	3,59 ± 0,24
Переднезадний размер матки, см	2,15 ± 0,2*	2,79 ± 0,19
Толщина эндометрия, мм (22–24 дни месячного цикла)	4,3 ± 1,6* [^]	9,2 ± 1,2

Примечание: значимость различий между группами по критерию Стьюдента установлена, $p < 0,05$; * – достоверность различий по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$); [^] – достоверность различий между 1 и 2 группами ($p^{1-2} < 0,05$).

ным строением, со средним диаметром фолликулов $0,70 \pm 0,11$ см. Выявленные эхографические изменения структурной морфологии яичников, возможно, являются ранними признаками формирования поликистозных яичников у пациенток с ПОМ.

Полученные данные доплерометрического исследования маточных и радиальных артерий в обследуемых группах представлены в табл. 5.

При доплерометрии у пациенток с ПОМ, по сравнению с контрольной группой, установлено достоверное снижение средней скорости кровотока и увеличение индекса резистентности и пульсового индекса в *arteria uterina*, *arteria radialis*.

Через 6 месяцев после лечения оценивали эффективность предлагаемой нами схемы коррекции

Таблица 5

Особенности гемодинамики малого таза до и после лечения в 1 группе, $M \pm m$

Обследуемый показатель		До лечения	После лечения	Контроль
<i>A. uterina</i>	Систолическая скорость, см/с	18,57 ± 0,39* [^]	27,6 ± 0,3	29,92 ± 0,36
	Диастолическая скорость, см/с	4,43 ± 0,13* [^]	8,4 ± 0,2	9,48 ± 0,29
	Средняя скорость, см/с	7,7 ± 0,23* [^]	16,7 ± 0,4*	18,05 ± 0,28
	PI	1,87 ± 0,04	1,38 ± 0,1	1,41 ± 0,26
	RI	0,76 ± 0,01	0,7 ± 0,01	0,69 ± 0,01
<i>A. radialis</i>	Систолическая скорость, см/с	9,99 ± 0,16* [^]	11,5 ± 0,3	11,86 ± 0,22
	Диастолическая скорость, см/с	3,08 ± 0,16* [^]	4,2 ± 0,16	4,45 ± 0,08
	Средняя скорость, см/с	3,62 ± 0,11* [^]	6,4 ± 0,2	6,3 ± 0,01
	PI	2,00 ± 0,09* [^]	1,1 ± 0,1	1,18 ± 0,04
	RI	0,69 ± 0,02* [^]	0,59 ± 0,02	0,62 ± 0,01

Примечание: значимость различий между группами по критерию Стьюдента установлена, $p < 0,05$; * – достоверность различий по сравнению с контрольной группой, [^] – достоверность различий до и после лечения. PI – пульсовый индекс, RI – индекс резистентности.

ПОМ. Полученные данные отражены в *табл. 3 и 5*. Приведенные результаты свидетельствуют об улучшении гормонального статуса пациенток с ПОМ. Так, отмечалось достоверное снижение уровня ЛГ, тестостерона при повышении прогестерона и ФСГ.

Использование вазоактивных и антистрессорных препаратов в комплексной коррекции благоприятно влияло на показатели маточного кровотока при ПОМ. В обследованных группах выявлена тенденция к усилению скорости маточного кровотока и снижению PI и RI (*табл. 5*).

Становление регулярного ритмичного менструального цикла отмечено через 12 месяцев у 93,8% девушек-подростков с ПОМ.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Патологическое течение беременности у матерей девушек 1 группы встречалось чаще, чем у матерей девушек контрольной группы. Это согласуется с мнением о возможности формирования ПОМ при любом отклонении нормального внутриутробного развития (Гуркин Ю.А., 2009; Charania J.S. и Salaskar V.V., 2014). В 1 группе значимо чаще, чем в контрольной встречалось раннее пубархе и позднее менархе, при этом пубархе опережало телархе. Это, возможно, свидетельствует о гиперандрогенной направленности полового развития пациенток с ПОМ. Уровень прогестерона, определяемый на 22–24 день у пациенток с ПОМ ($1,1 \pm 0,08$ нмоль/л), был ниже, чем у девушек-подростков контрольной группы ($13,6 \pm 0,12$ нмоль/л) ($p < 0,05$), что свидетельствует об отсутствии овуляторных циклов у девушек-подростков с ПОМ и возможности развития у них хронического ановуляторного состояния.

Установлено, что уровень адреналина в 1 группе был достоверно выше ($p < 0,05$), чем в контрольной группе. Вероятно, повышение адреналина у пациенток с ПОМ происходит на фоне стрессовых факторов и низких уровней пролактина, который связан с повышением дофаминовой регуляции. Повышенный уровень дофамина угнетает пролактин, усиливая функциональную незрелость репродуктивной системы. В условиях эстрогенного дефицита высокий уровень дофамина приводит к повышению адреналина, ускоряя процесс метилирования – перехода норадреналина в адреналин.

Показатели ВИП в 1 группе были достоверно выше ($p < 0,05$), чем в контрольных группах. ВИП относят к пролактинстимулирующим факторам,

что объясняет компенсаторное увеличение ВИП при низких значениях пролактина.

Расстройства маточной гемодинамики при ПОМ можно объяснить следующим образом (*рис. 1*). Низкий уровень пролактина у пациенток с ПОМ компенсаторно удерживает высокий уровень ВИП, который обладает пролактин- и фолликулостимулирующим действием. В свою очередь, ВИП является мощным вазодилататором, и данные расстройства маточной гемодинамики протекают на фоне патологической вазодилатации. Повышение уровня адреналина, который, воздействуя на α_2 -адренорецепторы, вызывает процесс активации агрегации тромбоцитов, также приводит к нарушению маточной перфузии. Комплексное воздействие повреждающих факторов приводит к снижению скорости маточного кровотока, повышению пульсационного индекса и индекса резистентности у пациенток с ПОМ.

Выявленные расстройства требуют разработки методов коррекции нейромедиаторных расстройств, направленных на улучшение маточной перфузии при ПОМ у девушек-подростков.

ВЫВОДЫ

1. У девушек-подростков с ПОМ отмечается нарушение гормонального статуса: снижение уровней эстрадиола, пролактина при повышении ЛГ, тестостерона.
2. При ПОМ в периоде полового развития имеются значительные расстройства моноаминовой и нейромедиаторной регуляции: достоверное повышение уровня адреналина и ВИП.

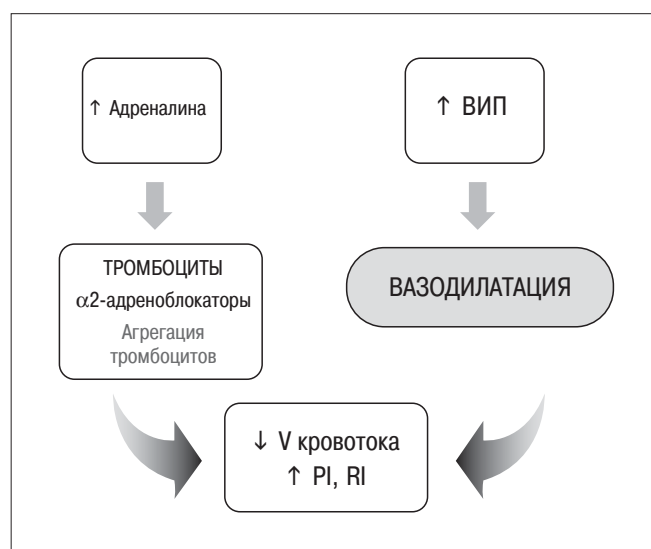


Рисунок 1. Роль моноаминов и нейромедиаторов в формировании нарушений маточной гемодинамики при ПОМ

3. При ПОМ характерно уменьшение размеров матки, снижение толщины эндометрия, выявлены нарушения гемодинамики матки: снижение средней скорости кровотока, повышение пульсового наполнения, индекса резистентности маточных и радиальных артерий.
4. Выявленные расстройства требуют разработки методов коррекции нейромедиаторных расстройств, направленных на улучшение маточной перфузии при различных вариантах ПОМ у девушек-подростков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Уварова Е.В., Тарусин Д.И. Пособие по обследованию состояния репродуктивной системы детей и подростков: для врачей-педиатров, акушеров-гинекологов и урологов-андрологов. М.: Триада-Х, 2009, 232 с.
2. Сухих Г.Т., Шувалова М.П., Фролова О.Г. и соавт. Государственная политика в области охраны здоровья матери и ребенка – долгосрочные перспективы развития. Акушерство и гинекология. 2013; 5: 8–9.
3. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Лебедева М.Г. и др. Репродуктивный потенциал России – грани проблемы, перспективы коррекции. Амбулаторно-поликлиническая практика – новые горизонты: сборник тезисов Всероссийского конгресса. М., 2010: 280–2.
4. Коколина В.Ф. Детская и подростковая гинекология. М.: Медпрактика-М, 2012. 640 с.
5. Жуковец И.В., Быстрицкая Т.С. Особенности формирования репродуктивной системы у девочек с дисфункцией гипоталамуса. Доктор.Ру. 2012; 69(1): 52–5.
6. Paris F., Tardy V., Chalancon A. et al. Premature pubarche in Mediterranean girls: high prevalence of heterozygous CYP21 mutation carriers. Gynecol Endocrinol. 2010; 26(5): 319–24.
7. Jacobs A.M. Oligomenorrhea in the Adolescent. The Female Patient. 2012; 37(1): 19–24.
8. Steinbeck K., Kohn M. A Guide for Health Professionals Who Work with Adolescents and Young Adults. In: A Clinical Handbook in Adolescent Medicine By Australia, 2013: 667–8.
9. Welt C.K. Evaluation of the menstrual cycle and timing of ovulation. UpToDate [Electronic resource]. UpToDate, Inc, 2014. (26 February 2014).
10. Welt C.K., Barbieri R.L. Etiology, diagnosis, and treatment of secondary amenorrhea // UpToDate [Electronic resource]. UpToDate, Inc, 2014. (26 February 2014).
11. Халимова Д.Р. Клинико-соматические варианты олигоменореи у юных. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2011; 4: 65–74.
12. Уварова Е.В. Олигоменорея. Симптом или болезнь? Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2012; 5: 86–90.
13. Уварова Е.В. Детская и подростковая гинекология: руководство для врачей. М.: Литтерра, 2009. 375 с.
14. Семерник О.Е. Кардиогемодинамические и вегетологические факторы оптимизации бронхолитической терапии у детей с бронхиальной астмой: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов-н/Д., 2013. 22 с.
15. Султанова Д.А. Клинико-диагностические особенности маточных кровотечений у девушек-подростков: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов-н/Д., 2014. 27 с.
16. Bergman R.A., Afifi A.K., Heidger P.M. Vasoactive Intestinal Polypeptide (VIP). Atlas of Microscopic Anatomy: Section 6 – Nervous Tissue [Electronic resource]. URL, Inc, 2009. Feb 2009.
17. Bowen R. Vasoactive Intestinal Peptide. Pathophysiology of the Endocrine System./In: Gastrointestinal Hormones. Colorado. 1999: 2–6.
18. Voice J., Dorsam G., Chan R. et al. Immunoefector and immunoregulatory activities of vasoactive intestinal peptide. Regulatory peptides. 2009; 109: 199–208.

REFERENCES

1. Uvarova E.V., Tarusin I.D. Manual for condition survey of the reproductive system in children and adolescents: for pediatricians, obstetricians / gynecologists and urologists-andrologists. Moscow: Triada-X, 2009. 232 p.
2. Sukhikh G.T., Shuvalova M.P., Frolova O.G. et al. State policy in the field of health protection of mother and child – the long-term development. Obstetrics and gynecology. 2013; 5: 8–1.
3. Radzinsky V.E., Gamatina M.B., Lebedev M.G., etc. Reproductive potential of Russia faces problems, prospects correction. Outpatient practice – new horizons: abstracts of the all-Russian Congress. M., 2010: 280–2.
4. Cacolina V. F. Pediatric and adolescent gynecology. M.: Medical Practice-M, 2012. 640 p.
5. Zhukovets I.V., Bystritskaya T.S. Features of formation of the reproductive system in girls with dysfunction of the hypothalamus. Doctor.Ru. 2012; 69(1): 52–5.
6. Paris F., Tardy V, Chalancon A. et al. Premature pubarche in Mediterranean girls: high prevalence of heterozygous CYP21 mutation carriers. Gynecol Endocrinol. 2010; 26(5): 319–24.
7. Jacobs A. M. Oligomenorrhea in the Adolescent. The Female Patient. 2012; 37(1): 19–24.
8. Steinbeck K., Kohn M. A Guide for Health Professionals Who Work with Adolescents and Young Adults. In: A Clinical Handbook in Adolescent Medicine By Australia, 2013; 667–8.
9. Welt C.K., Evaluation of the menstrual cycle and timing of ovulation. UpToDate [Electronic resource]. UpToDate, Inc, 2014. (26 February 2014).
10. Welt C.K., Barbieri R.L. Etiology, diagnosis, and treatment of secondary amenorrhea. UpToDate [Electronic resource]. UpToDate, Inc, 2014. (26 February 2014).
11. Khalimova D.R. Clinical and somatic options oligomenorrhea

- young. Reproductive health of children and adolescents. 2011; 4: 65–74.
12. Uvarova E.V. Oligomenorrhea. The symptom or the disease? Reproductive health of children and adolescents. 2012; 5: 86–90.
13. Uvarova E.V. Pediatric and adolescent gynecology: a guide for physicians. M: Litterra, 2009. 375 p.
14. Semernik O.E. Cardiac hemodynamics and vegetarische factors optimization bronchodilator therapy in children with asthma: author. dis. ... candidate. med. of Sciences. Rostov-on-Don, 2013. 22 p.
15. Sultanova D. A Clinical diagnostic features of uterine bleed-
ing in adolescent girls: author. dis. ... candidate. med. of Sciences. Rostov-on-Don, 2014. 27 p.
16. Bergman R. A., Afifi A. K., P. M. Heidger Vasoactive Intestinal Polypeptide (VIP). Atlas of Microscopic Anatomy: Section 6 – Nervous Tissue [Electronic resource]. URL, Inc, 2009. Feb 2009.
17. Bowen R. Vasoactive Intestinal Peptide. Pathophysiology of the Endocrine System. In: Gastrointestinal Hormones. Colorado. 1999; 2–6.
18. Voice J., Dorsam G., Chan R. et al. Immuneffector and immunoregulatory activeties of vasoactive intestinal peptide. Regulatory peptides. 2009; 109: 199–208.

Статья поступила 01.06.2015. Принята к печати 01.10.2015.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АРТЕРИЙ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН ПОД ВЛИЯНИЕМ ВОЗРАСТА И КУРЕНИЯ

Е.А. Улубиева, А.Г. Автандилов, А.В. Тимофеева, Н.В. Верткина

Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия последиplomного образования Министерства здравоохранения России

Цель. Изучение структурно-функциональных изменений артерий у практически здоровых женщин на фоне курения с учетом возраста. **Пациенты и методы.** Обследованы 184 практически здоровые женщины в возрасте от 20 до 75 лет, из них 94 женщины курили (1 группа), 90 женщин не курили (2 группа). Пациенты были разделены на возрастные подгруппы согласно классификации ВОЗ. Проводилось ультразвуковое исследование артерий с определением эндотелийзависимой вазодилатации и толщины комплекса интима-медиа и одновременным мониторингом показателей кровотока с помощью осциллометрического метода. **Результаты.** Проведенное исследование показало, что у курящих женщин структурно-функциональные изменения сосудистого русла более выражены и начинаются в более раннем возрасте, чем у их некурящих ровесниц. Такие изменения проявляются в увеличении толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий уже во второй возрастной группе среди курящих женщин, в то время как у некурящих достоверное увеличение толщины комплекса интима-медиа выявлено у женщин старше 60 лет. Нарушения эндотелийзависимой вазодилатации развиваются у курящих женщин раньше, чем у некурящих, и сопровождаются более выраженными нарушениями функции эндотелия, вплоть до развития парадоксальных реакций. Показатели артериальной ригидности – скорость пульсовой волны повышается, а податливость плечевой артерии понижается в процессе старения. Данные изменения напрямую зависят от возраста, но на фоне курения становятся более выраженными, что свидетельствует о более раннем старении сосудистой стенки у женщин, имеющих дополнительный фактор риска – курение. **Заключение.** Независимо от наличия дополнительных факторов риска возраст является фактором, приводящим к комплексу структурных и функциональных изменений сосудистой стенки у женщин, а при присоединении курения данные изменения усугубляются и интенсивно прогрессируют при наступлении климакса.

Ключевые слова: возраст, курение, эндотелийзависимая вазодилатация, эндотелиальная дисфункция, скорость распространения пульсовой волны.

Structural and functional changes of the arteries in healthy women under the influence of age and smoking

E.A. Ulubieva, A.G. Avtandilov, A.V. Timofeev, N.V. Vertkin

Government budget educational institution of additional vocational training of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia

Objective: The study of structural and functional changes of the arteries in healthy women against the background of smoking according to age. **Patients and methods.** The study included 184 healthy women aged 20 to 75 years, of which 94 women were smoking (group 1), 90 women did not smoke (group 2). Patients were divided into age subgroups according to the WHO classification. Carried ultrasound of the arteries to the definition of endothelium dependent vasodilation and thickness of the intima-media complex and the simultaneous monitoring of indicators of blood flow using the oscillometric method. **Results.** The study showed that women who smoke structural and functional changes in the vascular bed are more pronounced and starts at an earlier age than their non-smoking contemporaries. Such changes appear to increase the thickness of the intima-media complex of the common carotid artery in the second age group among women smokers, while non-smokers a significant increase in the thickness of the intima-media complex was found in women older than 60 years. Violations of endothelium-dependent vasodilation occur in women who smoke earlier than non-smokers, and are accompanied by more severe endothelial dysfunction, until the development of paradoxical reactions. Indicators of arterial stiffness – pulse wave velocity increases the brachial artery, and the compliance of the brachial artery is reduced in the aging process. These changes are directly dependent on the age, but against smoking have become more pronounced, indicating that the earlier the aging of the vascular wall in women with additional risk factor – smoking. **Conclusion.** Regardless of the presence of additional risk factors for age is a factor leading to complex structural changes in the vascular wall ifunktionalnyh women, while joining these changes are exacerbated by smoking and progressing rapidly at the onset of menopause.

Key words: age, smoking, endothelium-dependent vasodilation, endothelial dysfunction, pulse wave velocity.

✉ ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Улубиева Елена Арсеновна, к.м.н., доцент кафедры терапии и подростковой медицины ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России. Адрес: 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

Автандилов Александр Георгиевич, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой терапии и подростковой медицины ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России. Адрес: 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

Болезни сердца и сосудов, наравне с онкологическими заболеваниями и диабетом, прочно удерживают первенство среди самых распространенных и опасных болезней [1, 2]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной смерти среди женщин менопаузального периода [3].

В то же время, многочисленные исследования показывают, что повышение сердечно-сосудистого риска у женщин в период менопаузы может объясняться не только дефицитом эстрогенов, но и наблюдающимися при старении физиологическими изменениями [4, 5].

В исследованиях, проводившихся в течение последних 10 лет, было выяснено, что возраст выступает в качестве независимого патогенетического фактора, влияющего на заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) даже при отсутствии других факторов риска. Это влияние реализуется через возрастание изменений в структуре сосудистой стенки с последующим нарушением ее функции. Известно, что возрастные изменения сосудистой стенки связаны с синтезом и распадом коллагена, уровнем активности матричных металлопротеиназ. Изменения архитектоники крупных эластических артерий под влиянием возраста выражаются в фиброзно-склеротическом утолщении интимального и медиального слоев, увеличении экстрацеллюлярного матрикса, гладкомышечных клеток, разнонаправленных изменениях количестве коллагена и эластина в сторону преобладания первого, что увеличивает жесткость артерий и приводит к сосудистым осложнениям [6, 7].

В многочисленных исследованиях показано, что курение является фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии, а также одной из основных причин высокой смертности в России [8, 9].

Необходимо отметить, что, согласно статистике ВОЗ, по распространению курения, Россия занимает одно из первых мест в мире, где курят более 30% российских женщин. Исследования, проведенные среди молодых женщин (от 16 до 44 лет), показали, что при курении от 3 до 6 сигарет в день риск смерти от инфаркта миокарда (ИМ) увеличился вдвое, для женщин, выкуривающих 20 сигарет в день, риск увеличился в 6 раз по сравнению с некурящими [10]. В связи с этим целесообразно

исследовать влияние этого фактора риска на ранние, доклинические изменения сосудистой системы у женщин разных возрастных групп.

Существуют доказательства того, что курение вызывает нарушение эндотелия как на морфологическом, так и на биохимическом уровнях. В физиологических условиях эндотелий сосудистой стенки определяет тонус сосудов, атромбогенность сосудистой стенки, регулирует пролиферацию сосудов. Под воздействием различных факторов риска эти функции нарушаются. Доказано, что курение способствует развитию окислительного оксидативного стресса, вследствие структурного повреждения эндотелия токсинами и свободными радикалами табачного дыма нарушается эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) периферических и коронарных артерий. В ряде исследований доказано, что табакокурение вызывает увеличение уровня маркеров воспаления – провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка, гомоцистеина, вследствие чего происходит повреждение эндотелия сосудистой стенки [11].

В настоящее время становится очевидно, что биологически активные субстанции, регулирующие сосудистый тонус, одновременно модулируют и ряд важнейших клеточных процессов, таких как пролиферация и рост гладкой мускулатуры сосудов, меняют состояние внеклеточного матрикса [12].

Выявление нарушений сосудистой регуляции в доатеросклеротическую стадию, изменение жесткости сосудистой стенки позволят оценить влияние, с одной стороны, старения, а с другой – курения на скорость и интенсивность структурно-функциональной перестройки сосудов и их вклад в ухудшение прогноза развития ССЗ.

Учитывая все вышеперечисленное, становится очевидной необходимость подробного изучения динамики возрастных изменений сосудистой системы у курящих и некурящих женщин.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения. В исследование включали практически здоровых женщин в возрасте от 20 до 75 лет.

Критерии не включения. В исследование не включали женщин с ожирением, гиперхолестерин-

✉ ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Тимофеева Анна Вячеславовна, к.м.н., доцент кафедры терапии и подростковой медицины ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России. Адрес: 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

Верткина Наталия Викторовна, д.м.н., профессор кафедры терапии и подростковой медицины ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России. Адрес: 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

немией, заболеваниями сердечно-сосудистой системы, органов внутренней секреции, почек, хирургическим климаксом.

Описание исследования. Обследованы 184 пациентки. Из них 94 женщины курили (1 группа), 90 женщин не являлись курильщицами (2 группа). Пациенты были разделены на возрастные подгруппы согласно классификации ВОЗ: 1-я подгруппа – 20–39 лет, 2-я подгруппа – 40–59 лет, 3-я подгруппа – 60–75 лет.

Анамнез курения оценивали при помощи индекса курения (ИК):

$$\text{ИК} = \text{число сигарет в сутки} \times \text{стаж курения} / 20 \text{ (пачка/лет)}.$$

Определяли: индекс массы тела Кетле, уровни глюкозы, общего холестерина, липидных фракций; проводили ультразвуковое исследование сонных и плечевой артерий с определением ЭЗВД и толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ), а также одновременным мониторингом показателей кровотока с помощью осциллометрического метода. Для исключения ИБС обследуемым пациенткам старше 60 лет проводили велоэргометрическую пробу и стресс-ЭхоКГ.

Ультразвуковое дуплексное сканирование сонных и плечевых артерий выполняли на аппарате Toshiba 690-Aplio XG (Япония) линейным датчиком с частотой 7,5 МГц.

ТКИМ общей сонной артерии (ОСА) измеряли по стандартной методике в В-режиме по задней стенке (относительно датчика) на 1 см проксимальнее бифуркации. Из динамических показателей кровотока оценивали: максимальную систолическую скорость кровотока (V_{\max}), максимальную конечную диастолическую скорость кровотока (V_{ed}), усредненную по времени максимальную скорость кровотока (V_{mean}), а также показатели периферического сопротивления: индекс пульсации (PI), индекс резистивности (RI).

ЭЗВД плечевой артерии изучали по методу, предложенному D.Celermajer (1992) [13, 14]. Плечевую артерию лоцировали на 3–10 см выше локтевого сгиба, диаметр артерии измеряли в фазу диастолы в В-режиме, в доплер-режиме оценивали изменение скорости кровотока до и после пробы с реактивной гиперемией. Стимулом ЭЗВД была гипоксия тканей, создаваемая манжетой, наложенной дистальнее изучаемого участка. В течение 5 минут в манжете создавали давление 200–250 мм рт. ст. [по D.Celermajer, 1992]. Увеличение диаметра плечевой артерии через 60 секунд на фоне реактивной гиперемии на 10% и более считали нормальной реакцией (D.Celermajer). Меньшую степень дилатации оце-

нивали как патологическую, а вазоконстрикцию – как парадоксальную реакции. ЭЗВД рассчитывали как относительное изменение диаметра артерии в течение пробы с реактивной гиперемией (ПРГ), выраженное в процентах, по формуле:

$$\text{ЭЗВД} = (\text{Дпрг} - \text{Дисх}) / \text{Дисх} \times 100\%,$$

где Дпрг – диаметр ПА через 60–90 сек. после снятия манжеты, Дисх – исходный диаметр манжеты.

Объемную компрессионную осциллометрию (ОКО) проводили с помощью аппарата АПКО-8-РИЦ-М (ООО «СИМТ», Россия). Рассчитывали основные сосудистые показатели: скорость распространения пульсовой волны (СПВ, м/с) и податливость плечевой артерии (ППА, мл/мм рт. ст.).

Статистический анализ проводили при помощи пакета статистических программ STATISTICA 6.0 для Windows (StatSoft, USA) и Microsoft Excel (Microsoft office 2003, USA) с представлением данных в виде средней величины и стандартного отклонения ($M \pm sd$). Для оценки значимости различий между группами использовали U-тест Манна-Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Корреляционный анализ выполнен при помощи вычисления коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным дуплексного сканирования общих сонных артерий скоростные показатели кровотока V_{\max} , V_{ed} и V_{mean} с возрастом имели тенденцию к снижению как в группе курящих, так и в группе контроля, а показатели периферического сопротивления (RI, PI) имели тенденцию к увеличению (табл. 1).

Анализ данных по возрастным группам показал, что у курящих увеличение ТКИМ с возрастом происходит быстрее, чем у некурящих (рис. 1). В первой и второй подгруппах у некурящих женщин значения ТКИМ находились в пределах нормы, тенденция к увеличению отмечалась с 60 лет, тогда как у курильщиц уже во 2-й подгруппе показатели ТКИМ достоверно превышали нормальные значения, которые составляют для женщин до 45 лет – 0,7 мм, от 45 до 60 лет – 0,8 мм, старше 60 лет – 0,9 мм (по результатам больших популяционных исследований, таких как ARIC, Bogalusa Heart Study, CAPS, учитывающих возраст и пол). При проведении корреляционного анализа выявлена тесная связь ТКИМ с возрастом: в группе курящих $r = 0,81$, в группе контроля $r = 0,78$, ($p < 0,001$ для всех случаев). Выявлена также корреляционная связь между ТКИМ и индексом курения ($r = 0,65$, $p < 0,05$). При проведении оценки ТКИМ сонной артерии и ЭЗВД выявлена отрицательная связь: у

Таблица 1

Данные ультразвукового исследования общих сонных артерий

Показатели	Группа курящих (n = 94)			Группа контроля (некурящие; n = 90)		
	1-я подгруппа (n = 30)	2-я подгруппа (n = 50)	3-я подгруппа (n = 14)	1-я контрольная подгруппа (1к) (n = 40)	2-я контрольная подгруппа (2к) (n = 32)	3-я контрольная подгруппа (3к) (n = 18)
ТКИМ, мм	0,64 ± 0,08	0,83 ± 0,02	1,08 ± 0,03*	0,54 ± 0,02	0,75 ± 0,04	0,99 ± 0,05*
D, мм	5,69 ± 0,11	5,93 ± 0,05	6,32 ± 0,14	5,4 ± 0,6	5,63 ± 0,05	6,3 ± 0,8
Vmax, см/с	81,2 ± 5,84	78,9 ± 2,7	51,5 ± 8,4#	87,8 ± 2,02	80,3 ± 2,81	70,9 ± 5,01#
Ved, см/с	21,3 ± 5,4	17,7 ± 1,2	11,7 ± 4,8#	23,9 ± 6,2	21,6 ± 5,3	16,6 ± 3,9#
Vmean, см/с	31,4 ± 2,8	29,3 ± 4,7	26,2 ± 7,7	37,5 ± 6,2	31,8 ± 2,5	29,1 ± 4,2
PI	1,6 ± 0,4	1,8 ± 0,6	2,1 ± 0,5	1,7 ± 0,5	2,0 ± 0,5	2,5 ± 0,6
RI	0,72 ± 0,05	0,74 ± 0,08	0,79 ± 0,08	0,75 ± 0,07	0,77 ± 0,04	0,81 ± 0,05

Примечание: данные представлены в виде $M \pm sd$, * $p < 0,05$ при сравнении с подгруппами 1, 2, 1к, 2к, # $p < 0,05$ при сравнении с подгруппами 1, 1к.

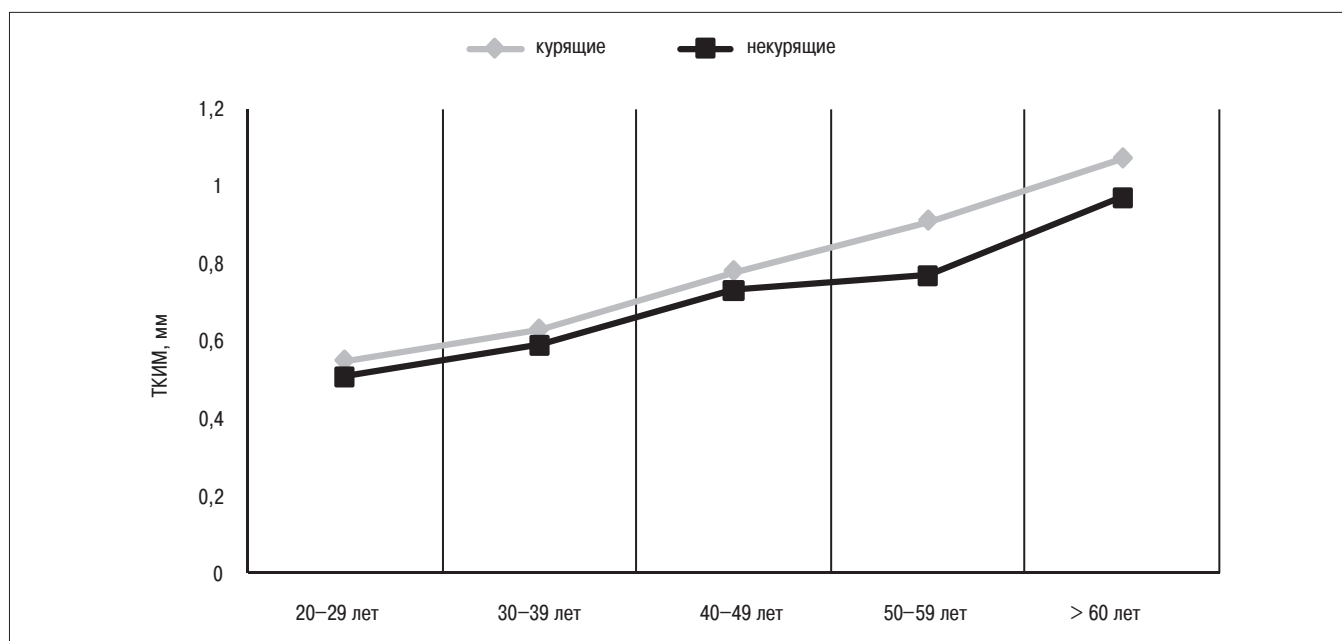


Рисунок 1. Возрастная динамика толщины комплекса интима-медиа

курящих $r = -0,5$ ($p = 0,0001$), у некурящих $r = -0,48$ ($p = 0,008$).

Был проведен детальный анализ типов реакций ЭЗВД, которая у курящих женщин составила: 12,2% в 1-й подгруппе, 10,9% – во 2-й, 4,9% – в 3-й, в группе контроля ЭЗВД составила 14,7%, 11,9% и 7,3% в 1-й, 2-й и 3-й подгруппах соответственно. Сниженная реакция ПА отмечена у 34 человек (18%) во всех возрастных подгруппах, с преобладанием в 3-й подгруппе курящих женщин (табл. 2). Если в контрольной группе снижение ЭЗВД наблюдалось только во 2-й и 3-й возрастных подгруппах, то в группе курящих снижение ЭЗВД было выявлено уже в 1-й подгруппе (5 человек), вместе с тем у 3 человек во 2-й подгруппе и 5 женщин в 3-й подгруппе среди куря-

щих женщин наблюдалась парадоксальная реакция в виде вазоконстрикции, что свидетельствует о наиболее тяжелых нарушениях эндотелиальной функции, проявляющихся спазмом сосудов.

Была выявлена четкая зависимость влияния возраста на ЭЗВД. При проведении корреляционного анализа ЭЗВД и возраста была определена средняя отрицательная корреляционная связь, $r = -0,59$, ($p < 0,05$) у курящих женщин, и $r = -0,51$ ($p < 0,05$) у некурящих женщин.

При проведении ОКО выяснилось, что показатели ригидности плечевой артерии – СПВ и ППА изменялись, при этом было выявлено увеличение СПВ и снижение ППА в процессе старения, более выраженные в группе у курящих женщин

Данные ультразвукового исследования плечевых артерий

Показатели	Группа курящих ($n = 94$)			Группа контроля (некурящие; $n = 90$)		
	1-я подгруппа ($n = 30$)	2-я подгруппа ($n = 50$)	3-я подгруппа ($n = 14$)	1-я контрольная подгруппа (1к) ($n = 30$)	2-я контрольная подгруппа (2к) ($n = 50$)	3-я контрольная подгруппа (3к) ($n = 18$)
D, мм	3,69 ± 0,11	3,9 ± 0,04	4,2 ± 0,07	3,68 ± 0,05	3,8 ± 0,05	4,27 ± 0,05
Vmax, см/с	80,4 ± 9,53	74,9 ± 4,1	67,5 ± 5,7	89,7 ± 3,12	78,2 ± 30,9	74,1 ± 6,01
Vmean, см/с	27,89 ± 3,78	20,68 ± 2,8	14,2 ± 3,3	23,5 ± 1,74	24,3 ± 2,5	17,1 ± 2,95
PI	2,98 ± 0,39	3,5 ± 0,37	4,58 ± 1,9	3,01 ± 0,19	3,07 ± 0,18	4,01 ± 1,4
RI	0,81 ± 0,03	0,95 ± 0,05	0,99 ± 0,05	0,83 ± 0,1	0,85 ± 0,07	0,92 ± 0,04
ЭЗВД, %	12,2 ± 2,8	10,9 ± 0,9	4,9 ± 2,6*	14,7 ± 0,8	11,9 ± 4,1	7,3 ± 1,7*

Примечание: представлены в виде $M \pm sd$; * $p < 0,05$ при сравнении с подгруппами 1, 1к.

Таблица 3

Данные объемной компрессионной осциллометрии

Показатели	Группа курящих			Группа контроля		
	1-я подгруппа ($n = 30$)	2-я подгруппа ($n = 40$)	3-я подгруппа ($n = 14$)	1-я контрольная подгруппа (1к) ($n = 40$)	2-я контрольная подгруппа (2к) ($n = 32$)	3-я контрольная подгруппа (3к) ($n = 18$)
СПВ, см/сек	787 ± 21,7	812 ± 19,5	857,4 ± 12,3*	771 ± 11,9	791 ± 23,3	838 ± 32,1*
ППА, мл/мм рт.ст.	0,088 ± 0,016	0,071 ± 0,08	0,048 ± 0,012*	0,087 ± 0,023	0,082 ± 0,021	0,065 ± 0,022*

(табл. 3). Достоверных отличий по показателям СПВ и ППА между курящими и некурящими в соответствующих возрастных группах выявлено не было. При сравнении показателей СПВ как в первых, так и во вторых подгруппах отмечена тенденция к повышению СПВ, в то же время уже в третьих подгруппах выявлено достоверное увеличение СПВ, более выраженное у курящих женщин. Раз-

личия показателей ППА были минимальны в 1-й и 2-й возрастных подгруппах, в 3-й подгруппе у всех обследуемых ППА достоверно снижалась. У курящих женщин в 3-й подгруппе значения СПВ и ППА составили 857,4 ± 12,3 см/сек и 0,048 ± 0,012 мл/мм рт. ст. соответственно, у некурящих – 838 ± 32,1 см/сек и 0,065 ± 0,022 мл/мм рт. ст. соответственно (рис. 2).

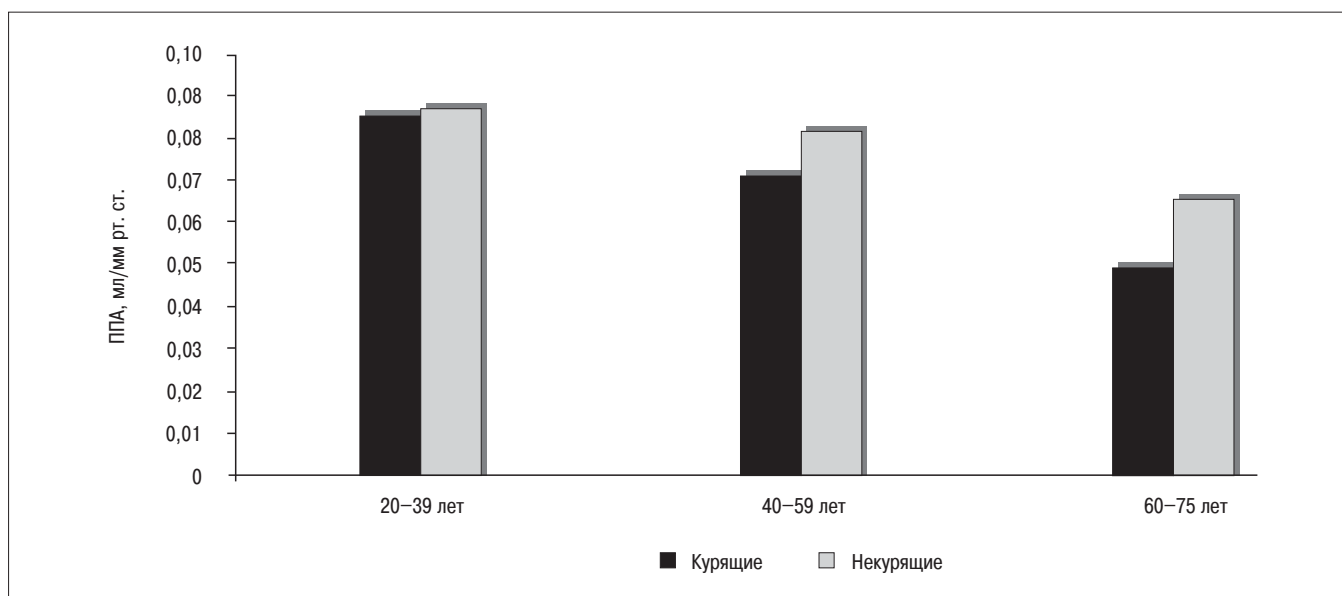


Рисунок 2. Возрастная динамика податливости плечевой артерии

При проведении корреляционного анализа были выявлены средние корреляционные связи СПВ с возрастом ($r = 0,52, p = 0,001$) и ИК ($r = 0,65, p < 0,001$) у курящих женщин. У некурящих женщин также выявлена корреляционная связь СПВ с возрастом ($r = 0,41, p < 0,05$), но она была менее выражена, чем у курящих.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование показало, что независимо от наличия дополнительных факторов риска возраст является фактором, приводящим к комплексу структурных и функциональных изменений сосудистой стенки у женщин, а на фоне курения данные изменения усугубляются и интенсивно прогрессируют при наступлении климакса.

ВЫВОДЫ

1. У здоровых женщин структурно-функциональная перестройка артериальной стенки начинается независимо от наличия сопутствующих дополнительных факторов риска развития ССЗ и связана с возрастом.
2. У курящих женщин структурно-функциональные изменения сосудистого русла более выражены и начинаются в более раннем возрасте, чем у их некурящих ровесниц, что связано с дополнительным фактором риска – курением, усугубляющим изменения сосудистой стенки, происходящие в организме при старении. Процессы структурной перестройки артериального русла проявляются увеличением ТКИМ общих сонных артерий. Достоверное увеличение отмечалось уже во 2-й подгруппе курящих женщин и достигало максимальных значений в 3-й подгруппе курящих пациенток, в то время как у некурящих достоверное увеличение ТКИМ ОСА выявлено в подгруппе старше 60 лет.
3. Нарушения ЭЗВД возникают и развиваются у курящих женщин раньше, чем у их некурящих ровесниц, формируются в молодом возрасте и сопровождаются более выраженными нарушениями функции эндотелия, вплоть до развития парадоксальных реакций в виде вазоконстрикции.
4. Показатели артериальной ригидности – СПВ, SI и RI имеют выраженную тенденцию к повышению, ППА понижается в процессе старения, что отражает процессы ремоделирования в периферических артериях, практически не подверженных атеросклеротическому процессу. Рост СПВ

напрямую зависит от возраста, но при присоединении курения становится более выраженным, что свидетельствует о более раннем старении сосудистой стенки у женщин, имеющих дополнительный фактор риска – курение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нейфельд И.В., Жирняков А.И., Скупова И.Н. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний женщин. *Bulletin of Medical Internet Conferences (ISSN 2224-6150) 2012. Volume 2. Issue 12.*
2. Genazzani A.R. Спорные вопросы лечебных аспектов климактерия. Сердечно-сосудистые заболевания и заместительная гормональная терапия. Экспертный Совет Международного Общества по менопаузе, 13–16 октября 2000 г., Королевское общество по медицине, Лондон, Великобритания. *Maturitas. 2001; 38: 263–71.*
3. Чичерина Е.Н., Падыганова А.В. Факторы развития и прогрессирования кардиоренальных осложнений у женщин. *Терапевтический архив. 2013; 6: 85–9.*
4. Юренева С.В., Ильина Л.М., Сметник В.П. Старение репродуктивной системы женщин: от теории к клинической практике. Часть I. Эндокринные и клинические характеристики стадий репродуктивного старения женщин. *Акушерство и гинекология. 2014; 3: 21–2735.*
5. Collins P., Rosano G., Casey C. et al. Management of cardiovascular risk in the perimenopausal women: a consensus statement of European cardiologist and gynaecologist. *Eur Heart J. 2007; 28: 2028–4.*
6. Протасов К.В., Синкевич Д.А., Федоришина О.В., Дзизинский А.А. Сосудистый возраст как интегральный показатель ремоделирования сердца и сосудов у больных артериальной гипертензией. *Сибирский медицинский журнал. 2011, 6: 37–40.*
7. Стражеско И.Д., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Старение сосудов: Основные признаки и механизмы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012; 11(4): 93–100.*
8. Wilk G., Osmenda G., Matusik P. et al. Endothelial function assessment in atherosclerosis. *Published online: 2013, September 11.*
9. Зербино Д.Д. Ксенобиотики в сигаретах: этиологический стимул повреждения сосудов. *Терапевтический архив. 2005; 11: 92.*
10. Cacciola R.R., Guarino F., Polosa R. Relevance of endothelial haemostatic dysfunction in cigarette smoking. *CurrMedhem. 2007; 14: 1887–92.*
11. Libby P, Ridker MP, Hansson KG. Inflammation in atherosclerosis. *From pathophysiology to practice. J Am CollCardiol. 2009; 54: 21–9.*
12. Jochmann N., Muller S., Kuhn C. et al. Chronic smoking prevents amelioration of endothelial function in the course of the menstrual cycle. *Circ J. 2009 Mar; 73(3): 568–72.*

13. Celermajer D.S. Testing endothelial function using ultrasound. *J Cardiovasc Pharm.* 1992; 32: 29–32.
14. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992; 340 (8828): 1111–5.

REFERENCES

1. Neyfild I.B., Girnyakov A.I., Skupova I.N. Risk factors of cardiovascular diseases at the women. *Bulletin of Medical Internet Conferences (ISSN 2224-6150)* 2012; 2 (12).
2. Genazzani A.R. Controversial issues of curative aspects of the climacteric. *Cardiovascular diseases and hormonal replacement therapy. Expert international society on the menopause, 13–16 october 2000. Royal society of medicine, London, Great Britain. Maturitas.* 2001; 38: 263–71.
3. Chicherina E.N., Padiganova A.V. Factors of the development and making progress cardiorenal complications at the women. *Therapeutic archive.* 2013; 6: 85–9.
4. Jureneva S.V., Il'ina L. N. Aging of the reproduction system of the women: from theory to practice. Part II. *Obstetrics and gynaecology.* 2014; 4: 17–24.
5. Collins P., Rosano G., Casey C. et al. Management of cardiovascular risk in the perimeno-pausal women: a consensus statement of European cardiologist and gynaecologist. *Eur Heart J.* 2007; 28: 2028–4.
6. Protasov K.V., Sinkevich D.A., Fedorishin O.V., Dzizinsky A. Vascular age as an integral indicator of remodeling of heart and vessels in patients with arterial hypertension. *Siberian medical journal.* 2011; 6: 37–40.
7. Stragesco I.D., Akasheva D.U., Dudinscaya E.N., Tkacheva O.N. Aging of the vessel: main signs and mechanisms. *Therapy and prevention of cardiovascular diseases.* 2012; 11(4): 93–100.
8. Wilk G., Osmenda G., Matusik P. et al. Endothelial function assessment in atherosclerosis. Published online: 2013, September 11.
9. Zerbino D.D. Xsenobiotics in cigarettts: etiologic stimulus of vascular damage. *Therapeutic archive.* 2005; 11: 92.
10. Cacciola R.R., Guarino F., Polosa R. Relevance of endothelial haemostatic dysfunction in cigarette smoking. *CurrMedhem.* 2007; 14: 1887–92.
11. Libby P., Ridker M.P., Hansson K.G. Inflammation in atherosclerosis. From pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54: 21–9.
12. Jochmann N., Muller S., Kuhn C. et al. Chronic smoking prevents amelioration of endo-thelial function in the course of the menstrual cycle. *Circ J.* 2009 Mar; 73(3): 568–72.
13. Celermajer D.S. Testing endothelial function using ultrasound. *J Cardiovasc Pharm.* 1992; 32: 29–32.
14. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992; 340 (8828): 1111–5.

Статья поступила 10.08.2015. Принята к печати 10.10.2015.

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА И БЕРЕМЕННОСТЬ

О.Л. Барбараш, Е.Н. Усольцева

ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
г. Кемерово, Россия

В последние годы отмечается рост числа пациентов с врожденными пороками сердца (ВПС), в том числе женщин с патологией сердца, планирующих беременность, или беременных. Для оптимизации помощи беременным с ВПС необходимо взаимодействие врачей – терапевтов, взрослых кардиологов и специалистов по ВПС. В настоящее время важной задачей является обсуждение рекомендаций, основанных на фактических данных о риске беременности и оптимизации ведения пациентов с ВПС. Беременность у женщин с ВПС повышает риски неблагоприятных исходов как для матери, так и для плода. В дополнение к рискам самой беременности повышается заболеваемость ВПС у детей, родившихся от женщин с врожденными аномалиями, от 3% до 50%. В статье рассмотрены вопросы планирования, оценки риска, ведения беременности и родов у таких женщин, представлены подходы к ведению беременности и родов у женщин в зависимости от вида ВПС.

Ключевые слова: беременность, роды, врожденные пороки сердца.

Congenital heart disease and pregnancy

O.L. Barbarash, E.N. Usoltseva

Scientific-Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

The number of people with congenital heart defect increases as well as the number of women with cardiac pathology who are planning a pregnancy or who are pregnant. In order to optimize assistance to pregnant women with congenital heart defects there is a need in cooperation of physicians – general practitioners, adult cardiologists and specialists in congenital heart defects. The challenge now is providing evidence based recommendations about the risk of pregnancy and optimising management in our patients with congenital heart disease. The risks, associated with pregnancy in women with congenital heart disease, include adverse maternal and fetal outcomes. In addition to the risks of pregnancy itself, there is an increased incidence of congenital heart disease in children of women with a congenital abnormality ranging from approximately 3% overall to 50% in women with single gene defects. The article reviews the issues of planning, risk estimation, pregnancy follow-up and labor management in such women, it presents the approaches to pregnancy follow-up and labor management in women depending on the type of congenital heart defect.

Key words: pregnancy, labor, congenital heart defects.

В настоящее время отмечается рост числа взрослых, имеющих врожденные пороки сердца (ВПС), однако одновременно произошло заметное повышение качества их лечения [1]. Многие из таких пациентов – молодые женщины, которые несмотря на имеющееся заболевание планируют беременность и роды и, соответственно, нуждаются в наблюдении специалистов. В США с 1998 г. по 2007 г. число родов у пациенток с ВПС увеличилось на 34,9%, в то время как общая популяция возросла на 21,3% [2]. По данным последних регистров [3, 4] ВПС – самая частая форма сердечно-сосудистых заболеваний, осложняющих беременность в запад-

ных странах (74% случаев по данным Канадского регистра CARPREG и 66% – по данным Европейского регистра ROPAC). В менее развитых странах большую роль в осложнении беременности играют ревматические болезни сердца (табл. 1). В 2001 г. на 32-й конференции в Бетезде была предложена классификация пороков сердца с разделением их на простые, умеренные и сложные на основании риска отдаленных осложнений (в том числе аритмий, сердечно-сосудистой недостаточности), необходимости в повторных малоинвазивных, катетеризационных или больших хирургических вмешательствах и риска преждевременной смерти [5].

✉ ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Усольцева Екатерина Николаевна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза Федерального Государственного бюджетного учреждения Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

Барбараш Ольга Леонидовна, д.м.н., профессор, директор Федерального Государственного бюджетного учреждения Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования Кемеровская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения и социального развития РФ. Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

Сердечно-сосудистые заболевания у беременных и их распространенность

Авторы	Страны	N	Сердечно-сосудистые заболевания
Ciu et al. (CARPREG registry) ³	Канада	599	ВПС (74%) ППС (22%) Аритмии (4%)
Roo-Hesselink et al. (ROPAC registry) ⁴	38 европейских стран	1321	ВПС (66%) Поражения клапанов сердца (25%) Кардиомиопатии (7%) ИБС (2%)
Avila et al. ⁵	Бразилия	1000	РБС (56%) ВПС (19%) Аритмии (5%) Болезнь Шагаса (9%) Кардиомиопатии (4%)
Liu ⁶	Китай	1741	Аритмии (38%) ВПС (30%) Кардиомиопатии (19%) РБС (9%) Презклатпсия (3%)

Примечание: РБС – ревматическая болезнь сердца.

Популяция пациенток с ВПС гетерогенна. У некоторых пациенток имеются небольшие врожденные дефекты сердечно-сосудистой системы, которые не были выявлены в детстве. Однако у большинства пациенток выявляются более серьезные ВПС, которые ранее были подвержены хирургическим вмешательствам. На момент наступления беременности многие пациентки уже не наблюдаются врачами, так как и врачи, и они сами считают себя практически здоровыми [6]. Вместе с тем возникновение беременности у таких пациенток требует тщательного наблюдения и обследования.

Осложнения у матери и плода

Большинство женщин с ВПС достаточно хорошо переносят беременность, однако некоторые из них имеют риск развития осложнений, в том числе у плода. У матери во время беременности возрастает риск сердечно-сосудистых событий, таких как сердечная недостаточность, аритмии, цереброваскулярные заболевания, эмболии, смерть. Возможна длительная перегрузка желудочков давлением и объемом в связи с наличием некорректированного шунта или поражения клапана сердца, особенно при позднем хирургическом вмешательстве или так называемых паллиативных хирургических дефектах [7].

Развитие аритмий у пациентов с ВПС связано с дилатацией камер сердца при перегрузке их давлением или объемом, приводящей к гипертрофии миокарда, фиброзу, рубцеванию и, как следствие, нарушениям проводящей системы сердца. Супра-

вентрикулярные аритмии возникают несколько чаще желудочковых. Различные виды аритмий могут очень плохо переноситься пациентами, значительно нарушая гемодинамику. Сама по себе беременность может провоцировать развитие аритмий на неизменном сердце в связи с особенностью физиологии: наличием электро-физиологического действия гормонов, дилатации сердца, изменения вегетативной нервной системы. У пациенток с ВПС значительно возрастает риск эмболических осложнений в связи с протромботическим эффектом беременности.

У матерей с ВПС развиваются различные нарушения развития плода, достаточно часто замедление его роста, увеличивается риск преждевременных родов, внутриутробной смерти, в том числе и перинатальной. Выявлена ассоциация снижения сердечного выброса у матери с развитием разнообразных осложнений у плода [8]. Эти осложнения могут в значительной мере влиять на здоровье потомства, в частности, низкий вес плода является фактором высокого риска развития метаболических и сердечно-сосудистых осложнений в будущем [9].

Планирование беременности у женщин с врожденными пороками сердца. Оценка риска беременности

Американским обществом кардиологов и Американской ассоциацией сердца (ACC/AHA), а также Европейским обществом кардиологов (ESC) были созданы рекомендации по оптимизации ведения пациенток с ВПС, включая вопросы репродук-

ции. В большинстве случаев они основаны на мнении экспертов, однако могут являться превосходным «помощником» при ведении таких пациентов [10]. Большое значение имеет деятельность консультативных поликлиник, направленная на освещение вопросов адекватного предохранения (предупреждения беременности) и определение ассоциированных с беременностью рисков у матери и плода при наличии у женщин ВПС. Необходимо проведение работы с подростками еще до начала активной половой жизни. Однако многие молодые женщины имеют недостаточные и неточные сведения о имеющемся у них пороке сердца. У таких пациентов особенно важна осведомленность о необходимости правильной контрацепции [11]. При оценке риска беременности необходимо учитывать анатомическую характеристику порока, вид проведенного хирургического вмешательства. По рекомендациям ESC, необходима оценка функциональной способности исходя из данных анамнеза и проведения стресс-тестов [12]. Ценным предиктором неблагоприятного исхода беременности является наличие хронотропной недостаточности при выполнении теста с физической нагрузкой [13]. Для оценки анатомии, функциональной способности и особенностей гемодинамики порока необходимо проведение дополнительных исследований — таких, как электрокардиография, эхокардиография. Необходима тщательная оценка функций желудочков, самих клапанов, степени легочной гипертензии, материала протезов и заплат, если таковые имеются. Таким образом, у некоторых беременных пациенток появляется необходимость проведения более сложного обследования для адекватного индивидуального определения риска беременности, в том числе проведение компьютерной, магнитной резонансной томографии сердца, определение концентрации кардиальных биомаркеров, проведение катетеризации полостей сердца, что требует привлечения дополнительных специалистов. У мужчин и женщин, имеющих ВПС, повышен риск развития ВПС у их детей, что следует учитывать еще до момента зачатия. Необходима тщательная оценка семейной истории ВПС. При ее отсутствии риск его развития у детей составляет 3–8% и зависит от вида порока у родителей [14]. Риск развития ВПС у ребенка возрастает до 10% в случае наличия ВПС у матери, а также, если ВПС встречается более чем у одного поколения родственников [15]. До 20% бессимптомных родственников первого поколения больных с ВПС с обструкцией левых отделов сердца (особенно при двустворчатом аортальном клапане) могут иметь

ВПС [16]. Около 18% больных с ВПС имеют специфические генетические аномалии, включая хромосомные аномалии с потерей или появлением дополнительного хромосомного материала (синдром Дауна, Тернера, Уильямса, велокардиофасциальный синдром), синдром Менделя при мутации в одном гене, последствия микроделеции, такие как синдром Нунан, синдром Холта-Орама, гетеротоксический синдром. При наличии этих синдромов могут выявляться также и другие нарушения: когнитивные, эндокринные, неврологические, сосудисто-коллагеновые, ортопедические, что еще более затрудняет ведение таких больных. При синдроме Марфана или других аутосомных доминантных синдромах риск передачи аномалии плоду составляет до 50%. Такие пороки, как открытый артериальный проток, транспозиционные пороки, тетрада Фалло, могут быть ассоциированы с хромосомными аномалиями (трисомией 21-й, 13-й или 18-й хромосом) или с микроделецией 22q11.2. С последней аномалией ассоциированы 10–15% случаев развития тетрады Фалло и атрезией легочной артерии, при этом риск передачи порока потомству составляет 50% [17]. Таким образом, всем пациенткам, планирующим беременность, необходимо предлагать генетическую консультацию, в отдельных случаях — генетические тесты.

Факторы окружающей среды, сопутствующая патология матери также имеют большое влияние на риск развития ВПС у плода. Доказано, что сахарный диабет у матери повышает риск развития ВПС плода в 5 раз, и риск развития ВПС уменьшается при тщательном контроле уровня сахара крови до оплодотворения и во время беременности [18]. Известно, что ожирение и курение матери также повышают риск развития ВПС у плода, что указывает на необходимость отказа от курения и снижения массы тела еще до зачатия [19]. Доказано, что дополнительное употребление фолиевой кислоты во время беременности снижает риск появления ВПС у потомства [20].

Ведение беременности

Больные с ВПС должны быть проконсультированы у специалистов, в частности, кардиологов, еще до зачатия, для того, чтобы оценить риск возможного ухудшения течения основного заболевания у матери в связи с наступлением беременности. Необходима оценка как самого кардиологического статуса пациентки, тератогенности препаратов, в приеме которых нуждается данная группа больных (в частности, антикоагулянтов, если необходим их постоянный прием). Чем выше риск раз-

вития осложнений у пациентки, тем более частыми должны быть ее визиты к врачу во время беременности. Первый визит должен быть посвящен составлению плана ведения беременности, родов и послеродового периода. Мониторинг эхокардиографии плода проводят на 18–22-й неделях беременности для качественной оценки развития сердца [21].

Сам способ родоразрешения также заранее должен быть подобран индивидуально для каждой пациентки. В некоторых случаях требуется проведение кесарева сечения, но в большинстве случаев предпочтительнее родоразрешение через естественные родовые пути, так как этот способ дает меньший риск осложнений [22]. Так, кесарево сечение часто рекомендуется женщинам, принимающим постоянную антикоагулянтную терапию, с такими ВПС, как синдром Марфана, аневризма аорты, а также пациенткам с критическими пороками сердца. Кесарево сечение также предпочтительнее у беременных с аортальным стенозом или выраженной легочной гипертензией. При заболеваниях сердца обязательна заблаговременная (до срока родов) госпитализация женщин для подготовки к родоразрешению. В ведении самопроизвольных родов требуется, наряду с акушером-гинекологом, участие кардиолога и анестезиолога. Важен мониторинг функций сердечно-сосудистой системы матери и плода. В период предвестников родов показана терапия, направленная на повышение устойчивости организма к физической нагрузке, улучшение метаболических процессов в миокарде: витамины В1, В6, С, кокарбоксылаза в общепринятых дозах. Возможно родоразрешение женщин с пороками сердца на левом боку, что снижает нагрузку на сердце и предупреждает сдавление маткой нижней полой вены. Периодически проводится оксигенотерапия, а в оборудованных специализированных учреждениях роды полностью проводятся в условиях гипербарической оксигенации. Выключение потужной деятельности у женщин с клиническими признаками сердечной недостаточности является обязательным. Кроме того, выключение потуг с помощью акушерских щипцов идеально было бы у всех рожениц с заболеваниями сердца, но многочисленные осложнения этой операции у матери и плода не позволяют этого рекомендовать. Для облегчения родов при заболеваниях сердца часто применяют перинео- и эпизиотомию.

Роды через естественные родовые пути как спонтанные, так и с помощью различных вмешательств должны проводиться с тщательным обезбо-

ливанием. Способ и вид анестезии также подбираются индивидуально [23]. Всем беременным с патологией сердечно-сосудистой системы необходимы мониторинг частоты сердечных сокращений, артериального давления, ЭКГ и пульсоксиметрия. В некоторых случаях требуются более сложные процедуры, такие как инвазивное мониторирование артериального и центрального венозного давления.

Рутинная антибактериальная терапия не рекомендуется большинству матерей с ВПС, но ее применение становится обоснованным в случае имеющих протезированного клапана, шунта или инфекционного эндокардита в анамнезе [24].

С целью профилактики кровотечений в послеродовом и послеродовом периодах показано введение метилэргометрина или окситоцина.

В послеродовом периоде перестройка гемодинамики происходит в основном в течение 2 суток, когда требуются тщательный контроль за функциями сердечно-сосудистой системы и проведение соответствующих профилактических и лечебных мероприятий. С целью более плавного перехода к новым условиям кровообращения без фетоплацентарного комплекса после родоразрешения на живот родильнице надо положить тяжесть (500–700 г). При отсутствии нарушения кровообращения достаточно недельного пребывания родильницы на постельном режиме. При наличии декомпенсации в анамнезе или во время беременности постельный режим соблюдается 2–3 недели, а при стойкой недостаточности кровообращения родильницу через 3–4 недели переводят в специализированное кардиологическое отделение. Применение специфичной терапии, сердечных гликозидов, антикоагулянтных средств в послеродовом периоде осуществляется по обычным показаниям с отменой кормления грудью.

Прерывание беременности

В некоторых случаях при беременности высокого и крайне высокого риска требуется ее прерывание. Самое безопасное его проведение в первом триместре беременности, еще до развития серьезных гемодинамических сдвигов [12]. Прерывание беременности у таких женщин должно проводиться только в условиях стационара с возможностью оказания анестезиологической и кардиологической помощи при необходимости, иногда в отделении интенсивной терапии. В некоторых случаях может потребоваться и кардиохирургическая помощь, что также должно учитываться.

Ведение после беременности

При беременности умеренного и высокого риска необходимо тщательное ведение пациентов в течение 4–6 недель, так как развитие декомпенсации сердечной патологии может происходить в течение этого времени [25]. Однако в некоторых случаях возникает необходимость и дальнейшего наблюдения в связи с развитием дисфункции клапанов желудочков сердца и, как следствие, повышения класса сердечной недостаточности [26].

Общий подход к оценке риска

В регистре CARPREG отражена информация о риске беременности, которая была получена при наблюдении женщин с ВПС. В этом регистре впервые были выявлены специфичные факторы риска осложнений у матери при беременности. Последующие регистры выявляли лишь дополнительные факторы риска [3, 8, 14, 27, 28]. Например, выявлен такой фактор риска, как хронотропная недос-

таточность при выполнении теста с физическими упражнениями [7].

Имеющиеся у матери высокий функциональный класс сердечной недостаточности, системная дисфункция желудочков сердца, пороки с обструкцией левых отделов сердца, цианоз, применение антикоагулянтов, наличие большого числа беременностей в прошлом, возраст менее 20 и более 35 лет, хронотропная недостаточность являются факторами риска плохого исхода для плода. Дополнительными неблагоприятными факторами являются применение антикоагулянтов и курение у матери.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по ведению беременных с сердечно-сосудистыми заболеваниями рекомендуется использование модифицированной классификации рисков беременности (табл. 2).

У больных I класса риск развития осложнений при беременности мал либо отсутствует, и нет дополнительного риска смерти для матери. При IV

Таблица 2

Классификация рисков беременности, предложенная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ)

Модифицированный класс ВОЗ	Описание риска	Тип ВПС
I	Не повышается риск материнской смертности Риск материнской смертности невысокий или отсутствует	Умеренный стеноз легочной артерии Успешно выполненная операция при ДМПП, ДМЖП, ОАП
II	Небольшое увеличение риска материнской смертности	Неоперированные ДМПП или ДМЖП
II–III	Умеренное повышение риска материнской смертности	Успешно выполненная операция при тетраде Фалло Умеренная недостаточность ЛЖ Врожденная патология клапанов сердца или патология клапанов на фоне системного заболевания при отсутствии симптомов ХСН Синдром Марфана без дилатации аорты Двустворчатый аортальный клапан с диаметром аорты <45 мм Успешно выполненная операция при коарктации аорты
III	Значительное повышение риска материнской смертности	Операция Фонтена Неоперированные цианотические пороки сердца Сложные ВПС Синдром Марфана с диаметром аорты 40–45 мм Двустворчатый аортальный клапан с диаметром аорты 45–50 мм
IV	Экстремально высокий риск материнской смертности или развития тяжелых заболеваний	Выраженная легочная гипертензия при любой патологии Значительная дисфункция ЛЖ (ФВ <30%, класс ХСН III–IV) Выраженный стеноз аортального или митрального клапанов Врожденная коарктация аорты

классе беременность абсолютно противопоказана. При III классе необходимо тщательное консультирование перед наступлением беременности, а на ее протяжении необходимо наблюдение у кардиолога и акушера-гинеколога.

Таким образом, в настоящее время доказаны следующие факторы риска повышения заболеваемости и смертности у матерей с ВПС: сердечная недостаточность (класса NYHA III, IV), системная желудочковая дисфункция (фракция выброса менее 40%), наличие предшествующих аритмий, симптомов сердечной недостаточности, острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, установленного механического протеза митрального клапана, левостороннего обструктивного поражения (площадь кольца митрального клапана $< 2 \text{ см}^3$, площадь аортального клапана $< 1,5 \text{ см}^3$, градиент на выходящем отделе левого желудочка $> 30 \text{ мм рт. ст.}$ и др.), выраженной регургитации на клапане легочной артерии, высокой степени предсердно-желудочковой регургитации, сопутствующей терапии при беременности (антикоагулянтами, антиаритмиками), корригированного или некорригированного ранее ВПС с цианозом, легочной гипертензии, хронотропной недостаточности, установленного кардиовертера дефибриллятора или кардиостимулятора, а также при сатурации кислорода у матери менее 90%.

Обзор отдельных врожденных пороков сердца

Шунты слева направо. Пациентки с неосложненными шунтами такого типа, как дефект межпредсердной перегородки (ДМПП), межжелудочковой перегородки (ДМЖП), открытый артериальный (Боталлов) проток без легочной гипертензии, переносят беременность обычно хорошо и имеют хорошие исходы [29]. Однако и при таких пороках возможны осложнения. Например, при ДМПП имеется риск парадоксальных эмболий, хотя частота их развития довольно низка, в некоторых случаях целесообразно устанавливать венозные фильтры [30]. Таким образом, наличие небольших дефектов межпредсердной или межжелудочковой перегородки без легочной гипертензии не повышает риск при беременности, однако у женщин с крупными дефектами и развитием легочной гипертензии значительно увеличивается риск при беременности с развитием различного вида аритмий, дисфункции желудочков сердца и усугублением легочной гипертензии. В настоящее время нет специальных рекомендаций по безопасным пределам легочной гипертензии для оценки риска беременности. После родов целесообразны оценка величины

шунта и при необходимости выполнение его хирургической коррекции. Женщины с предшествующей хирургической коррекцией таких пороков переносят беременность без каких-либо осложнений [31].

При синдроме Эйзенменгера с наличием крупных шунтов очень высок риск развития осложнений, в том числе смертельных как для матери, так и для плода. Этот диагноз является противопоказанием к вынашиванию беременности.

Оперативное лечение ДМПП чаще всего проводят в детском возрасте. Независимо от того, была ли проведена коррекция порока, необходимо оценить наличие оставшегося поражения: шунтов на уровне предсердий или желудочков, степени митральной регургитации, обструкцию выводящего тракта левого желудочка, степень регургитации на аортальном клапане, наличие и степень легочной гипертензии, дисфункции левого желудочка, наличие аритмий. Хотя большинство матерей с ранее выполненной успешной операцией по коррекции ДМПП без остаточного поражения переносят беременность достаточно хорошо, описаны некоторые риски, в частности, ухудшение функционального класса сердечной недостаточности, развитие аритмий. В связи с этим беременность противопоказана при имеющейся высокой легочной гипертензии или наличии дисфункции желудочков сердца [32].

Врожденный аортальный стеноз. Врожденный порок сердца – главная причина развития аортального стеноза (АС) в детском возрасте. Женщины с легким и умеренным АС обычно хорошо переносят беременность, однако при выраженном и критическом стенозе беременность противопоказана [33]. В некоторых случаях АС длительное время может оставаться бессимптомным. При выявлении АС у матери необходимо проведение стресс-ЭХО-кардиографического исследования и теста с физической нагрузкой для оценки функциональной возможности, симптомов, изменения артериального давления при нагрузке, развития аритмий сердца [12, 34]. В случае выявления симптомов дисфункции желудочков, неадекватной реакции на стресс и физическую нагрузку необходимы консультация у специалистов о целесообразности планирования беременности, возможности ее вынашивания, а в некоторых случаях и решение вопроса об оперативном лечении порока сердца еще до развития беременности [35]. При отсутствии симптомов, адекватном изменении артериального давления при стресс-тесте исходы беременности неплохие. По некоторым данным, симптомы сердечной недостаточности появляются у 10% женщин, арит-

мии – в 2–35% случаев, но смертность остается низкой. В случае уже имеющейся беременности при значимом АС и имеющейся высокой легочной гипертензии зачастую развиваются преждевременные роды, в 25% случаев – задержка роста, низкий вес плода [12].

В случае развития симптомов сердечной недостаточности при уже протекающей беременности у матери с таким пороком возможно проведение чрескожной баллонной вальвулопластики, если это позволяет анатомия клапана [36]. В тех случаях, когда пролонгирование беременности является угрозой для жизни, необходимо проведение досрочного родоразрешения путем кесарева сечения с последующей хирургической коррекцией порока.

При наличии двустворчатого аортального клапана возможно развитие аортопатии, предполагающей к расширению и расслолке ствола аорты или ее восходящего отдела. При наличии такой патологии клапана необходимо еще до планирования беременности оценить параметры аортального клапана и самой аорты. По некоторым данным, в случае дилатации ствола аорты $\geq 4,5$ см и наличия врожденного двустворчатого аортального клапана необходимо прерывание беременности [37].

Стеноз клапана легочной артерии. В случае изолированного стеноза клапана легочной артерии и отсутствия дисфункции правого желудочка беременность обычно переносится хорошо даже при умеренном и значительном стенозе. При выраженном стенозе и начинающейся дисфункции правого желудочка возрастает риск прогрессирования симптомов правожелудочковой недостаточности при беременности. При развитии серьезной обструкции клапана легочной артерии при беременности успешно проводят экстренные чрескожные вмешательства с вальвулопластикой легочной артерии [38].

Коарктация аорты. Она может быть как изолированной, так и в сочетании с другими формами ВПС. По имеющимся данным, материнская смертность при таком пороке зарегистрирована не была, выявлен невысокий риск осложнений в виде развития расслоения аорты, преэклампсии, гипертонии как в случае уже скорректированного порока, так и у неоперированных женщин [29, 39, 40]. По национальным данным других авторов, у женщин с имеющейся коарктацией аорты больше риск гипертонических осложнений (предшествующей гипертонии, гипертонии при беременности, преэклампсии, эклампсии), а также больше риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов беременности (развития сердечной недостаточности, аритмий, острого нарушения мозгового кровооб-

ращения и других эмболических осложнений). При такой патологии возрастают процент проведения кесарева сечения, длительность госпитализации и стоимость лечения [40]. Агрессивный контроль артериального давления с избыточным его снижением при некорригированной коарктации аорты может приводить к снижению маточно-плацентарного кровотока и ухудшению роста плода [29, 39, 40]. Доказано, что у женщин с такой патологией аорты без оперативной коррекции в прошлом или при ее проведении и сохраняющейся артериальной гипертензии высок риск разрыва аорты и интрацеребральных аневризм. При такой патологии необходимы контроль артериального давления на всех четырех конечностях для оценки имеющегося градиента, а также тщательный анализ степени коарктации, наличия расширения ствола аорты и других повреждений. При развитии значимой обструкции рекомендовано проведение плановой коррекции еще до развития беременности [12].

Аномалия Эбштейна. Это редкий ВПС. Данная патология встречается с частотой 1% от всех врожденных ВПС. Впервые описана в 1866 г. патологоанатомом Эбштейном. При этом пороке сердца створки правого атриовентрикулярного клапана исходят из стенок правого желудочка, а не из предсердно-желудочкового кольца и не полностью смыкаются, в результате чего развивается недостаточность трехстворчатого клапана. Таким образом, полость правого желудочка оказывается уменьшенной по сравнению с нормой, а часть правого желудочка от предсердно-желудочкового кольца до смещенного вниз трехстворчатого клапана становится продолжением правого предсердия. Также при аномалии наблюдается незаращение овального отверстия между правым и левым предсердиями. Такая патология проявляется плохой переносимостью физических нагрузок, быстрой истощаемостью, наличием аритмий, симптомами правожелудочковой недостаточности, цианозом, парадоксальными эмболиями. У таких больных постепенно прогрессируют недостаточность правого желудочка и степень клапанной регургитации [41]. У женщин с таким пороком сердца при отсутствии цианоза, симптомов сердечной недостаточности, серьезных аритмий беременность хорошо переносится как при скорректированном, так и при некорригированном пороке. Однако возрастает риск развития преждевременных родов и потери плода [42, 43]. Женщины с выраженным цианозом, с показателем сатурации ниже 85% или при наличии симптомов сердечной недостаточности не должны планировать беременность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Численность людей с ВПС растет, как и число женщин с патологией сердца, планирующих беременность или беременных. Женщин с ВПС низкого риска могут наблюдать обычные кардиологи общей поликлинической сети, в то время как пациенток с более сложными пороками сердца непременно должен наблюдать кардиолог, специализирующийся на ВПС. Американский совет медицинских специалистов совсем недавно предложил проводить наблюдение беременных с ВПС особой группе врачей, кардиологам, специализирующимся именно в этой области кардиологии. Врачи, наблюдающие такого рода пациентов, должны быть экспертами по диагностике и ведению женщин с различными специфическими ВПС, должны иметь определенные знания по оценке риска самой беременности.

Многие пациентки с ВПС прекращают регулярное наблюдения у врачей во взрослом возрасте, особенно если общее состояние здоровья удовлетворительное, например, при своевременной и успешной хирургической коррекции пороков. Однако при возникновении или планировании беременности им необходимо медицинское наблюдение, а в некоторых случаях они попадают в группу пациентов высокого риска, нуждающихся в длительном наблюдении высококвалифицированных специалистов. Для оптимизации помощи беременным с ВПС необходимо взаимодействие врачей: терапевтов, взрослых кардиологов и специалистов по ВПС.

ЛИТЕРАТУРА

- Marelli A.J., Mackie A.S., Ionescu-Ittu R., Rahme E., Pilote L. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation*. 2007; 115: 163–72.
- Optowsky A., Siddiqi O., D'Zouza B., Webb G., Fernandes S., Landzberg M. Maternal cardiovascular events during childbirth among women with congenital heart disease. *Heart*. 2011; 98: 145–51.
- Siu S., Sermer M., Colman J., Alvarez N., Mercier L., Morton B., Kells C., Bergin L., Kiess M., Marcotte F., Taylor D., Gordon E., Spears J., Tam J., Amankwah K., Smallhorn J., Farine D., Sorensen S. Prospective multi-center of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation*. 2001; 104: 515–21.
- Roos-Hesselink J.W., Ruys T.P., Stein J.L., Thilen U., Webb G.D., Niwa K., Kaemmerer H., Baumgartner H., Budts W., Maggioni A.P., Tavazzi L., Taha N., Johnson M.R., Hall R.; ROPAC Investigators. Outcome of pregnancy in patients with structural or ischaemic heart disease: results of a registry of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013; 34: 657–65.
- Warnes C.A., Danielson G.K., Dore A., Harris L., Hoffman JIE, Somerville J., Williams R.G., Webb G.D. Task force 1: The changing profile of congenital heart disease in adult life. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 1170–5.
- Warnes C.A. The adult with congenital heart disease: born to be bad? *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 1–8.
- Gelsson E., Curry R., Gatzoulis M.A., Swan L., Lupton M., Durbridge J. Ventricle after surgically and congenitally corrected transposition of the great arteries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011; 155: 146–9.
- Gelsson E., Curry R., Gatzoulis M.A., Swan L., Lupton M., Steer P., Johnson M. Effect of maternal heart disease on fetal growth. *Obstet Gynecol*. 2011; 117: 886–91.
- Barker D.J., Bull A.R., Osmond C., Simmonds S.J. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ*. 1990; 301: 259–62.
- Baumgartner H., Bonhoeffer P., De Groot N., de Haan F., Deanfield J., Galie N., Gatzoulis M., Gohlke-Baerwolf C., Kaemmerer H., Kilner P., Meijboom F., Mulder B., Oechslin E., Oliver J., Serraf A., Szatmari A., Thaulow E., Vouhe P., Walma E., ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*. 2010; 31: 2915–57.
- Kovacs A.H., Harrison J.L., Colman J.M., Sermer M., Siu S.C., Silversides C.K. Pregnancy and contraception in congenital heart disease: what women are not told. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 577–8.
- European Society of Gynecology (ESG), Association for European Paediatric Cardiology (AEPC), German Society for Gender Medicine (DGesGM). Regitz-Zagrosek V., Blomstrom Lundqvist C., Borghi C., Cifkova R., Ferreira R., Foidart J., Gibbs J., Gohlke-Baerwolf C., Gorenek B., Iung B., Kirby M., Maas A., Morais J., Nihoyannopoulos P., Pieper P., Presbitero P., Roos-Hesselink J., Schaufelberger M., Seeland U., Torracca L. ESC guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011; 32: 3147–97.
- Ohuchi H., Tanabe Y., Kamiya C., Noritake K., Yasuda K., Miyazaki A., Ikeda T., Yamada O. Cardiopulmonary variables during exercise predict pregnancy outcome in women with congenital heart disease. *Circ J*. 2013; 77: 470–6.
- Romano-Zelekha O., Hirsh R., Blieden L. The risk for congenital heart defects in offspring of individuals with congenital heart defects. *Clin Genet*. 2001; 59: 325–9.
- Nora J., Nora A., Optiz J., Reynolds J. Update on counseling the family with a first-degree relative with a congenital heart defect. *Am J Med Genet*. 1988; 29: 137–42.
- Kerstjens-Frederiske W., Du Marchie Sarvaas G., Ruiter J., Van Den Akker P., Temmerman A., Van Melle J., Hofstra R, Berger R. Left ventricular outflow obstruction: Should cardiac screen-

- ing be offered to first-degree relatives? *Heart*. 2011; 97: 1228–32.
17. Lin A.E., Basson C.T., Goldmuntz E., Magoulas P.L., McDermott D.A., McDonald-McGinn D.M., McPherson E., Morris C.A., Noonan J., Nowak B., Pierpont M.E., Pyeritz R.E., Rope A.F., Zackai E., Pober B.R. Adults with genetic syndromes and cardiovascular abnormalities: clinical history and management. *Genet Med*. 2008; 10: 469–94.
 18. Wren C BG, Hawthorne G. Cardiovascular malformations in infants of diabetic mothers. *Heart*. 2003; 89: 1217–20.
 19. Block S.R., Watkins S.M., Salemi J.L., Rutkowski R., Tanner J.P., Correia J.A., Kirby R.S. Maternal pre-pregnancy body mass index and risk of selected birth defects: evidence of a dose-response relationship. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2013; 27: 521–31.
 20. Csaky-Szunyogh M., Vereczkey A., K6sa Z., Gerencsar B., Czeizel A.E. Risk and protective factors in the origin of conotruncal defects of heart-a population-based case-control study. *Am J Med. Genet A*. 2013; 161: 2444–52.
 21. Rychik J., Ayres N., Cuneo B., Gotteiner N., Hornberger L., Spevak P.J., Van Der Veld M. American Society of Echocardiography guidelines and standards for performance of the fetal echocardiogram. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004; 17: 803–10.
 22. Bonanno C., Gaddipati S. Mechanisms of hemostasis at cesarean delivery. *Clin Perinatal*. 2008; 35: 531–47.
 23. Fernandes S.M., Arendt K.W., Landzberg M.J., Economy K.E., Khairy P. Pregnant women with congenital heart disease: cardiac, an anaesthetic and obstetrical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010; 8: 439–48.
 24. Bonow R., Carabello B., Chatterjee K., de Leon A.J., Faxon D., Freed M., Gaasch W., Lytle B., Nishimura R., O'Gara P., O'Rourke R., Otto C., Shah P., Shanewise J. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: A report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with valvular heart disease). *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 140–2.
 25. Siu S., Colman J. Heart disease and pregnancy. *Heart*. 2001; 85: 710–15.
 26. Wacker-Gussmann A., Thriemer M., Yigitbasi M., Berger F., Nagdyman N. Women with congenital heart disease: long-term outcomes after pregnancy. *Clin Res Cardiol*. 2013; 102: 215–22.
 27. Khairy P., Ouyang D.W., Fernandes S.M., Lee-Parritz A., Economy K.E., Landzberg M.J. Pregnancy outcomes in women with congenital heart disease. *Circulation*. 2006; 113: 517–24.
 28. Drenthen W., Boersma E., Balci A., Moons P., Roos-Hesselink J., Mulder B., Vliegen H., van Dijk A., Voors A., Sing C., van Veldhuisen D., Pieper P., and the Zahara Investigators. Predictors of pregnancy complications in women with congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2010; 31: 2124–32.
 29. Drenthen W., Pieper P., Roos-Hesselink J., van Lottum W., Voors A., Mulder V., van Dijk A., Vliegen H., Yap S., Moons P., Ebels T., van Veldhuisen D., and the Zahara Investigators. Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: A literature review. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 2303–11.
 30. Whittemore R., Hobbins J.C., Engle M.A. Pregnancy and its outcome in women with and without surgical treatment of congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 1982, 50: 641–51.
 31. Actis Dato G., Rinaudo A., Actis Dato A., Punta G., Centofanti P., Cavaglia M., Barbato L., Massobrio M. Atrial septal defect and pregnancy: A retrospective analysis of obstetrical outcomes before and after surgical correction. *Minerva Cardioangiol*. 1998; 46: 63–8.
 32. Zuber M., Gautschi N., Oechslin E., Widmer V., Kiowski W., Jenni R. Outcome of pregnancy in women with congenital shunt lesions. *Heart*. 1999; 81: 271–5.
 33. Silversides C.K., Colman J.M., Sermer M., Farine D., Siu S.C. Early and intermediate-term outcomes of pregnancy with congenital aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2003; 91: 1386–9.
 34. LeSniak-Sobelga A., Tracz W., Kostkiewicz M., Podolec P., Pasowicz M. Clinical and echocardiographic assessment of pregnant women with valvular heart diseases-maternal and fetal outcome. *Int J Cardiol*. 2004; 94: 15–23.
 35. Yap S., Drenthen W., Pieper P., Moons P., Mulder B., Mostert B., Vliegen H., van Dijk A., Meijboom F., Steegers E., Roos-Hesselink J. *Int J Cardiol*. 2008: 126.
 36. Bhargava B., Agarwal R., Yadav R., Bahl V.K., Manchanda S.C. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty during pregnancy: use of the Inoue balloon and the physiologic antegrade approach. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1998; 45: 422–5.
 37. Immer F.F., Bansi A.G., Immer-Bansi A.S. McDougall J., Zehr K.J., Schaff H.V., Carrel T.P. Aortic dissection in pregnancy: analysis of risk factors and outcome. *Ann Thorac Surg*. 2003; 76: 309–14.
 38. Hameed A.B., Goodwin T.M., Elkayam U. Effect of pulmonary stenosis on pregnancy outcomes-a case-control study. *Am Heart J*. 2007; 154: 852–4.
 39. Vriend J.W., Drenthen W., Pieper P.G., Roos-Hesselink J.W., Zwiderman A.H., van Veldhuisen D.J., Mulder B.J. Outcome of pregnancy in patients after repair of aortic coarctation. *Eur Heart J*. 2005; 26: 2173–8.
 40. Beauchesne L.M., Connolly H.M., Ammass N.M., Wames C.A. Coarctation of the aorta: outcome of pregnancy. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38: 1728–33.
 41. Celermajer D.S., Bull C., Till J.A., Cullen S., Vassilikos V.P., Sullivan I.D., Allan L., Nihoyannopoulos P., Somerville J., Deanfield J.E. Ebstein's anomaly: presentation and outcome from fetus to adult. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 23: 170–6.
 42. Donnelly J.E., Brown J.M., Radford D.J. Pregnancy outcome and Ebstein's anomaly. *Br Heart J*. 1991; 66: 368–71.

43. Connolly H.M., Warnes C.A. Ebstein's anomaly: outcome of pregnancy. *J Am Coll Cardiol.* 1994; 23: 1194–8.

REFERENCES

1. Marelli A.J., Mackie A.S., Ionescu-Ittu R., Rahme E., Pilote L. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation.* 2007; 115: 163–72.
2. Optowsky A., Siddiqi O., D'Zouza B., Webb G., Fernandes S., Landzberg M. Maternal cardiovascular events during childbirth among women with congenital heart disease. *Heart.* 2011; 98: 145–51.
3. Siu S., Sermer M., Colman J., Alvarez N., Mercier L., Morton B., Kells C., Bergin L., Kiess M., Marcotte F., Taylor D., Gordon E., Spears J., Tam J., Amankwah K., Smallhorn J., Farine D., Sorensen S. Prospective multi-center of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation.* 2001; 104: 515–21.
4. Roos-Hesselink J.W., Ruys T.P., Stein J.L., Thilen U., Webb G.D., Niwa K., Kaemmerer H., Baumgartner H., Budts W., Maggioni A.P., Tavazzi L., Taha N., Johnson M.R., Hall R.; ROPAC Investigators. Outcome of pregnancy in patients with structural or ischaemic heart disease: results of a registry of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013; 34: 657–65.
5. Warnes C.A., Danielson G.K., Dore A., Harris L., Hoffman JIE, Somerville J., Williams R.G., Webb G.D. Task force 1: The changing profile of congenital heart disease in adult life. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37: 1170–5.
6. Warnes C.A. The adult with congenital heart disease: born to be bad? *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 1–8.
7. Gelson E., Curry R., Gatzoulis M.A., Swan L., Lupton M., Durbridge J., ventricle after surgically and congenitally corrected transposition of the great arteries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011; 155: 146–9.
8. Gelson E., Curry R., Gatzoulis M.A., Swan L., Lupton M., Steer P., Johnson M. Effect of maternal heart disease on fetal growth. *Obstet Gynecol.* 2011; 117: 886–91.
9. Barker D.J., Bull A.R., Osmond C., Simmonds S.J. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ.* 1990; 301: 259–62.
10. Baumgartner H., Bonhoeffer P., De Groot N., de Haan F., Deanfield J., Galie N., Gatzoulis M., Gohlke-Baerwolf C., Kaemmerer H., Kilner P., Meijboom F., Mulder B., Oechslin E., Oliver J., Serraf A., Szatmari A., Thaulow E., Vouhe P., Walma E. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J.* 2010; 31: 2915–57.
11. Kovacs A.H., Harrison J.L., Colman J.M., Sermer M., Siu S.C., Silversides C.K. Pregnancy and contraception in congenital heart disease: what women are not told. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52: 577–8.
12. European Society of Gynecology (ESG), Association for European Paediatric Cardiology (AEPIC), German Society for Gender Medicine (DGesGM). Regitz-Zagrosek V., Blomstrom Lundqvist C., Borghi C., Cifkova R., Ferreira R., Foidart J., Gibbs J., Gohlke-Baerwolf C., Gorennek B., Lung B., Kirby M., Maas A., Morais J., Nihoyannopoulos P., Pieper P., Presbitero P., Roos-Hesselink J., Schaufelberger M., Seeland U., Torracca L. ESC guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011; 32: 3147–97.
13. Ohuchi H., Tanabe Y., Kamiya C., Noritake K., Yasuda K., Miyazaki A., Ikeda T., Yamada O. Cardiopulmonary variables during exercise predict pregnancy outcome in women with congenital heart disease. *Circ J.* 2013; 77: 470–6.
14. Romano-Zelekha O., Hirsh R., Blieden L. The risk for congenital heart defects in offspring of individuals with congenital heart defects. *Clin Genet.* 2001; 59: 325–9.
15. Nora J., Nora A., Optiz J., Reynolds J. Update on counseling the family with a first-degree relative with a congenital heart defect. *Am J Med Genet.* 1988; 29: 137–42.
16. Kerstjens-Frederiske W., Du Marchie Sarvaas G., Ruiters J., Van Den Akker P., Temmerman A., Van Melle J., Hofstra R., Berger R. Left ventricular outflow obstruction: Should cardiac screening be offered to first-degree relatives? *Heart.* 2011; 97: 1228–32.
17. Lin A.E., Basson C.T., Goldmuntz E., Magoulas P.L., McDermott D.A., McDonald-McGinn D.M., McPherson E., Morris C.A., Noonan J., Nowak B., Pierpont M.E., Pyeritz R.E., Rope A.F., Zackai E., Pober B.R. Adults with genetic syndromes and cardiovascular abnormalities: clinical history and management. *Genet Med.* 2008; 10: 469–94.
18. Wren C BG, Hawthorne G. Cardiovascular malformations in infants of diabetic mothers. *Heart.* 2003; 89: 1217–20.
19. Block S.R., Watkins S.M., Salemi J.L., Rutkowski R., Tanner J.P., Correia J.A., Kirby R.S. Maternal pre-pregnancy body mass index and risk of selected birth defects: evidence of a dose-response relationship. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2013; 27: 521–31.
20. Csaky-Szunyogh M., Vereczkey A., K6sa Z., Gerencsar B., Czeizel A.E. Risk and protective factors in the origin of conotruncal defects of heart—a population-based case-control study. *Am J Med. Genet A.* 2013; 161: 2444–52.
21. Rychik J., Ayres N., Cuneo B., Gotteiner N., Hornberger L., Spevak P.J., Van Der Veld M. American Society of Echocardiography guidelines and standards for performance of the fetal echocardiogram. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004; 17: 803–10.
22. Bonanno C., Gaddipati S. Mechanisms of hemostasis at cesarean delivery. *Clin Perinatal.* 2008; 35: 531–47.
23. Fernandes S.M., Arendt K.W., Landzberg M.J., Economy K.E., Khairy P. Pregnant women with congenital heart disease: cardiac, an anaesthetic and obstetrical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010; 8: 439–48.

24. Bonow R., Carabello B., Chatterjee K., de Leon A.J., Faxon D., Freed M., Gaasch W., Lytle B., Nishimura R., O'Gara P., O'Rourke R., Otto C., Shah P., Shanewise J. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: A report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with valvular heart disease). J Am Coll Cardiol. 2008; 52: 140–2.
25. Siu S., Colman J. Heart disease and pregnancy. Heart. 2001; 85: 710–5.
26. Wacker-Gussmann A., Thriemer M., Yigitbasi M., Berger F., Nagdyman N. Women with congenital heart disease: long-term outcomes after pregnancy. Clin Res Cardiol. 2013; 102: 215–22.
27. Khairy P., Ouyang D.W., Fernandes S.M., Lee-Parritz A., Economy K.E., Landzberg M.J. Pregnancy outcomes in women with congenital heart disease. Circulation. 2006; 113: 517–24.
28. Drenthen W., Boersma E., Balci A., Moons P., Roos-Hesselink J., Mulder B., Vliegen H., van Dijk A., Voors A., Sing C., van Veldhuisen D., Pieper P., and the Zahara Investigators. Predictors of pregnancy complications in women with congenital heart disease. Eur Heart J. 2010; 31: 2124–32.
29. Drenthen W., Pieper P., Roos-Hesselink J., van Lottum W., Voors A., Mulder V., van Dijk A., Vliegen H., Yap S., Moons P., Ebels T., van Veldhuisen D., and the Zahara Investigators. Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: A literature review. J Am Coll Cardiol. 2007; 49: 2303–11.
30. Whittemore R., Hobbins J.C., Engle M.A. Pregnancy and its outcome in women with and without surgical treatment of congenital heart disease. Am J Cardiol. 1982; 50: 641–51.
31. Actis Dato G., Rinaudo A., Actis Dato A., Punta G., Centofanti P., Cavaglia M., Barbato L., Massobrio M. Atrial septal defect and pregnancy: A retrospective analysis of obstetrical outcomes before and after surgical correction. Minerva Cardioangiol. 1998; 46: 63–8.
32. Zuber M., Gautschi N., Oechslin E., Widmer V., Kiowski W., Jenni R. Outcome of pregnancy in women with congenital shunt lesions. Heart. 1999; 81: 271–5.
33. Silversides C.K., Colman J.M., Sermer M., Farine D., Siu S.C. Early and intermediate-term outcomes of pregnancy with congenital aortic stenosis. Am J Cardiol. 2003; 91: 1386–9.
34. LeSniak-Sobelga A., Tracz W., KostKiewicz M., Podolec P., Pasowicz M. Clinical and echocardiographic assessment of pregnant women with valvular heart diseases-maternal and fetal outcome. Int J Cardiol. 2004; 94: 15–23.
35. Yap S., Drenthen W., Pieper P., Moons P., Mulder B., Mostert B., Vliegen H., van Dijk A., Meijboom F., Steegers E., Roos-Hesselink J. Int J Cardiol. 2008: 126.
36. Bhargava B., Agarwal R., Yadav R., Bahl V.K., Manchanda S.C. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty during pregnancy: use of the Inoue balloon and the physiologic antegrade approach. Cathet Cardiovasc Diagn. 1998; 45: 422–5.
37. Immer F.F., Bansi A.G., Immer-Bansi A.S., McDougall J., Zehr K.J., Schaff H.V., Carrel T.P. Aortic dissection in pregnancy: analysis of risk factors and outcome. Ann Thorac Surg. 2003; 76: 309–14.
38. Hameed A.B., Goodwin T.M., Elkayam U. Effect of pulmonary stenosis on pregnancy outcomes-a case-control study. Am Heart J. 2007; 154: 852–4.
39. Vriend J.W., Drenthen W., Pieper P.G., Roos-Hesselink J.W., Zwiderman A.H., van Veldhuisen D.J., Mulder B.J. Outcome of pregnancy in patients after repair of aortic coarctation. Eur Heart J. 2005; 26: 2173–8.
40. Beauchesne L.M., Connolly H.M., Ammash N.M., Wames C.A. Coarctation of the aorta: outcome of pregnancy. J Am Coll Cardiol. 2001; 38: 1728–33.
41. Celermajer D.S., Bull C., Till J.A., Cullen S., Vassilikos V.P., Sullivan I.D., Allan L., Nihoyannopoulos P., Somerville J., Deanfield J.E. Ebstein's anomaly: presentation and outcome from fetus to adult. J Am Coll Cardiol. 1994; 23: 170–6.
42. Donnelly J.E., Brown J.M., Radford D.J. Pregnancy outcome and Ebstein's anomaly. Br Heart J. 1991; 66: 368–71.
43. Connolly H.M., Warnes C.A. Ebstein's anomaly: outcome of pregnancy. J Am Coll Cardiol. 1994; 23: 1194–8.

Статья поступила 09.07.2015. Принята к печати 10.10.2015.

ПРОБЛЕМЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПЕРВИЧНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО ГЕМОХРОМАТОЗА И СИНДРОМА ШТУРГЕ–ВЕБЕРА У 46-ЛЕТНЕЙ ЖЕНЩИНЫ С СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ И ПОРАЖЕНИЕМ ОРГАНА ЗРЕНИЯ

Н.А. Шнайдер, А.С. Ольшанская, Е.А. Шаповалова, Е.Ю. Чешейко, А.В. Дюжакова
ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Университетская клиника

Первичный идиопатический гемохроматоз – наследственное заболевание, характеризующееся усиленным всасыванием железа в кишечнике и массивным накоплением его в разных тканях и органах, в результате чего развиваются серьезные мультиорганные осложнения. Поражения головного мозга и глаз являются редкими клиническими находками при этом заболевании. Авторами представлен краткий обзор отечественной и зарубежной литературы и представлено клиническое наблюдение трудностей диагностики первичного идиопатического гемохроматоза и синдрома Штурге–Вебера у 46-летней женщины с симптоматической эпилепсией, поражением глаз и кожи.

Ключевые слова: первичный идиопатический гемохроматоз, наследственный гемохроматоз, генетика, *HFE* ген, головной мозг, глаза, кожа, печень, клинический случай, взрослые, диагностика, дифференциальная диагностика, эпилепсия, синдром Штурге–Вебера.

Problems of differential diagnosis of primary idiopathic hemochromatosis and Sturge–Weber syndrome in 46-years old woman with symptomatic epilepsy and eyes damage

N.A. Shnayder, A.S. Olshanskaya, E.A. Shapovalova, E.Yu. Chesheiko, A.V. Diuzhakova
The Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, The University Clinic (Krasnoyarsk)

Primary idiopathic hemochromatosis is an inherited disorder characterized by enhanced intestinal iron absorption and massive accumulation of it in different tissues and organs, resulting in severe multiorgan complications development. Brain and eyes damage are rare clinical findings in this disease. The authors presented short review of domestic and foreign literature and clinical case of problems of differential diagnosis of primary idiopathic hemochromatosis and Sturge–Weber syndrome in 46-years-old woman with symptomatic epilepsy, ocular and skin damage.

Key words: primary idiopathic hemochromatosis, hereditary hemochromatosis, genetics, *HFE* gene, brain, eyes, skin, liver, clinical case, women, diagnosis, differential diagnosis, epilepsy, Sturge–Weber syndrome.

✉ ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шнайдер Наталья Алексеевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, руководитель неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Ольшанская Анна Сергеевна, аспирант кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, врач-офтальмолог Университетской клиники ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Шаповалова Евгения Александровна, д.м.н., ассистент кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, врач-невролог неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Чешейко Елена Юрьевна, к.м.н., ассистент кафедры офтальмологии с курсом последипломного образования, врач-офтальмолог, главный врач Университетской клиники ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Дюжакова Анна Владиславна, студентка 5 курса лечебного факультета, студенческое научное общество кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Введение

Гемохроматоз (первичный идиопатический гемохроматоз, бронзовый диабет, сидерофилия, пигментный цирроз, синдром Труазье-Ано-Шоффара) – наследственное заболевание, характеризующееся усиленным всасыванием железа в кишечнике и массивным накоплением его в разных тканях и органах, в результате чего развиваются серьезные мультиорганные осложнения (цирроз печени, гепатома, сахарный диабет, кардиомиопатия, артрит, гипогонадотропный гипогонадизм) [13], а также поражения органа зрения и центральной нервной системы [30, 16]. Неврологические осложнения первичного идиопатического гемохроматоза (ПИГ) клинически разнообразны (снижение когнитивных функций, нарушение походки, мозжечковая атаксия, экстрапирамидные нарушения, эпилептические приступы) и описаны в отдельных случаях [26, 17, 20, 28], когда диагноз ПИГ был нераспознанным в течение нескольких лет. Также описаны случаи накопления железа в оболочках глазного яблока, склере, бульбарной конъюнктиве, роговой оболочке, в сетчатке глаза, что приводит к последующему развитию дистрофических изменений и слепоте [21].

Большинство типов ПИГ наследуются по аутосомно-рецессивному типу (табл. 1), только 4-й тип наследуется аутосомно-доминантно [8, 14]. Вероятность развития ПИГ составляет 0,33%. Около 10% населения являются гетерозиготными носителями рецессивных мутаций генов, ответственных за развитие ПИГ [34]. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что ПИГ является наиболее

распространенным идентифицированным моногенным заболеванием среди белого населения, хотя его географическое распределение во всем мире неоднородно – выше у жителей северных стран Европы или лиц кельтского происхождения. В европейских популяциях 80% больных с ПИГ являются либо гомозиготами по мутации *C282Y*, либо компаундными гетерозиготами по мутациям *C282Y* и *H63D* в гене *HFE*. В то же время, в большинстве популяций Азии, Африки, Австралии и Северной Америки частоты *C282Y* близки к нулю. Данные о распространенности мутаций в гене *HFE* среди русского населения очень ограничены. В исследовании, проведенном Л.М. Самоходской и соавт. (2007), были определены частоты мутаций *C282Y* и *H63D* среди русских, проживающих в центрально-европейской части России. Было обнаружено, что в изученных русских популяциях частота мутации *C282Y* достаточно высока и соответствует таковой в большинстве европейских популяций [10]. В целом, распространенность гетерозиготных носителей мутаций генов, ответственных за развитие ПИГ, среди белого населения составляет примерно 1:300, а среди лиц англо-кельтского происхождения – 1:150-200.

Гемохроматоз I типа (наследственный *HFE*-ассоциированный гемохроматоз) – самая распространенная форма ПИГ (более 95% всех случаев), опосредованная двумя мутациями в гене *HFE*, локализованном на коротком плече 6-й хромосомы (локус 6p21.3): *C282Y* (замена цистеина в положении 282 на тирозин) и *H63D* (замена гистидина в положении 63 на аспарагин) [3]. Ген детерминирует

Таблица 1

Генетика первичного идиопатического гемохроматоза

Тип гемохроматоза	OMIM	Мутация гена
Гемохроматоз 1 типа (классический гемохроматоз)	235200	Ген <i>HFE</i> на хромосоме 6p21.3
Гемохроматоз 2А типа (гемохроматоз несовершеннолетних)	602390	Ген гемоювелина (<i>HJV</i> , также известен как <i>RGM</i> и <i>HFE2</i>) на хромосоме 1q21
Гемохроматоз 2В типа (гемохроматоз несовершеннолетних)	613313	Ген гепцидин антимикробного пептида (<i>HAMP</i>) или <i>HFE2B</i> на хромосоме 19q13
Гемохроматоз 3 типа	604250	Ген рецептора трансферрина-2 (<i>TFR2</i> или <i>HFE3</i>) на хромосоме 7q22
Гемохроматоз 4 типа (африканская форма)	606069	Ген ферропортина (<i>SLC11A3/SLC40A1</i>) на хромосоме 2q32
Гемохроматоз 5 типа	615517	Ген <i>FTH1</i> на хромосоме 11q12
Неонатальный гемохроматоз	231100	Ген неизвестен
Ацерулоплазминемиа (очень редкая форма)	604290	Ген церулоплазминемиа
Врожденная атрансферринемия	209300	Ген трансферрина
GRACILE синдром (очень редкая форма)	603358	Ген <i>BCS1L</i>

синтез *HFE*-белка, который представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 37 235 Да, сходный по структуре с белками главного комплекса гистосовместимости I класса [4]. Мутации гена *HFE* приводят к усилению всасывания железа в желудочно-кишечном тракте и его накоплению в различных тканях организма. Однако клинические проявления заболевания возникают только у половины гомозигот с мутацией *C282Y*, особенно у молодых женщин до менопаузы. Хотя генетическая предрасположенность к увеличению всасывания железа преимущественно в верхних отделах кишечника присутствует при рождении у гомозиготных носителей мутации гена *HFE*, болезнь прогрессирует медленно, и развернутая клиническая симптоматика становится очевидной чаще в возрасте от 40 до 50 лет, когда отмечается серьезное повреждение различных органов и систем [7]. Таким образом, для практикующего врача (терапевта, невролога, офтальмолога) полезно помнить о развитии этого клинического состояния в виде ряда ступеней или стадий [37], которые начинаются с клинически незначимого генетически детерминированного накопления железа (в возрасте от новорожденности до 20 лет, от 0 до 5 г паренхимы хранения железа). Впоследствии развивается стадия перегрузки железом без очевидного заболевания (примерно в возрасте от 20 до 40 лет, от 5 до 20 г паренхимы хранения железа). Если заболевание не диагностировано и не лечится, состояние пациента может прогрессивно ухудшаться вплоть до стадии перегрузки железом с серьезным повреждением органов (обычно в возрасте 40 лет или старше, и с более чем 20 г паренхимы хранения железа) [2, 36].

Классическая триада *HFE*-ассоциированного идиопатического гемохроматоза (цирроз печени, сахарный диабет, гиперпигментация кожи или «бронзовый диабет») — сейчас редкая находка. Даже при отсутствии ранней диагностики на основе аномальных маркеров содержания железа в сыворотке крови или нарушения функции печени, найденных случайно или в результате соответствующего семейного скрининга, многие ранние симптомы заболевания неспецифичны. Они включают: слабость, недомогание, усталость, вялость, потерю веса, что не позволяет заподозрить у пациента гемохроматоз даже проницательному врачу, если соответствующие лабораторные тесты не выполняются [5]. На этом этапе не может быть никаких аномальных физических признаков заболевания или по данным ультразвуковой диагностики выявляется только минимальная степень гепатомегалии. Появление артралгии [9], снижение либидо

и потенции также редко наводят на мысль о необходимости лабораторного скрининга на гемохроматоз, хотя эти клинические проявления могут предшествовать более классическим и особым клиническим симптомам заболевания, связанным с поражением печени, поджелудочной железы, сердца и кожи. В дальнейшем, по мере прогрессирования заболевания, железо накапливается во внутренних органах и коже в виде гранул белка гемосидерина, содержащих 35% железа, окруженных однослойной мембраной. Повреждение тканей при гемохроматозе происходит как в результате избыточного накопления железа, так и вследствие разрыва перегруженных железом лизосом и перекисным окислением липидов субклеточных органелл. На поздних стадиях развития заболевания (при наличии значительной перегрузки железом) у пациентов отмечается гепатомегалия, аномальные уровни ферментов печени, пигментация кожи и слизистых как результат осаждения железа и повышения уровня меланина, нарушение толерантности к глюкозе, а также признаков поражения сердца (дилатационной кардиомиопатии, с соответствующей сердечной аритмией и сердечной недостаточностью) [1] и поражения ЦНС [24]. Наличие гипогонадизма трудно интерпретировать, поскольку он является поздним осложнением в терминальной стадии гемохроматоза.

При *HFE*-ассоциированном идиопатическом гемохроматозе диагностически информативными являются лабораторные и инструментальные показатели, свидетельствующие о нарушениях метаболизма железа в организме пациента, включая клиническую симптоматику, выявляемую в ходе физического обследования пациента [6]. Показано проведение лабораторных исследований показателей метаболизма железа (например, повышение содержания железа, ферритина, коэффициента насыщения трансферрина железом), молекулярно-генетическое тестирование, проведение УЗИ и биопсии печени. Патогномоничными для гемохроматоза считаются следующие изменения лабораторных показателей: увеличение содержания железа сыворотки крови до 54–72 мкмоль/л, увеличение содержания ферритина более 900 мкг/л, снижение общей железосвязывающей способности сыворотки менее 40 мкмоль/л, снижение содержания трансферрина сыворотки крови менее 2,6 г/л, повышение коэффициента насыщения трансферрина железом более 60% (является неинвазивным информативным скрининговым тестом на наличие перегрузки железом). В случае если коэффициент насыщения трансферрина железом больше 45%, то

следующим этапом диагностики должно стать генетическое тестирование пациента на наличие мутаций *C282Y* и/или *H63D*. Если пациент является гомозиготным носителем мутаций *C282Y*, *H63D* или компаунд-гетерозиготным носителем мутаций *C282Y/H63D*, то диагноз идиопатического гемохроматоза считается установленным. Для верификации диагноза в этих случаях не требуется проведения биопсии печени.

Если содержание печеночных ферментов у больного в пределах нормы, содержание ферритина менее 1000 мкг/л и возраст пациента менее 50 лет, то необходимо проводить биопсию печени с определением печеночного индекса железа, который рассчитывается как отношение показателя содержания железа в ткани печени (в мкмоль/г сухого веса) к возрасту больного (в годах). Если печеночный индекс железа превышает 1,9, то диагноз гемохроматоза можно считать установленным [27, 34].

Дифференциальный диагноз *HFE*-ассоциированного идиопатического гемохроматоза необходимо проводить с широким кругом заболеваний (табл. 2).

Клинический пример

Больная К., 46 лет, впервые обратилась в неврологический центр эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого в 2015 г. с жалобами на приступы с потерей сознания днем (реже) или ночью (чаще) с судорогами мышц верхних и нижних конечностей, упусканием мочи, постприступной спутанностью сознания до

10–15 мин, постприступной сонливостью, но без постприступного сна в дневное время суток, с длительным постприступным сном при возникновении эпилептических приступов в ночное время суток. Кроме того, пациентка отмечала сниженный фон настроения, повышенную утомляемость, снижение работоспособности, снижение либидо, нарушение краткосрочной и рабочей памяти, тремор пальцев кистей рук, тремор век, прогрессирующее изменение окраски кожи лица в виде крупного темно-серо-коричневого пятна пигмента в области лба слева, с распространением на переносицу, левую щеку, левую скулу, в височную область вплоть до волосистой части головы, появление крупных темных пятен в области левого глаза.

Из анамнеза: до 2006 г. женщина считала себя здоровой, работала сотрудником органов внутренних дел, регулярно проходила периодические медицинские осмотры по месту работы. В 2006 г. (в связи с генерализованным судорожным приступом, впервые возникшим на работе утром по окончании ночной смены), пациентка в возрасте 37 лет была госпитализирована бригадой скорой медицинской помощи в круглосуточный неврологический стационар г. Красноярска, где при проведении врачебного консилиума впервые было выявлено пятно синевато-розоватого цвета на лбу слева в области иннервации I ветви тройничного нерва и аналогичное пятно на склере левого глазного яблока, которые ранее пациентка не замечала, но не исключала их наличие с детского или подросткового возраста. В связи с вышеизложенным (поражение головного мозга с судорожным синдромом, поражение кожи и органа зрения), пациентке был

Таблица 2

Дифференциальная диагностика идиопатического гемохроматоза

Заболевание	Механизм перегрузки железом
Талассемия, сидеробластная анемия, врожденные дизэритропоэтические анемии	Неэффективный эритропоэз + переливание крови
Переливание крови, применение препаратов железа, синдром Баунти	Избыточное поступление железа + генетический фактор
Атрансферринемия, дефицит церулоплазмينا	Дефекты транспорта и метаболизма железа
Поздняя кожная порфирия	Наследуется сцеплено с геном <i>HFE</i>
Наследственная гемолитическая анемия	Наследуется сцеплено с геном <i>HFE</i>
Алкоголизм, неалкогольный стеатогепатит, портокавальный шунт	Повышенная абсорбция алиментарного железа
Локальный сидероз (легочный, печеночный)	Диapedез эритроцитов, хронический внутрисосудистый гемолиз
Болезнь Вильсона–Коновалова (гепатоцеребральная дистрофия, гепатолентикулярная дегенерация)	Нарушение метаболизма меди, ассоциированное с мутацией гена <i>ATP7B</i> на хромосоме 13q14-q21

выставлен предположительный диагноз энцефалотригеминального ангиоматоза (синдрома Штурге–Вебера). В то же время, были отмечены легкая желтушность кожи лица, туловища и конечностей, иктеричность склер, поэтому пациентке было назначено дообследование с целью исключения наследственных болезней обмена меди и железа, включая болезнь Вильсона–Коновалова. В 2007 г. пациента осмотрена специалистом кабинета экстрапирамидной патологии г. Красноярск, которым (в связи с пограничным увеличением меди в крови без снижения уровня церулоплазмينا и незначительной гепатомегалии по данным ультразвукового исследования, но при отрицательных результатах генетического скрининга на распространенные мутации гена *ATP7B* на хромосоме 13q14-q21) сделано заключение о вероятной болезни Вильсона–Коновалова. Однако патогенетическая терапия Д-пеницилламином не назначалась. Исследование маркеров обмена железа не проводилось. В последующие годы пациентка продолжала принимать препараты карбамазепина до 600 мг/сут (по 200 мг 3 раза в день) по рекомендации невролога, сделанной во время первичной госпитализации в круглосуточный неврологический стационар в 2006 г. (см. выше). Контроль уровня карбамазепина в крови не проводился. Клинически значимого эффекта проводимой противоэпилептической терапии на частоту и тяжесть приступов не отмечалось, в связи с чем женщина освидетельствована в бюро МСЭК, установлена 2 группа инвалидности.

В течение последних двух лет пациентка отметила нарастание размеров и изменение цвета пятна на коже лица в виде появления мелкоочечных темно-серо-коричневых пятнышек с тенденцией к слиянию не только на лбу, но и на переносице, левой скуле, левой щеке, с распространением на область виска до волосистой части головы. Кроме того, женщина отметила появление дрожания пальцев кистей, тремор век, снижение работоспособности, снижение либидо, появление когнитивных расстройств (преимущественно нарушений памяти), астенизацию, что лечащим врачом по месту жительства пациентки было объяснено резистентным течением эпилепсии и длительным приемом противоэпилептического препарата. В начале 2014 г. другим неврологом по месту жительства пациентки (без предварительного проведения биохимического и ультразвукового скрининга состояния печени) был назначен потенциально гепатотоксичный противоэпилептический препарат вальпроевой кислоты в дозе 1000 мг 2 раза в день, на фоне приема которого эпилептические приступы сохранились, но

усилился тремор век и пальцев, выросла выраженность желтушности кожи и глаз. У гастроэнтеролога женщина не консультировалась. В связи с фармакорезистентной эпилепсией через год (в 2015 г.) женщина направлена лечащим врачом на экспертную консультацию к неврологу-эпилептологу неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.

Аллергологический анамнез не отягощен. Оперативные вмешательства и переливания крови отрицает. Вирусный гепатит отрицает. Не курит. Употребление алкоголя отрицает. Наследственный анамнез по гемохроматозу отрицательный (со слов пациентки), но скудный (не более 2 поколений). Женщина проживает одна, с родственниками по материнской и отцовской линии не общается. Детей нет.

Объективно. Состояние пациентки 1-й степени тяжести. Сознание ясное, пациентка ориентирована в месте, времени и собственной личности, но заторможена, немногословна, общий фон настроения угнетен. Умеренные когнитивные расстройства, преимущественно в виде снижения краткосрочной памяти. Кожные покровы с легким желтушным оттенком, иктеричность склер. На коже конечностей, преимущественно нижних, и на туловище множественные переменных размеров подкожные гематомы в разной степени обратного развития, полученные (со слов пациентки) во время травматизации при эпилептических приступах. Ретикулярный варикоз нижних конечностей. Тугоподвижность суставов конечностей с легкой крепитацией при пассивных движениях, субъективная негрубая полиартралгия без нарастания во время активных и пассивных движений на момент настоящей консультации. Ожирение 1-й степени. В области склеры и конъюнктивы левого глазного яблока, кожи лобновисочной области, переносицы, скулы и щеки слева обширные пятна темно-серо-коричневатого цвета, как сливные, так и мелкоочечные, но с тенденцией к слиянию (рис. 1, А-Б). Черепные нервы: обоняние сохранено; фотореакции живые, без асимметрии сторон; глазные щели без асимметрии сторон, птоза нет; тремор век закрытых глаз; слабость конвергенции с обеих сторон; среднеразмашистый нистагм при взорах в стороны; диплопии нет; легкая болезненность в точке выхода I ветви тройничного нерва слева при пальпации; мимическая мускулатура интактна; бульбарных нарушений нет. Двигательная сфера: мышечный тонус негрубо диффузно повышен по



Рис. 1. Характер поражения кожи головы (А–Б) и глаз (В) у 46-летней женщины с первичным идиопатическим гемохроматозом (фото авторов, объяснения в тексте)

пластическому типу, мышечная сила на уровне дистальных и проксимальных отделов верхних и нижних конечностей 5 баллов, без асимметрии сторон; сухожильные и периостальные рефлексы с рук умеренные, без асимметрии сторон; коленные и ахилловы рефлексы торпидные, без асимметрии сторон. Мелкоразмашистый тремор пальцев кистей вытянутых рук. Негрубая интенция и дисметрия при пальценосовой и пяточноколенной пробах без отчетливой асимметрии сторон. В позе Ромберга пациентка пошатывается, но нарастания выраженности атаксии при отключении контроля зрения нет. Расстройств поверхностных и глубоких видов чувствительности не выявлено. Тазовые функции контролирует. Менингеальных знаков нет. Мышечно-тонические симптомы отрицательные.

Пациенткой предоставлена МРТ головного мозга от 2007 г. – без видимой патологии; от 2013 года – выявлены признаки мезиального темпорального склероза справа. ЭЭГ: интериктальная фокальная эпилептиформная активность в лобно-височной области справа с феноменом вторичной билатеральной синхронизации. По данным гемограммы обращало внимание умеренное снижение уровня гемоглобина и негрубая тромбоцитопения. При обследовании у гинеколога выявлены: нарушение менструального цикла по типу гиперполименореи, миома матки.

Впервые пациентка проконсультирована нейроофтальмологами Университетской клиники: Visus OD-1,0; Visus OS-0,9 sph(-)0,5D=1,0. Правый глаз: движение глазного яблока в полном объеме; кожа век не изменена; конъюнктивит век, глазного яблока бледно-розовая; преломляющие среды прозрачные; рисунок радужки не изменен; зрачок в центре диаметром 3,0 мм (медикаментозно расширен до диаметра 6,0 мм); хрусталик, стекловидное тело прозрачные; диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие, сосудистый пучок в центре, ход сосудов не изменен, отмечается незначительное сужение артерий; в макуле рефлекс сохранен, по периферии без очагов; повышения внутриглазного давления не выявлено, циклитных болей нет. Левый глаз: движение глазного яблока в полном объеме; на коже верхнего века, в области интрамаргинального края, на всем его протяжении, отмечаются множественные отложения пигмента темно-серо-коричневого цвета, а также на верхнем веке в средней трети века в единичном количестве (рис. 1, В); такого же характера отложения пигмента наблюдаются в слезном мясце, на конъюнктиве глазного яблока в области внутреннего угла, нижней переходной складке; на склере в области лимба

наличие точечных вкраплений темно-серо-коричневого цвета с тенденцией к слиянию в полосы неправильной формы, разнокалиберные с 9–3 и с 4.30–8 часов, размеры: ширина от 0,5–0,8 мм и длина до 15 мм; преломляющие среды прозрачные, на радужке отмечаются мелкие рассеянные вкрапления темно-серо-коричневого пигмента; зрачок в центре диаметром 3,0 мм (медикаментозно расширен до диаметра 6,0 мм); хрусталик, стекловидное тело – прозрачные; диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие, сосудистый пучок в центре, ход сосудов не изменен, отмечается незначительное сужение артерий; в макуле рефлекс сохранен, по периферии без очагов; повышения внутриглазного давления нет, циклитных болей нет. На момент настоящего осмотра на глазном дне обоих глаз отложения пигмента не выявлено.

Заключение. Гемохроматоз кожи век, конъюнктивы, склеры, радужки левого глаза. Миопия I степени правого глаза. Пресбиопия.

Таким образом, фенотипические и лабораторные признаки не соответствовали синдрому Штурге–Вебера (для примера приведены фото пациентки с синдромом Штурге–Вебера, *рис. 2, А, Б* [11, 12]), в связи с чем этот клинический диагноз был снят. Учитывая возраст экзацербации клинической симптоматики, медленно, но непрерывно прогрессирующий, темп течения заболевания с характерным поражением печени, кожи, центральной нервной системы и органа зрения, нами сделано заключение о наличии у пациентки наследственного на-

рушения обмена железа с мультисистемным поражением – первичный идиопатический гемохроматоз, 3-я стадия. Учитывая тяжесть клинической симптоматики, женщине рекомендованы проведение высокопольной МРТ по протоколу нейродегенеративных заболеваний и дообследование в условиях круглосуточного гастроэнтерологического отделения многопрофильного стационара. По данным комплексной диагностики, диагноз первичного идиопатического гемохроматоза I типа был подтвержден. На повторную консультацию к неврологу-эпилептологу и нейроофтальмологу Университетской клиники на момент написания настоящей статьи женщина не обращалась, от молекулярно-генетического обследования воздержалась из-за трудностей финансового обеспечения, поскольку в настоящее время данный метод не входит программу госгарантий.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы описали редкий случай одновременного поражения ЦНС, органа зрения, кожи и печени у женщины с первичным идиопатическим гемохроматозом I типа. Уникальность представленного клинического наблюдения заключается в том, что ведущим в клинической симптоматике являлось не поражение печени и поджелудочной железы, а поражение ЦНС (в виде симптоматической вторично-генерализованной эпилепсии, экстрапирамидной симптоматики и когнитивных расстройств), органа зрения (односторонний гемохроматоз



Рисунок 2. Характер поражения кожи головы и глаза у 35-летней пациентки с синдромом Штурге–Вебера (фото авторов) [11]: расширение сосудистой сети на склере левого глазного яблока и асимметричная ангиома багрово-красного («винного») цвета на коже лица и волосистой части головы в зоне иннервации I ветви тройничного нерва слева (А), ангиома багрово-красного («винного») цвета на коже шеи, ушной раковины, наружного слухового прохода и волосистой части головы в зоне иннервации большого затылочного нерва справа (Б).

конъюнктивы, склеры и кожи век левого глазного яблока) и кожи лица (односторонний очаговый фациальный гемохроматоз).

Функция гематоэнцефалического барьера при первичном идиопатическом гемохроматозе недостаточно изучена, однако известно о транспорте железа через него [23]. Несмотря на то, что поражение ЦНС считается редким осложнением при *HFE*-ассоциированном идиопатическом гемохроматозе (гемохроматозе 1-го типа), хроническая системная перегрузка железом при этом заболевании может привести к нарушению проницаемости гематоэнцефалического барьера у ряда пациентов и накоплению железа в областях мозга, известных в качестве своеобразного депо [16, 18]. При рассматриваемом заболевании описано накопление железа в гипофизе, шишковидной железе (эпифизе), лептоменинге, чечевицевидных ядрах, зубчатых ядрах, сосудистом сплетении и паравентрикулярных областях головного мозга человека [15, 25, 33]. Настоящий клинический случай позволяет нам предположить, что отложение железа при гемохроматозе 1-го типа может произойти и в других – потенциально эпилептогенных – областях мозга, что является причиной развития симптоматической эпилепсии. Эту гипотезу подтверждают ранее проведенные исследования, свидетельствующие о высоком содержании железа преимущественно в моторной коре, а также (в меньшей мере) в затылочной, височной и теменной коре, которое может прогрессивно нарастать у пациентов с ПИГ после достижения 20-летнего возраста [24]. Подобные случаи, происходящие у отдельных лиц с ПИГ, позволяют расширить знания неврологов о токсичности железа в качестве важного фактора в этиологии резистентной симптоматической эпилепсии. Мы признаем, что и симптоматическая эпилепсия, и ПИГ, являются распространенными заболеваниями, и возможно, что оба патологических состояния могут развиваться у какого-либо человека случайно. В то же время, мы считаем, что симптоматическая эпилепсия, экстрапирамидные и когнитивные расстройства, как таковые, скорее всего, разовьются у одного человека, если отложение железа произойдет не только в печени и коже, но и в ЦНС, при идиопатическом гемохроматозе 1-го типа. Хроническая (в течение десятилетий) системная перегрузка железом при *HFE*-ассоциированном идиопатическом гемохроматозе представляет собой серьезную проблему для проницаемости гематоэнцефалического барьера и поддержания гомеостаза железа в головном мозге. Хотя железо является важным кофактором для многих белков в

ЦНС, свободное или несвязанное железо может служить про-окислителем – ионы железа (Fe^{2+}) катализируют превращение активных форм кислорода в высокорекреационные гидроксильные радикалы ($OH\bullet$) с помощью реакции Фентона, в то время как трехвалентное железо (Fe^{3+}) может реагировать с супероксидом ($O_2\bullet^-$) и генерировать Fe^{2+} , что приводит к образованию $OH\bullet$ с помощью реакции Хебер–Вейсса. Избыток железа может вызвать перекисное окисление белка, перекисное окисление липидов и окисление ДНК, которые в конечном итоге могут привести к повреждению и гибели нейронов [32, 19]. Этим объясняется потенциально эпилептогенный эффект накопления железа в головном мозге и контроль его содержания в ЦНС, которое строго регулируется за счет экспрессии некоторых белков. Одним из белков, регулирующих содержание железа, на который обращают все большее внимание в области неврологии в последние годы, является белок *HFE* [24, 22]. Это еще раз подчеркивает актуальность представленного нами клинического случая.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голованова Е.В., Комиссаренко И.А., Колечкина И.А., и др. Различные механизмы поражения сердца при заболеваниях печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 12: 66–72.
2. Гончарик И.И. Наследственный гемохроматоз. Медицинский журнал. 2006; 3(17): 18–20.
3. Еремина Е.Ю. Гемохроматоз в практике клинициста. Медицинский альманах. 2015; 1(36): 74–8.
4. Лавров А.В., Литвинова М.М., Бочков Н.П. Генетика и молекулярные механизмы патогенеза наследственного гемохроматоза. Молекулярная медицина. 2004; 1: 10–19.
5. Луговкина Е.А., Ильченко Л.Ю., Федоров И.Г., и др. Латентное течение первичного гемохроматоза у пациента 36 лет: клиническое наблюдение. Лечебное дело. 2013; 4: 90–5.
6. Осадчук З.В., Акопян Г.Р., Макух Г.В., и др. Современная диагностика наследственного гемохроматоза. Современная гастроэнтерология. 2013; 5(73): 49–54.
7. Полунина Т.Е., Маев И.В. Наследственный гемохроматоз. Consilium Medicum. 2009; 11(8): 73–6.
8. Полякова С.И., Потапов А.С., Полякова О.А. Наследственный гемохроматоз у детей. Вопросы современной педиатрии. 2004; 3(5): 118–21.
9. Романова Е.А., Мигунова Е.В., Васильев С.А., и др. Случай наследственного гемохроматоза с преимущественным поражением суставов. Гематология и трансфузиология. 2004; 49(6): 42–5.
10. Самоходская Л.М., Лавров А.В., Ефименко А.Ю., и др. Особенности генетики наследственного гемохроматоза в русской популяции. Медицинская генетика. 2007; 6(1): 32–6.

11. Шнайдер Н.А., Шаповалова Е.А., Чешейко Е.Ю., и др. Клиническое наблюдение поздней диагностики поражения головного мозга у 35-летней женщины с синдромом Штурге-Вебера. Вестник Клинической больницы №51. 2011; 4(1-2): 108-12.
12. Шнайдер Н.А., Шаповалова Е.А., Чешейко Е.Ю., и др. Энцефалотригеминарный ангиоматоз. Проблемы женского здоровья. 2012; 7(3): 49-57.
13. Adams P.C., Barton J.C. Haemochromatosis. Lancet. 2007; 370: 1855-60.
14. Agarwal S., Sankar V.H., Tewari D. Ferroportin (*SLC40A1*) gene in thalassemic patients of Indian descent. (Letter) Clin. Genet. 2006; 70: 86-7.
15. Cammermeyer J. Deposition of iron in paraventricular areas of the human brain in haemochromatosis. Neuropathol Exp Neurol. 1947; 2: 111-27.
16. Costello D.J., Walsh S.L., Harrington H.J., Walsh C.H. Concurrent hereditary haemochromatosis and idiopathic Parkinson's disease: a case report series. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004; 75: 631-3. doi: 10.1136/jnnp.2003.027441
17. Demarquay G., Setiey A., Morel Y., et al. Clinical report of three patients with hereditary haemochromatosis and movement disorders. Movement Dis. 2000; 15: 1204-9.
18. Gebriel O.H., Simpson J.E., Kirby J., et al. Brain iron dysregulation and the risk of ageing white matter lesions. Neuromolecular Med. 2011; 13: 289-99.
19. Halliwell B. Reactive oxygen species and the central nervous system. J Neurochem. 1992; 59: 1609-23.
20. Harvey R.J., Summerfield J.A., Fox N.C., et al. Dementia associated with haemochromatosis: a report of two cases. Eur J Neurol. 1997; 4: 318-22.
21. Høisen H., Kopstad G., Elsås T. Idiopathic haemochromatosis and eye symptoms. Acta Ophthalmol (Copenh). 1985; 63(2): 192-8.
22. Johnstone D., Milward E.A. Molecular genetic approaches to understanding the roles and regulation of iron in brain health and disease. J Neurochem. 2010; 113: 1387-1402.
23. Moos T., Morgan E.H. Brain iron homeostasis. Alfred Benzon symposium: brain barrier systems. 1999; 45: 371-86.
24. Nandar W., Connor J.R. *HFE* gene variants affect iron in the brain. J. Nutr. 2011; 141(4): 729-39. doi: 10.3945/jn.110.130351
25. Neumann M.A. Hemochromatosis of central nervous system. J Neuropathol Exp Neurol. 1948; 7(1): 19-34.
26. Nielsen J.E., Neerup Jensen L., Krabbe K. Hereditary haemochromatosis: a case of iron accumulation in the basal ganglia associated with a parkinsonian syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1995; 59: 318-21.
27. Powell L.W., George D.K., McDonnell S.M., Kowdley K.V. Diagnosis of hemochromatosis. Ann Intern Med. 1998; 129(11): 925-31.
28. Ramos P., Santos A., Pinto N., et al. Iron levels in the human brain: A post-mortem study of anatomical region differences and age-related changes. J Trace Elem Med Biol. 2014; 28: 13-7.
29. Rouault TA. Iron on the brain. Nat Genet. 2001; 28: 299-300.
30. Russo N., Edwards M., Andrews T., et al. Hereditary haemochromatosis is unlikely to cause movement disorders. J. Neurol. 2004; 251: 849-52.
31. Rutgers M.P., Pielen A., Gille M. Chronic cerebellar ataxia and hereditary hemochromatosis: causal or coincidental association? J Neurol. 2007; 254: 1296-7.
32. Salvador G.A. Iron in neuronal function and dysfunction. Biofactors. 2010; 36: 103-10.
33. Schipper H.M., Ponka P. Inherited disorders of brain iron homeostasis. In: Yehuda S., Mostofsky D.I., eds. Iron Deficiency and overload. Nutrition and Health 2010. London: Springer: 251-76.
34. Tavill A.S. American for the Study of Liver D, American College of G., American Gastroenterological F. Diagnosis and management of hemochromatosis. Hepatology. 2001; 33: 1321-8.
35. Whittington C. Genetics of hereditary hemochromatosis. BCMJ. 2002; 44(10): 544-6.
36. Whittington C.A., Kowdley K.V. Haemochromatosis. Aliment Pharmacol Ther. 2002; 16: 1963-75.
37. Iron Overload Disease – Hemochromatosis Diagnosis and Treatment. Prepare MD. <http://www.preparemd.com/conditions/iron-overload-disease-hemochromatosis/>

REFERENCES

1. Golovanova E.V., Komissarenko I.A., Kolechkina I.A., et al. Various mechanisms of heart failure in liver diseases. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2011; 12: 66-72.
2. Goncharik I.I. Hereditary hemochromatosis. Medical Journal. 2006; 3(17): 18-20.
3. Eremina E.Yu. Chemochromatosis in clinical practice. Medical Almanac. 2015; 1(36): 74-8.
4. Lavrov A.V., Litvinova A.V., Litvinova M.M., Bochkov N.P. Genetics and molecular mechanisms of pathogenesis of hereditary hemochromatosis. Molecular Medicine. 2004; 1: 10-19.
5. Lugovkina E.A., Ilchenko L.Yu., Fedorov I.G., et al. Latent course of primary hemochromatosis in 36-year-old patient: a case report. General Medicine. 2013; 4: 90-5.
6. Osadchuk Z.V., Akopian G.R., Makukh G.V., et al. Timely diagnosis of hereditary hemochromatosis. Modern gastroenterology. 2013; 5(73): 49-54.
7. Polunina T.E., Mayev I.V. Hereditary hemochromatosis. Consilium Medicum. 2009; 11(8): 73-6.
8. Polyakova S.I., Potapov A.S., Polyakova O.A. Hereditary hemochromatosis in children. Questions of modern pediatrics. 2004; 3(5): 118-21.
9. Romanova E.A., Migunova E.V., Vasiliev S.A., et al. A case of hereditary hemochromatosis with a predominant lesion of the joints. Hematology and Transfusiology. 2004; 49(6): 42-5.

10. Samokhodskaya L.M., Lavrov A.V., Efimenko A.Y., et al. Genetic profile of hereditary hemochromatosis in Russians. *Medical genetics*. 2007; 6(1): 32–6.
11. Shnayder N.A., Shapovalova E.A., Chesheiko E.Yu., et al. Clinical case report of late diagnosis of brain damage in 35-yearsold woman with Sturge-Weber syndrome. *Almanac of Clinical Hospital No. 51*. 2011; 4(1-2): 108–12.
12. Shnayder N.A., Shapovalova E.A., Chesheiko E.Yu., et al. Encephalotrigeminoretinalangiomas. *Problems of Women Health*. 2012; 7(3): 49–57.
13. Adams P.C., Barton J.C. Haemochromatosis. *Lancet*. 2007; 370: 1855–60.
14. Agarwal S., Sankar V.H., Tewari D. Ferroportin (*SLC40A1*) gene in thalassemic patients of Indian descent. (Letter) *Clin. Genet*. 2006; 70: 86–7.
15. Cammermeyer J. Deposition of iron in paraventricular areas of the human brain in haemochromatosis. *Neuropathol Exp Neurol* 1947; 2: 111–27.
16. Costello D.J., Walsh S.L., Harrington H.J., Walsh C.H. Concurrent hereditary haemochromatosis and idiopathic Parkinson's disease: a case report series. *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 2004; 75: 631–3 doi:10.1136/jnnp.2003.027441
17. Demarquay G., Setiey A., Morel Y., et al. Clinical report of three patients with hereditary haemochromatosis and movement disorders. *Movement Dis*. 2000; 15: 1204–9.
18. Gebril O.H., Simpson J.E., Kirby J., et al. Brain iron dysregulation and the risk of ageing white matter lesions. *Neuromolecular Med*. 2011; 13: 289–99.
19. Halliwell B. Reactive oxygen species and the central nervous system. *J Neurochem*. 1992; 59: 1609–23.
20. Harvey R.J., Summerfield J.A., Fox N.C., et al. Dementia associated with haemochromatosis: a report of two cases. *Eur J Neurol*. 1997; 4: 318–22.
21. Høisen H., Kopstad G, Elsås T. Idiopathic haemochromatosis and eye symptoms. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1985; 63(2): 192–8.
22. Johnstone D., Milward E.A. Molecular genetic approaches to understanding the roles and regulation of iron in brain health and disease. *J Neurochem*. 2010; 113: 1387–1402.
23. Moos T., Morgan E.H. Brain iron homeostasis. *Alfred Benzon symposium: brain barrier systems*. 1999; 45: 371–86.
24. Nandar W., Connor J.R. *HFE* gene variants affect iron in the brain. *J. Nutr*. 2011; 141(4): 729–39. doi: 10.3945/jn.110.130351
25. Neumann M.A. Hemochromatosis of central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1948; 7(1): 19–34.
26. Nielsen J.E., Neerup Jensen L., Krabbe K. Hereditary haemochromatosis: a case of iron accumulation in the basal ganglia associated with a parkinsonian syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995; 59: 318–21.
27. Powell L.W., George D.K., McDonnell S.M., Kowdley K.V. Diagnosis of hemochromatosis. *Ann Intern Med*. 1998; 129(11): 925–31.
28. Ramos P., Santos A., Pinto N., et al. Iron levels in the human brain: A post-mortem study of anatomical region differences and age-related changes. *J Trace Elem Med Biol*. 2014; 28: 13–7.
29. Rouault T.A. Iron on the brain. *Nat Genet*. 2001; 28: 299–300.
30. Russo N., Edwards M., Andrews T., et al. Hereditary haemochromatosis is unlikely to cause movement disorders. *J. Neurol*. 2004; 251: 849–52.
31. Rutgers M.P., Pielen A., Gille M. Chronic cerebellar ataxia and hereditary hemochromatosis: causal or coincidental association? *J Neurol*. 2007; 254: 1296–7.
32. Salvador G.A. Iron in neuronal function and dysfunction. *Biofactors*. 2010; 36: 103–10.
33. Schipper H.M., Ponka P. Inherited disorders of brain iron homeostasis. In: Yehuda S., Mostofsky D.I., eds. *Iron Deficiency and overload. Nutrition and Health*. 2010. London: Springer: 251–76.
34. Tavill A.S. American for the Study of Liver D, American College of G., American Gastroenterological F. Diagnosis and management of hemochromatosis. *Hepatology*. 2001; 33: 1321–8.
35. Whittington C. Genetics of hereditary hemochromatosis. *BCM J*. 2002; 44(10): 544–6.
36. Whittington C.A., Kowdley K.V. Haemochromatosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002; 16: 1963–75.
37. Iron Overload Disease – Hemochromatosis Diagnosis and Treatment. Prepare MD. <http://www.preparemd.com/conditions/iron-overload-disease-hemochromatosis>.

Статья поступила 05.08.2015. Принята к печати 10.10.2015.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКОГО ВАРИАНТА

Е.В. Кудина, В.Н. Ларина

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва

Артериальная гипотензия — синдром, часто встречающийся в молодом возрасте, преимущественно у женщин. Снижение артериального давления может являться проявлением вегетативной дисфункции, но также может быть обусловлено какой-либо органической причиной. В статье рассмотрены подходы к ведению пациенток с артериальной гипотензией в зависимости от этиологии и патогенеза заболевания.

Ключевые слова: гипотензия, женщины, качество жизни, лечение.

Management policy for women with arterial hypotension depending on its clinical form

E.V. Kudina, V.N. Larina

The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Russian Federation, Moscow

Arterial hypotension — the syndrome which is often found at young age, mainly among women. Blood pressure decreasing can be manifestation of vegetative dysfunction, as well as of other organic cause. This paper deals with treatment of arterial hypotension in women depending on an etiology and pathogenesis.

Key words: arterial hypotension, women, quality of life, treatment.

Артериальная гипотензия — состояние, характеризующееся снижением артериального давления (АД) ниже 100/60 мм рт. ст. У многих людей, особенно в молодом возрасте, наблюдается снижение АД, не сопровождающееся субъективными проявлениями и не приводящее к ухудшению самочувствия. Такая гипотензия считается физиологической и не требует обследования и лечения. Нередко снижение АД сопровождается возникновением разнообразных симптомов, связанных с развитием диффузной ишемии миокарда и головного мозга, что позволяет рассматривать гипотензию как патологическую. Наиболее частой причиной артериальной гипотензии в молодом возрасте является нейроциркуляторная дистония (НЦД). Чаще всего этим заболеванием страдают женщины, которых беспокоит общая слабость, повышенная утомляемость, сочетающаяся с раздражительностью, эмо-

циональной лабильностью, иногда тревожно-депрессивным состоянием, а также снижение физической и умственной работоспособности, неспособность концентрировать внимание [1]. Нередко возникают жалобы на плохой сон ночью и тяжелое пробуждение утром, вследствие чего женщины чувствуют себя не отдохнувшими.

Достаточно частым проявлением артериальной гипотензии является головная боль разной локализации, интенсивности и продолжительности. Характерной ее особенностью является зависимость от неблагоприятных климатических условий. Головная боль может возникать или усиливаться под влиянием физической, умственной или эмоциональной нагрузок. Головная боль, как правило, имеет своеобразный суточный ритм, проявляющийся в том, что она начинается утром, постепенно усиливается, несколько ослабевает к полуд-

✉ ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кудина Екатерина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Ларина Вера Николаевна, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

ню и затем вновь становится интенсивнее во второй половине дня, особенно к вечеру. Ведущим механизмом возникновения головной боли является нарушение оттока венозной крови от мозга в связи с низким тонусом вен головного мозга.

Нередки также жалобы на головокружения, которые чаще всего наблюдаются утром и, как правило, возникают при резком принятии вертикального положения. В течение дня головокружения могут беспокоить при длительном стоянии, выполнении физических нагрузок, при поездке в транспорте, спуске по эскалатору в метро, пребывании в душном помещении, приеме горячей ванны. Головокружения часто сопровождаются шумом в ушах, потемнением в глазах, тошнотой, иногда рвотой.

Помимо головной боли и головокружения, связанных с ишемией головного мозга, часто встречаются жалобы на боли в области сердца ноющего, колющего характера, которые беспокоят практически постоянно, или большую часть суток, локализуются, как правило, в области верхушки сердца или прекардиальной области и иногда иррадируют в левую руку или лопатку. Многие женщины жалуются на сердцебиение, ощущение перебоев в области сердца, возникающие после эмоциональных или физических нагрузок.

Кроме этих жалоб в клинической картине могут наблюдаться и другие проявления дисбаланса автономной вегетативной системы: ощущения нехватки воздуха, похолодания и онемения рук и ног, неустойчивый стул. Эти симптомы усиливаются при физической и эмоциональной нагрузке, пребывании в душном помещении. При активном опросе выявляется гораздо больше других жалоб, по поводу которых пациентки не обращаются к врачу за помощью, а именно симптомы желудочно-пищеводного рефлюкса, синдрома раздраженной кишки и др. У пациенток с артериальной гипотонией нередко снижена субъективная оценка собственного поведения и окружающей жизни, а также имеются признаки нейропсихологической дезадаптации, особенно при наличии хронических заболеваний различных органов [2, 3].

Женщины молодого возраста, как правило, занимают активную позицию в обществе и семье, многие из них сочетают свою профессиональную деятельность с творческой активностью. Снижение АД проявляется симптоматикой, нарушающей качество жизни. Это приводит к снижению трудоспособности, ухудшению климата в семье. Кроме этого, артериальная гипотензия значительно изменяет самочувствие женщины во время беременности, а иногда и неблагоприятно влияет на ее течение.

Поэтому применение комплекса мер, направленных на стабилизацию АД у этой категории пациенток, может значительно улучшить их качество жизни и трудоспособность.

Основной задачей обследования этой категории пациентов является исключение заболеваний, проявляющихся сходной клинической симптоматикой, но имеющих органическую природу.

Чаще всего это заболевание приходится дифференцировать с гипотиреозом, анемией, некоронарогенными заболеваниями миокарда. План обследования включает в себя клинический и биохимический анализы крови с определением уровня гормонов щитовидной железы, по показаниям – гормонов надпочечников; электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ), ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) брахицефальных сосудов. Отсутствие прогрессирования заболевания даже при длительном течении и патологических изменениях по результатам данных обследований позволяет с высокой вероятностью диагностировать нейроциркуляторную дистонию (НЦД), как причину артериальной гипотензии. Исходя из этого диагноза строится тактика лечения заболевания.

В лечении артериальной гипотензии, обусловленной вегетативной дисфункцией и не имеющей в своей основе патологический субстрат, основное место занимает немедикаментозная терапия. В первую очередь необходимо принять меры для устранения факторов, непосредственно вызывающих заболевание или ухудшающих его течение, что является наиболее важным моментом в лечении таких пациенток. Одним из факторов, способствующих возникновению или прогрессированию вегетативного дисбаланса, является хроническая инфекция, чаще всего локализуемая в ротоглотке, миндалинах, синусах, мочевыводящих путях и половых органах, что требует соответствующего обследования и лечения.

Другая группа факторов, которая также реально может быть устранена – это курение, злоупотребление алкоголем, крепким кофе и чаем. Для пациентки бывает крайне тяжело выполнить эти рекомендации, особенно, если она ощущает некоторое субъективное улучшение самочувствия после приема кофе или курения. Поэтому врач обязан убедить пациентку в необходимости отказа от вредных привычек, а также от самолечения и негативированного приема лекарств, прежде всего анальгетиков и седативных препаратов.

Следует объяснить женщине отрицательное воздействие на течение ее заболевания шума, вибрации, недосыпания, физического и нервного пе-

реутомления, длительной работы за компьютером или просмотра телепередач. Для анализа воздействий вредных привычек и выработки программы по их устранению может быть полезна помощь психолога или психотерапевта. Эти специалисты незаменимы в тех ситуациях, когда основной причиной заболевания является постоянный стресс, связанный с семейными или служебными неурядицами. Психолог, работая с такой пациенткой, может ей переоценить сложившееся положение и найти рациональный выход из него. Также психолог может выявить факторы, благоприятно влияющие на эмоциональный фон и акцентировать внимание на их важности. Наиболее часто такими позитивными факторами являются занятие любимым делом (хобби), пребывание на природе, прогулки, общение с друзьями, прослушивание музыки.

Еще одним фактором, часто ухудшающим течение заболевания, является гиподинамия. Препятствием к ее устранению чаще всего является недостаточная сила воли, а нередко неправильное понимание сути своего заболевания и боязнь любых физических нагрузок. В этом случае грамотные рекомендации врача или психолога также могут значительно повлиять на течение болезни. Оптимизация двигательного режима является одним из важнейших моментов в лечении пациенток с артериальной гипотонией. Необходимо определить, какие нагрузки должны быть устранены или ограничены, а какие, наоборот, усилены. Очень важно исключить или ограничить виды деятельности, связанные с длительным стоянием, напряжением шейного отдела позвоночника, подъемом тяжестей. Если же нет возможности изменить условия труда, то необходимо каждые 1–1,5 ч делать 5–10-минутные паузы для проведения упражнений, направленных на растяжение позвоночника, прежде всего, шейного отдела, с элементами релаксации. Основные принципы ЛФК при НЦД включают в себя постепенное повышение физической нагрузки; рациональное сочетание динамического и статического напряжения; включение методов релаксации. Начинать занятия следует с минимальных нагрузок, постепенно увеличивая объем и время тренировок. Оптимальным является проведение ежедневной гимнастики продолжительностью 15–20 минут в сочетании с занятиями в фитнес-центре, бассейне или на свежем воздухе 2–3 раза в неделю по 45–60 минут. Наиболее полезными являются занятия спокойными и нетравматичными видами спорта: бег трусцой, плавание, занятия йогой, велопогулки. При невозможности тренировок на свежем воздухе их альтернативой могут стать занятия на вело- или гребном тренажере. Важным мо-

ментом в подборе методов лечебной физкультуры является эмоциональная составляющая. Занятия должны доставлять только положительные эмоции, не вызывая неприятных ощущений и чрезмерной усталости. Дополнительным позитивным фактором могут стать занятия, проводимые под музыку, такие, как аэробика и аквааэробика.

Применение лекарственных растений играет существенную роль в лечении пациенток с артериальной гипотонией. Применяемые фитопрепараты можно разделить на седативные средства и стимулирующие [4]. Если снижение АД и ухудшение самочувствия у женщин провоцируются стрессовыми ситуациями, то назначаются фитопрепараты, обладающие седативным действием. К ним относятся корень валерианы лекарственной, мята перечная, пассифлора инкарнатная, пион уклоняющийся, пустырник пятилопастный, хмель обыкновенный. Все эти препараты оказывают достаточно выраженное успокаивающее действие, улучшают сон. Применяют их как в виде отваров (одна столовая ложка сухого препарата на 1 стакан воды), так и в виде настоек. В зависимости от симптоматики эти препараты могут применяться 2–3 раза в течение дня как седативное средство или только на ночь, как снотворное. Водные отвары назначаются по 1/3–1/2 стакана, настойки по 30–50 капель на прием.

Более эффективным, чем монотерапия, является применение сборов лекарственных растений. Приводим пример такого сбора, который обычно в аптеке носит название успокаивающий чай:

- мята перечная (листья) 30,0;
- пустырник пятилопастный (трава) 30,0;
- валериана лекарственная (корень) 20,0;
- хмель обыкновенный (шишки) 20,0.

Кроме настоек, седативные фитопрепараты выпускаются также в таблетках, сиропах, порошках, произведенных из сухих экстрактов лекарственных растений с добавлением витаминов и микроэлементов. К ним относятся экстракт валерианы, персен (валериана, Melissa, мята), новопассит (валериана, боярышник, хмель, Melissa, черная бузина), меглизал (экстракт из травы пустырника, травы Melissa, травы зверобоя, плодов шиповника; глицин, дрожжи пивные), пустырник форте (пустырник, магний, витамины группы В).

Помимо приема внутрь, лекарственные растения, обладающие седативным действием, можно использовать и в виде настоя для ванн. Кроме вышеперечисленных растений, для этой цели можно использовать календулу, зверобой, ромашку аптечную, листья ландыша, березы, черной смородины. Обычно 100 г смеси заливают 3 л кипятка, настаивают

вают 2 часа, процеживают и выливают настой в ванну при температуре 32–35°C. Длительность приема ванны 10–15 минут.

Вторая группа лекарственных растений, применяемых при НЦД – это препараты, обладающие стимулирующим, тонизирующим действием. К ним относятся аралия маньчжурская, женьшень обыкновенный, заманиха, лимонник китайский, родиола розовая, элеутерококк колючий. Назначают их в виде жидких экстрактов или настоек по 20–40 капель 2–3 раза в день, не позже 17 ч (чтобы не вызвать нарушений сна). Курс лечения составляет 3–4 недели. Также существуют комбинированные препараты, в состав которых входит женьшень (гербион женьшень, фарматон витал, геримакс энерджи, допельгерц виталотоник).

Комментарии

Методы физиотерапии у женщин с артериальной гипотонией могут быть разделены на психорелаксирующие и тонизирующие, в зависимости от преобладания невротической или астенической симптоматики. К психорелаксирующим методам относится селективная хромотерапия (избирательное воздействие видимого излучения различного диапазона), вибромассажная релаксация, электрофорез брома. К тонизирующим методам относится массаж, УФ-облучение, электрофорез кофеина, пантокрин, никотиновой кислоты, криотерапия.

Эффективным методом в лечении артериальной гипотонии является гидротерапия. В зависимости от преобладающей симптоматики (невротический или астенический синдром) назначают процедуры, обладающие соответственно седативным или стимулирующим воздействием. К процедурам, оказывающим успокаивающее действие, относятся разные ванны: травяные, кислородные, азотные, йодобромные с температурой воды 35–36°C. Они проводятся, как правило, через день, курсом 10–12 ванн. При астеническом синдроме и гипотонии показаны углекислые ванны более низкой (32–33°C) температуры, жемчужные, кислородные, белые скипидарные ванны. Также при астеническом синдроме широко применяют разнообразные души, оказывающие стимулирующее воздействие. К ним относятся циркулярный, подводный, дождевой, душ Шарко [5].

Благоприятное воздействие санаторно-курортного лечения складывается из нескольких факторов. Выбор санаториев, находящихся в живописных природных местах, оказывает положительное эмоциональное воздействие, а наличие оборудованных терренкуров для дозированной ходьбы на свежем воздухе является одним из важных компонентов лечения.

Существенным в санаторном лечении является воздействие климатических и бальнеологических факторов, к которым относятся морские купания, природные ванны (нарзанные, сероводородные, йодобромные, термальные), гелиопроцедуры в зависимости от напряжения солнечной радиации [6].

Хороший эффект дает санаторно-курортное лечение, которое проводится на курортах с применением минеральных вод (Кисловодск, Пятигорск, Трускавец, Друскининкай, Старая Русса), а также климатических в нежаркое время года. Больные могут направляться на курорты в любое время года, при этом предпочтительны те курорты, которые имеют мягкий климат без резких перепадов атмосферного давления. К ним относятся курорты Латвии (Рижское взморье), Литвы (Паланга), Эстонии (Тарту), Калининградской зоны, южный берег Крыма (Ялта), а также местные климатические курорты. Вопрос о необходимости и возможности проведения санаторно-курортного лечения решается индивидуально у каждой пациентки лечащим врачом, терапевтом и заведующим отделением.

Медикаментозная терапия направлена на нормализацию вегетативной дисфункции, уменьшение невротических проявлений. При выраженной зависимости уровня АД и субъективной симптоматики от стрессовых ситуаций, повышенного тревожного или депрессивного фона пациентки, необходима консультация психоневролога для подбора адекватной транквилизирующей или антидепрессивной терапии (стимулотон, тералиджен, афобазол). Хороший эффект в лечении оказывают препараты, обладающие антигипоксантичным и антиоксидантным действием, такие как мексидол и милдронат. Препараты назначаются курсами по 1–2 месяца, 2–3 раза в год.

При резком снижении АД, сопровождающемся выраженной клинической симптоматикой, возможно применение кофеина или агониста α_1 -адренорецепторов мидодрина (гутрон) – в таблетках или раствора для внутримышечного применения.

Особой формой артериальной гипотензии является ортостатическая гипотония. Снижение АД при этой патологии возникает в момент перехода пациента из горизонтального в вертикальное положение [7]. Данная гипотония может быть как симптоматической (при нейро- и миопатиях, поражении спинного мозга), так и идиопатической. В лечении ортостатической гипотензии важную роль играет информирование пациенток о том, что они должны медленно и постепенно переходить из горизонтального в вертикальное положение. Целесообразно рекомендовать сон с приподнятым головным концом кровати или с высокой подушкой. Эффективным может оказаться также но-

шение компрессионных чулок или бинтование нижних конечностей для уменьшения депонирования крови в венозном русле. Очень важно провести с такими пациентками курс занятий в кабинете лечебной физкультуры, поскольку существует разработанный специальный комплекс ЛФК. Рекомендуется постепенная тренировка изменения положения тела (лежа-сидя-стоя) с нарастающим ускорением, упражнения с постепенным наклоном головы, а также вибрационные упражнения. При симптоматической форме ОГ необходимо лечение у невролога.

Более редкой формой артериальной гипотонии является гипотония симптоматическая, возникающая, как правило, при надпочечниковой недостаточности. Лечение этой формы гипотонии заключается в пожизненном назначении заместительной терапии. С этой целью назначают препараты глюкокортикоидов (гидрокортизон — кортеф) и/или минералокортикоидов (флудрокортизон — кортинефф) в зависимости от формы надпочечниковой недостаточности [8]. При гипоальдостеронизме, в дополнение к этому, рекомендуют увеличить потребление поваренной соли под контролем электролитов крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Артериальная гипотензия — состояние, характеризующееся снижением АД ниже 100/60 мм рт. ст. Наиболее частой причиной артериальной гипотензии в молодом возрасте, особенно у женщин, является НЦД. Ведущими жалобами при этом заболевании являются повышенная утомляемость, сочетающаяся с эмоциональной лабильностью, снижение физической и умственной работоспособности, головная боль, головокружение, сердцебиение и другие проявления дисбаланса автономной вегетативной системы.

Основной задачей обследования при артериальной гипотензии, протекающей на фоне НЦД, является исключение органической патологии. При лечении женщин с артериальной гипотензией необходимо принять меры для устранения факторов, непосредственно вызывающих заболевание или ухудшающих его течение (хроническая инфекция, вредные привычки, недосыпание, физическое и эмоциональное переутомление). Немаловажное значение при ведении женщин с артериальной гипотензией играют немедикаментозные (фитотерапия, физиотерапия, санаторно-курортное лечение) методы и медикаментозная терапия, направленная на нормализацию вегетативной дисфункции.

Конфликт интересов: не заявляется.

ЛИТЕРАТУРА

1. Окорочков А.Н. Лечение болезней внутренних органов. Руководство. М.: Мед. литература, 2003, 490 с.
2. Baev V., Koryukina I., Kudryavtseva E. Self-Rating of Mental Status and Depression; Autonomic Nervous System Disbalance in Young Women with Low Blood Pressure World Journal of Medical Sciences. 2013; 8 (4): 382–6.
3. Долгова И., Стародубцев А. Клинико-нейропсихологическая характеристика пациентов с артериальной гипотензией. Врач. 2010; 9: 40–2.
4. Ушаков А.А. Практическая физиотерапия. М.: Медицинское информационное агентство, 2009. 608 с.
5. Пономаренко Г.Н. Частная физиотерапия. М.: Издательство Медицина, 2005. 744 с.
6. Ивлев С.М. Санаторная коррекция характеристик психоэмоционального статуса у больных с диагнозом соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы (в виде нейроциркуляторной астении) или неврастении. Вестник новых медицинских технологий. 2009; 2 (16): 61–2.
7. Ricci F., De Caterina R., Fedorowski A. Orthostatic hypotension: epidemiology, prognosis, and treatment. J Am Coll Cardiol. 2015; 66 (7): 846–60.
8. Кеннеди Л., Ансу А. Диагностика и лечение в эндокринологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 304 с.

REFERENCES

1. Okorokov A.N. Treatment of diseases of internals. Management. M.: Medical Literature, 2003. 490 p.
2. Baev V., Koryukina I., Kudryavtseva E. Self-Rating of Mental Status and Depression; Autonomic Nervous System Disbalance in Young Women with Low Blood Pressure World Journal of Medical Sciences. 2013; 8 (4): 382–6.
3. Dolgova I., Starodubtsev A. Kliniko-neyropsikhologicheskaya the characteristic of patients with arterial hypotension. Doctor. 2010; 9: 40–2.
4. Ushakov A.A. Practical physical therapy. M.: Medical news agency, 2009. 608 p.
5. Ponomarenko G. N. Private physical therapy. M.: Medicine publishing house, 200. 744 p.
6. Ivlev S.M. Sanatorium correction of characteristics of the psychoemotional status at patients with the diagnosis of somatoformny dysfunction of vegetative nervous system (in the form of a neurocirculator adynamy) or a neurasthenia. Messenger of new medical technologies. 2009; 2 (16): 61–2.
7. Ricci F., De Caterina R., Fedorowski A. Orthostatic hypotension: epidemiology, prognosis, and treatment. J Am Coll Cardiol. 2015; 66 (7): 846–60.
8. Kennedy L., Anse A. Diagnostics and treatment in endocrinology. M.: GEOTAR-media, 2010. 304 p.

Статья поступила 01.06.2015. Принята к печати 01.10.2015.

X Всероссийская конференция ПРОБЛЕМЫ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ 11–12 февраля 2016 года

Гостиница «Рэдиссон Славянская» (Москва, Площадь Европы, 2)

Организаторы конференции:

- Московское научное общество по проблемам женского здоровья
- Российское кардиологическое общество
- Российское научное медицинское общество терапевтов
- ГНИЦ профилактической медицины
- Общероссийская общественная организация содействия профилактике и лечению артериальной гипертензии «АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЛИГА»

Тематика конференции (темы для обсуждения):

- профилактика, диагностика, особенности течения и лекарственная терапия заболеваний сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, пищеварения, почек, эндокринных заболеваний;
- профилактика и лечение онкологических заболеваний;
- особенности ведения подростков, женщин в период беременности и перименопаузе;
- актуальные вопросы охраны репродуктивного здоровья женщин;
- новые лекарственные средства и технологии;
- возможности применения хирургических методов лечения;
- организационные вопросы.

Научная программа конференции включает пленарные доклады, научные и сателлитные симпозиумы, секционные заседания, лекции, круглые столы.

Регистрация

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета копию квитанции или платежного поручения (организационный взнос не включает стоимость опубликования тезисов): **до 30 декабря 2015 года** — 1 200 рублей, с **30 декабря** — 1 500 рублей. Опубликование тезисов (одна работа) — 400 рублей.

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты не принимаются!

Банковские реквизиты

Получатель платежа:
ООО «Медиком»
101000, г. Москва, пер. Архангельский, д. 9, стр. 1, офис б
ИНН/КПП 7701876688/770101001
ОКПО 66393432, ОГРН 1107746399593
к/с 30101810100000000716
р/с № 40702810900000073111
в ВТБ 24 (ЗАО)
БИК 044525716

Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например: взнос за публикацию тезисов Петрова И.И. в материалах конференции, оргвзнос за участие Иванова И.И. в конференции «Проблемы женского здоровья и пути их решения».

Тезисы

Оплаченные тезисы должны быть высланы не позднее 30 декабря 2015 г. по e-mail (с пометкой «Тезисы для конференции по ПЖЗ»).

E-mail: stv-medicoms@yandex.ru, inozemtseva65@mail.ru

Требования к оформлению тезисов

1. Текст должен быть напечатан в редакторе MS Word, шрифтом Times New Roman 12, через 1 интервал, объем — 1 страница (A4), поля сверху, снизу, справа и слева — 3 см.
2. Название печатается заглавными буквами без сокращений, с новой строки указываются фамилии авторов (инициалы ставятся после фамилии). С новой строки полное официальное название учреждения без сокращений и город.
3. В содержании тезисов должны быть отражены цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на литературные источники.
4. Файл должен иметь в названии фамилию первого автора и город, набранные без пробелов. Если от одного автора или группы авторов направляется более одной работы, то в конце названия файла ставится цифра 1, 2, 3 (например, Петров Москва, Петров Москва1).

Телефон оргкомитета: **8 (985) 763-0420, 8 (926) 711-1601**
E-mail: **inozemtseva65@mail.ru**

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Глубокоуважаемые коллеги!

В связи со все возрастающей необходимостью привести требования к рукописям, публикуемым в журнале, к международным стандартам («Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы: подготовка и редактирование медицинских публикаций» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication), изданным Международным Комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE) — <http://www.icmje.org>; Рекомендациям COPE, изданным Комитетом по издательской этике (COPE) — <http://www.publicationethics.org.uk>), редакционной коллегией журнала «Проблемы женского здоровья» внесены некоторые изменения в правила по оформлению рукописей.

Статьи, не оформленные в соответствии с данными правилами, не будут приниматься редакцией журнала к рассмотрению.

1. Статья печатается на компьютере через 2,0 интервала, шрифтом Times, кеглем 12, на листе формата А 4. Поля: верхнее и нижнее — 2,5 см, левое — 3,0 см, правое — 2,0 см. В редакцию направляются два экземпляра рукописи на бумажном носителе и дискета (файл статьи нужно отправить по электронной почте, уведомив редакцию об этом по телефону).

2. Статья должна иметь визу научного руководителя на первой странице и сопроводительное письмо на имя главного редактора журнала, содержащее информацию о том, что: 1) рукопись не находится на рассмотрении в другом издании; 2) не была ранее опубликована; 3) содержит полное раскрытие конфликта интересов; 4) все авторы ее читали и одобрили; 5) автор(ы) несут ответственность за достоверность представленных в рукописи материалов. Необходимо сообщить информацию о конфликте интересов/финансирования. Документ содержит раскрытие авторами возможных отношений с промышленными и финансовыми организациями, способных привести к конфликту интересов в связи с представленным в рукописи материалом. Желательно перечислить источники финансирования работы. Если конфликта интересов нет, то пишется: «Конфликт интересов не выявляется».

3. Статья должна быть собственноручно подписана всеми авторами. Следует указать фамилии, имена и отчества авторов статьи, их должности и места работы, а также точный почтовый адрес, телефон и адрес электронной почты автора, с которым редакция может вести переписку. Сведения должны быть представлены на русском и английском языках.

4. Если авторами статьи являются более 4 человек, обязательно следует указать вклад каждого автора в данную работу. Если авторство приписывается группе авторов, все члены группы должны отвечать всем критериям и требованиям для авторов, т. е. участвующие в работе могут быть следующие: 1) разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных; 2) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания; 3) окончательное утверждение для публикации рукописи.

5. Объем статей: не более 10 страниц — для оригинальной, 15 — для лекции и обзора литературы, 6 страниц — для клинического наблюдения.

6. Структура оригинальной статьи: название, фамилии и инициалы авторов, полное название учреждений, город, страна, введение, цель, пациенты (материалы) и методы, результаты исследования, их обсуждение, выводы (предпочтительно) или заключения. Проведение и описание всех клинических исследований должно быть в полном соответствии со стандартами CONSORT — <http://www.consort-statement.org>. Следует обращать особое внимание на описание дизайна исследования, места и сроков проведения исследования, характеристики включенных пациентов (критерии включения и не включения), методов исследования с указанием использованной аппаратуры, методов статистической обработки полученных результатов.

7. В статье должна быть приведена Информация и соблюдение этических норм при проведении исследования. Исследования должны проводиться в соответствии с принципами Закона «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61 (если эти исследования проводились полностью или частично на территории Российской Федерации) и/или принципами «Надлежащей клинической практики» (Good Clinical Practice). Участники исследования должны быть ознакомлены с целями и основными положениями исследования, после чего должны подписать письменное оформленное согласие на участие. Авторы должны предоставить детали вышеуказанной процедуры при описании протокола исследования в разделе «Материал и методы» и указать, что Этический комитет одобрил протокол исследования. Если процедура исследования включает рентгенологические опыты, то желательно привести их описание и дозы экспозиции в разделе «Материал и методы».

8. Отдельно прилагается краткое (не более 250 слов) структурированное резюме, которое должно содержать следующие разделы — цель, материал и методы, результаты и заключение. В конце резюме должны быть представлены ключевые слова.

9. Иллюстрационный материал может прилагаться в виде фотографий, рисунков, рентгенограмм, графиков, таблиц в редакторах Word, Excel, PowerPoint, а также записанные в программе Adobe Photoshop (расширение файла .tif и с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм)), либо на бумаге с максимально четким изображением. Ссылка в тексте статьи на все рисунки и таблицы обязательна. Каждая таблица и рисунок печатается с номером и названием. В таблицах должны быть четко указаны размерность показателей и форма представления данных (например, $M \pm m$; $M \pm SD$; M ; M ; M ; перцентили и т. д.). в рисунках четко должны быть обозначены оси. Название таблиц должно располагаться над ними, рисунков — под ними.

10. При описании лекарственных препаратов должны быть указаны активная субстанция, коммерческое название, фирма-производитель; необходимо, чтобы все названия и дозировки были тщательно выверены.

11. К статье прилагается список литературы в порядке цитирования автором (не по алфавиту), напечатанный на отдельном листе через 2,0 интервала. В списке литературы указываются при цитировании книги — фамилии и инициалы авторов, полное название книги, фамилия и инициалы редактора(ов), место, издательство, год издания, общее количество страниц или ссылка на конкретные страницы; при цитировании статей из сборников

указывают выходные данные: фамилия и инициалы авторов, название статьи, название сборника, место издания, год издания, страницы (от и до). При цитировании статьи в журнале — фамилии и инициалы авторов (если авторов более четырех, то указывают первых трех авторов и ставят «и др.» в русских статьях или «et al.» — в английских), полное название статьи, название журнала, год, том, номер, страницы (первая и последняя). В статье допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ, но не на сами диссертации. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются. В оригинальных статьях желательно цитировать не более 20 источников, в обзорах литературы — не более 50. Предпочтительно цитирование литературы не более 10-летней давности за исключением работ, содержащих фундаментальные данные. Библиографические ссылки должны быть пронумерованы, в тексте статьи порядковые номера даются в квадратных скобках — [1] или [1, 2] или [11, 14–16] в строгом соответствии со списком литературы.

12. Список литературы должен соответствовать формату, рекомендуемому Американской Национальной Организацией по Информационным стандартам (National Information Standards Organisation — NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) для баз данных (Library's MEDLINE/PubMed database) NLM: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>. Названия периодических изданий могут быть написаны в сокращенной форме и соответствовать принятому в журналах или списку аббревиатур Index Medicus.

13. Все русскоязычные источники литературы должны быть представлены в транслитерированном варианте, что необходимо для повышения цитирования. Транслитерацию следует проводить с использованием официальных кодеров в следующем порядке: авторы и название журнала транслитерируются при помощи кодеров, а название статьи — смысловая транслитерация (перевод). За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут автор(ы). Для удобства транслитерации возможно использование онлайн-сервисов: <http://www.translit.ru>.

Примеры оформления ссылок:

Статьи в журналах

Pearlstein T., Howard M., Salisbury A. et al. Postpartum depression. Am J Obstet Gynecol. 2009; 200(4): 357–64.

Русскоязычные источники с транслитерацией:

Evsyeva M.E., Eryomin V.A., Yashchenko T.V. and other. Connective tissue status and breast cancer: morphological and immunohistochemical aspects. Women's health problems. 2013; 8(1): 33–9. (Russian). Евсеева М.Е., Еремьин В.А., Ященко Т.В. и др. Соединительнотканый статус и рак молочной железы: морфологические и иммуногистохимические аспекты. Проблемы женского здоровья 2013; 8(1): 33–9.

Цитирование книги:

Winn H.N., Dllserger K.S. Cardiovascular disease in women. INFORMA, London. 2006; 178 p.

Kuimov A.D. Myocardial infarction in women. M.: INFRA-M, 2013, 126 p. Russia. Куимов А.Д. Инфаркт миокарда у женщин. М.: ИНФРА-М, 2013, 126 с.

Цитирование главы в книге:

Dohrmann M.L., Shah H. Pathophysiology of aging/In: Cardiovascular disease in women. Ed. Winn H.N., Dllserger K.S. INFORMA, London. 2006; 5–8.

Diagnosics and treatment of chronic heart failure. In: National clinical guidelines 4th ed. Moscow: Silicea-Polygraf; 2011. P. 203–93. Russian (Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. В кн: Национальные клинические рекомендации. 4-е издание. М.: Силицеа-Полиграф, 2011. С. 203–96).

Цитирование Web-ссылки:

Panteghini M. Recommendations on use of biochemical markers in acute coronary syndrome: IFCC proposals. eJIFCC 14. <http://www.ifcc.org/ejifcc/vol14no2/1402062003014n.htm> (28 May 2004)

14. Если рукопись соответствует всем требованиям, то ей присваивается индивидуальный регистрационный номер, который используется в дальнейшей работе. Автору высылается уведомительное письмо о получении рукописи и ее регистрационный номер. Рукопись обязательно проходит первичный отбор: редакция вправе отказать в публикации или прислать свои замечания к статье, которые должны быть исправлены автором(ами) перед рецензированием. Рецензирование рукописей редакция проводит «слепо» методом, как для автора, так и для рецензента. Статьи для рецензирования направляются по профилю научного исследования одному из постоянных рецензентов журнала или независимому эксперту. Результаты рецензирования сообщают автору в электронном виде по почте. Решение о публикации рукописи принимается исключительно на основе ее значимости, оригинальности, ясности изложения и соответствия темы исследования направлению журнала.

15. Редакция оставляет за собой право сокращения и исправления публикуемых материалов и адаптации их по рубрикам журнала.

16. Публикация статей в журнале для авторов бесплатна

17. Статьи следует направлять по адресу:

127473 Москва, а/я 82,

Редакция журнала «Проблемы женского здоровья»

Email: redaktorjz@yandex.ru

Телефон: 8 (903) 101-2751