ПРОБЛЕМЫ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научное общество по проблемам женского здоровья

Российское кардиологическое общество

Журнал **«Проблемы женского здоровья»** зарегистрирован в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия

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

Журнал является рецензируемым изданием

Перепечатка статей возможна только с письменного разрешения издательства

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов

Периодичность издания
4 раза в год

Установочный тираж
10 000 экз.

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 научного цитирования, Импакт-фактор (РИНЦ 2013) 0,192

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

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

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

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
Е.И. Асташкин, д.м.н., проф.
В.В. Бадокин , 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.
llyes 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. Shlyahto (St.-Petersburg)
A.I. Chesnikova (Rostov-na-Donu)

Research Editor
I.V. Kiseleva, PhD

Managing Editor
T.V. Solov'eva

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Ю.А. Данилогорская, Е.А. Железных , Е.В. Привалова, Ю.Н. Беленков, А.А. Щендрыгина, Н.А. Павлов
Поражение органов-мишеней у пациентов с гипертонической болезнью, возможности коррекции..... 5

Е.Ю. Майчук, И.В. Воеводина, А.В. Передерко, И.А. Макарова
Оценка факторов, влияющих на сосудистую ригидность, у пациентов с артериальной гипертензией и повышенным показателем скорости пульсовой волны в процессе шестимесячной антигипертензивной терапии..... 13

Е.А. Улубиева, А.Г. Автандилов, А.А. Пухаева, И.А. Либов
Курение и менопауза. Структурно-функциональные изменения артерий у женщин..... 22

И.И. Жидкова, А.В. Понасенко, М.В. Хуторная, А.Г. Кутихин, О.Л. Барбараш
Ассоциации вариабельного сайта (rs5743611) гена *TLR1* с тяжестью атеросклеротического поражения коронарных артерий у женщин с ишемической болезнью сердца..... 28

ЛЕКЦИЯ

С.П. Синчихин, Л.В. Степанян, Л.Ш. Рамазанова, О.Б. Мамиев, О.А. Напылова
Беременность и роды у женщин с патологией органов зрения..... 36

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

О.В. Магкаева, Е.А. Улубиева, А.Г. Автандилов
Влияние половых гормонов на изменение эластичности сосудистой стенки у женщин разного возраста..... 46

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Ведение пациентов с артериальной гипертонией. Методические рекомендации Министерства здравоохранения Московской области для врачей амбулаторной практики. № 1. 2015..... 54

ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов..... 68

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

Yu.A. Danilogorskaya, E.A. Zheleznyh, E.V. Privalova, J.N. Belenkov, A.A. Schendrygina, N.A. Pavlov
End organs damage in patients with essential hypertension, possibilities of treatment 5

E.Y. Maichuk, I.V. Voevodina, A.V. Perederko, I.A. Makarova
Assessment of factors affecting on the vascular stiffness in the patients with arterial hypertension and on the high velocity index of pulse wave during six months of antihypertensive therapy 13

E.A. Ulubieva, A.G. Avtandilov, A.A. Puhaeva, I.A. Libov
Smoking and menopause. Structural-functional changes of the arteries in women 22

I.I. Zhidkova, A.V. Ponasenko, M.V. Khutornaya, A.G. Kutikhin, O.L. Barbarash
rs5743611 polymorphism within the TLR1 gene is associated with severe coronary atherosclerosis in female patients with coronary artery disease 28

LECTURE

S.P. Sinchihin, L.V. Stepanyan, L.Sh. Ramazanova, O.B. Mamiev, O.A. Napylova
Pregnancy and childbirth in women with pathology of organs of vision 36

REVIEWS

O.V. Magkaeva, E.A. Ulubieva, A.G. Avtandilov
Effect of sex hormones on the elasticity of the vascular wall in women of all ages 46

GUIDELINES

Curation of patients with hypertension. Methodical recommendations of the Ministry of Health of the Moscow region for ambulatory medical practices. Number 1. 2015 54

INFORMATION

Rules for the authors 64

ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ

Ю.А. Данилогорская[1], Е.А. Железных[1] , Е.В. Привалова[1], Ю.Н. Беленков[1], А.А. Щендрыгина[1], Н.А. Павлов[2]

[1] ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

[2] ФГБНУ Научный центр неврологии, Москва

Современная терапия гипертонической болезни (ГБ), помимо нормализации артериального давления, должна быть направлена на защиту наиболее подверженных риску органов-мишеней, таких как сердце и головной мозг. Одними из основных патогенетических звеньев в этой цепочке является дисфункция эндотелия и ремоделирование сосудистой стенки. Нарушение функции эндотелия мелких сосудов головного мозга ведет к хронической ишемии, клинически проявляющейся снижением когнитивных функций. ***Цель.*** *Изучить влияние терапии комбинацией периндоприл 10 мг + индапамид 2,5 мг на структурно-функциональные параметры сердца и сосудов, а также когнитивные функции.* ***Пациенты и методы.*** *В исследование включены 30 больных гипертонической болезнью (ГБ) II–III степени, средний возраст составил 60,1 ± 10,2 года, длительность ГБ – 14,7 (3; 32) года. Для оценки функции эндотелия сосудов и структурно-функционального состояния капиллярной сети кожи пальца использовали фотоплетизмографию и видеокапилляроскопию соответственно. Оценка когнитивной сферы проводилась с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MOCA).* ***Результаты.*** *Отмечено улучшение функции эндотелия сосудов среднего калибра и микроциркуляторного русла – МЦР (увеличение индекса окклюзии на уровне МЦР с 1,4 до 1,8, $p < 0,00005$; увеличение плотности капиллярной сети кожи в покое с 45 до 52 кап/мм^2; $p < 0,00007$) и когнитивных функций (увеличение результатов по шкале MOCA с 23 до 27 баллов; $p < 0,0001$).* ***Заключение.*** *Применение комбинации периндоприл 10 мг + индапамид 2,5 мг характеризуется хорошей переносимостью и высокой эффективностью лечения и защиты органов-мишеней при ГБ.*

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, дисфункция эндотелия, ремоделирование сосудистой стенки, когнитивные нарушения, антигипертензивная терапия.

End organs damage in patients with essential hypertension, possibilities of treatment

Yu.A. Danilogorskaya[1], E.A. Zheleznyh[1], E.V. Privalova[1], J.N. Belenkov[1], A.A. Schendrygina[1], N.A. Pavlov[2]

[1] Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

[2] Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Aim. *To study effect of therapy with combination preparation N fixed combination of angiotensin-converting enzyme infibitor and diuretic on structurak-functional parameters of the heart and vessels and cognitive function.* ***Patients and methods.*** *We included into this study 30 patients (20 women) with mean age 60.06 ± 10.19 years, duration of hypertensive disease 14.7 (3; 32) years, body mass index 31.19 ± 3.93 kg/m^2, and without history of cerebrovascular diseases. Methods of investigation included clinical examination, measurement of parameters of hemodynamics, electro- and echocardiography. Vascular endothelial function and structural – functional state of finger skin capillary network was studied by photopletismography and video capillaroscopy, respectively. The state of cognitive sphere was evaluated with the help of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test.* ***Results.*** *We noted improvement of endothelial function of middle caliber arteries and microcirculatory vascular bed (MCVB) (increase of occlusion index at the level of MCVB from 1.4 to 1.8, $p<0.00005$; increase of density of skin capillary network at rest from 45 to 52 kap/мм^2, $p < 0.00007$); improvement of cognitive function according to changes of MoCA test results (from 23 to 27, $p < 0,0001$). There were no changes of lipid and carbohydrate metabolism, and electrolyte balance.* ***Conclusion.*** *Combined use of perindopril + indopamide is characterized by good tolerability and high results.*

Key words: hypertensive disease, endothelial dysfunction, vascular wall remodeling, cognitive disorders, antihypertensive therapy.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Данилогорская Юлия Александровна, *к.м.н., ст.н.с. научно-исследовательского отдела метаболического синдрома НИЦ ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова*
Адрес: *119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2*

Железных Елена Анатольевна, *к.м.н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела метаболического синдрома НИЦ ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, кафедра госпитальной терапии №1 лечебного факультета*
Адрес: *119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2*

Важным критерием успешного лечения гипертонической болезни (ГБ) является снижение риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Должны быть устранены любые модифицируемые факторы риска. Известно, что приверженность проводимому лечению зависит от качества жизни пациента, получающего ту или иную терапию.

Частота развития сердечно-сосудистых осложнений в группе пациентов высокого риска составляет 20–30% в течение последующих 10 лет. Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) и его дисфункция относятся к независимым факторам риска внезапной смерти, инфаркта миокарда. Среди первичных изменений, влияющих на формирование и прогрессирование ГБ, следует отметить развитие дисфункции эндотелия (ДЭ) и ремоделирование сосудистой стенки. Именно ДЭ является недостающим звеном, связывающим воедино все факторы сердечно-сосудистого риска, образуя порочный круг [1, 2].

В патогенез развития ССЗ вовлечено ремоделирование как крупных сосудов, так и сосудов микроциркуляторного русла (МЦР), способствующее поражению органов-мишеней и выступающее независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений у больных ГБ. Хроническая эндотелиальная дисфункция играет основную роль в поражении мелких сосудов, которое ведет к ишемии головного мозга, проявляющейся очаговыми подкорковыми изменениями [3]. В исследовании Coscoli et al. выявлена взаимосвязь когнитивных расстройств и эндотелиальной дисфункции у больных ГБ с подкорковыми ишемическими изменениями, найденными при МРТ без симптомов цереброваскулярных заболеваний [4].

ГБ – основной фактор риска развития и прогрессирования сосудистой деменции и независимый фактор риска когнитивной дисфункции во всех возрастных группах [5]. За 5-летний период наблюдения у 70% пациентов с ГБ умеренные когнитивные нарушения трансформируются в деменцию.

Это связано с тенденцией к старению населения, поскольку именно у лиц пожилого и старческого возраста когнитивные нарушения, обусловленные ГБ, встречаются наиболее часто [6].

Адекватная антигипертензивная терапия позволяет достоверно снизить риск развития инсульта и инфаркта миокарда за счет улучшения структурно-функционального состояния сосудов органов-мишеней.

Самая большая доказательная база накоплена для ИАПФ и, прежде всего, для периндоприла. В ряде международных крупномасштабных многоцентровых клинических исследований: PROGRESS, EUROPA, PREAMI, ASCOT, ADVANCE, PEP-CHF – продемонстрировано благоприятное влияние данного препарата на прогноз сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Кроме того, результаты исследования EUROPA показали положительное воздействие периндоприла на эндотелий-зависимую дилатацию периферических артерий.

Мета-анализ данных по 3845 пожилым пациентам, участвовавшим в исследовании HYVET, выявил при активном лечении индапамидом ретард в дозе 1,5 мг в сочетании с периндоприлом снижение относительного риска смертности от инсульта на 39% (p = 0,046), фатального и нефатального инсульта – на 30% (p = 0,55), сердечной недостаточности – на 64% (p < 0,001), серьезных сердечно-сосудистых осложнений – на 34% (p < 0,001); развитие деменции предотвращалось.

В проведенном рандомизированном исследовании по снижению АД и интенсивному контролю гликемии у 11 140 пациентов с СД II типа (ADVANCE) в течение 4,3 лет показано достоверное снижение сердечно-сосудистой смертности, а также церебро-васкулярных и коронарных ослож-

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Привалова Елена Витальевна, *д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова*
Адрес: *119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2*

Беленков Юрий Никитич, *д.м.н., профессор заведующий кафедрой госпитальной терапии №1 лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова*
Адрес: *119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2*

Щендрыгина Анастасия Александровна, *к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова*
Адрес: *119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2*

Павлов Николай Александрович, *лаборант-исследователь ФГБНУ Научный центр неврологии*
Адрес: *125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80*

нений на фоне терапии комбинацией периндоприла и индапамида (Нолипрел) [7]. После завершения рандомизированной части было проведено дополнительное обсервационное исследование ADVANCE-ON – наблюдательная программа за пациентами, входившими в группу активной терапии и получающими в дальнейшем антигипертензивную терапию по решению лечащего врача. Как было показано, основные эффекты в отношении снижения общей и сердечно-сосудистой смертности достигались в ходе рандомизированной части исследования, но затем в течение 6 лет сохранялись отдаленные преимущества в отношении общей смертности (p = 0,03), сердечно-сосудистой смертности (p = 0,04), основных СС событий (p = 0,06) [8].

Очевидно, что фармакотерапия ГБ должна включать лекарственные препараты, снижающие риск развития сердечно-сосудистых осложнений в течение длительного периода, положительно влияя на эндотелиальные нарушения и опосредованно улучшая когнитивные функции. Данные усилия будут способствовать профилактике старческой деменции, тем самым обеспечивая высокое качество жизни.

Целью исследования стало изучение влияния Нолипрела А Би-форте на морфофункциональные параметры миокарда, сосудов мелкого и среднего калибра и когнитивную функцию у больных с ГБ, с/без СД II типа без цереброваскулярных заболеваний в анамнезе.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе отделения кардиологии №1 УКБ №1 ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России в период с 2014 по 2015 гг. Протокол исследования был одобрен межвузовским комитетом по этике при Ассоциации медицинских и фармацевтических ВУЗов.

Дизайн исследования. В открытом, неконтролируемом исследовании изучалось влияние антигипертензивной терапии, включающей периндоприл 10 мг + индапамид 2,5 мг (Нолипрел А Би-форте, фирма «Сервье», Франция), на структурно-функциональные параметры сердца, сосудов мелкого и среднего калибра и когнитивную функцию в течение 12 месяцев.

Критерии включения. Были включены пациенты с ГБ с/без сахарным диабетом II типа без цереброваскулярных заболеваний в анамнезе и подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Основным критерием включения в исследование была неэффективная предшествующая антигипертензивная терапия в течение месяца до начала исследования.

Критерии невключения. Не включались в исследование пациенты с симптоматической АГ, наличием противопоказаний или отмеченной ранее непереносимостью ингибиторов АПФ, инсультами или транзиторными ишемическими атаками в анамнезе любых сроков давности, а также другими клинически значимыми неврологическими заболеваниями, ишемической болезнью сердца II–III ФК, хронической сердечной недостаточностью II–IV ФК по NYHA (Нью-Йоркская классификация), СД II типа в стадии декомпенсации, выраженными нарушениями функции печени и почек, беременности, онкологических заболеваний, психических расстройств.

Пациенты. Обследовано 30 пациентов с ГБ II–III степени (20 женщин и 10 мужчин) в возрасте от 40 до 70 лет (средний возраст 60,06 ± 10,19 лет), длительность гипертонической болезни составила в среднем 14,7 года. Среди пациентов 2/3 имели неблагоприятную наследственность по гипертонической болезни, у 30% больных выявлено нарушение толерантности к глюкозе, у 2 пациентов – СД II типа. Характеристика больных, включенных в исследование, приведена в *табл. 1.*

Пациенты имели избыточную массу тела (средний ИМТ – 31,19 ± 3,93 кг/м^2), увеличенную окружность талии (90,5 ± 10,82 см). Средний уровень ОХС составил 4,6 ± 0,77 ммоль/л, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – 3,6 ± 0,78 ммоль/л, глюкозы – 5,35 ± 0,77 ммоль/л. Среднее систолическое АД (САД) составило в начале исследования 162,07 ± 12,02 мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) – 92,6 ± 7,86 мм рт. ст. Из числа включенных 3 пациента вышли из исследования через 3 месяца из-за недостаточного антигипертензивного эффекта, одному пациенту препараты были отменены из-за побочных эффектов.

У больных ГБ ГЛЖ была обусловлена прежде всего увеличением толщины межжелудочковой перегородки 1,08 ± 0,19 см и задней стенки левого желудочка – 1,12 ± 0,17 см. ФВ составила 64,93 ± 5,19%.

Методы исследований. Всем пациентам с ГБ после проведения клинического обследования в условиях кардиологического отделения, включающего исследование гемодинамических параметров (САД, ДАД, ЧСС), биоэлектрической активности сердца (по данным ЭКГ), морфофункциональных

Таблица 1

Характеристика больных ГБ

Показатель	Больных ГБ (n = 30)
Средний возраст, годы	60,06 ± 10,19
Пол: М/Ж, n (%)	10 (71)/20 (29)
Рост, см	167,13 ± 7,09
Вес, кг	86,33 ± 10,94
Средняя длительность ГБ, годы	14,7 (3; 32)
ИМТ, кг/м^2	31,19 ± 3,93
Объем талии, см	90,5 ± 10,82
Курильщики, n (%)	7 (23)

параметров сердца (ЭхоКГ), биохимических показателей крови, проводилась **оценка эндотелиальной функции** методом фотоплетизмографии (ФПГ) (аппарат Ангиоскан-01, Ангиоскан, Россия) на фоне пробы с реактивной гиперемией (РГ) (нагнетание воздуха в манжету до 220 мм рт. ст. на 5 мин). При этом пороговым значением, разделяющим нормальную функцию от состояния дисфункции, является время отставания пульсовой волны, равное 10 мс и более. По приросту амплитуды пульсовой волны рассчитывался индекс окклюзии (ИО), характеризующий функцию эндотелия (в норме ИО выше 1,8), также высчитывался индекс отражения, показывающий ремоделирование артериол.

Индекс окклюзии по амплитуде (ИО) характеризует функцию эндотелия сосудов микроциркуляторного русла – мелких резистивных артерий и артериол. ИО определяется как отношение амплитуды пульсовой волны после пробы с реактивной гиперемией ($А_{рг}$) к исходной амплитуде в состоянии покоя ($А_{пок}$): ИО = $А_{рг}/А_{пок}$. При сохраненной функции эндотелия ИО должна быть больше 1.8, что означает практическу двукратный прирост амплитуды сигнала.

Индекс отражения (reflection index, RI) - параметр, на основании которого определяют структурное состояние мелких резистивных артерий. RI определяется по формуле: RI = b/a, где b – амплитуда ранней систолической волны, a – амплитуда поздней систолической волны, выражается в процентах. В норме ИО не превышает 30%.

С помощью компьютерной видеокапилляроскопии кожи пальца (КК) изучали структурно-функциональное состояние капиллярной сети кожи пальца на аппарате «Капилляроскан-1» ТУ 9442-001-82402834-2008 («Новые энергетические технологии», Россия). Определяли следующие параметры структурного состояния капиллярной сети: плотность капиллярной сети в покое (ПКСп, кап/мм^2), ПКС после пробы с венозной окклюзией (ПКСво) (в манжету тонометра, надетого на среднюю часть плеча, нагнетается воздух до 200 мм рт. ст. по истечении 2 минут, не спускаяя воздух из манжеты, измеряется ПКС), параметры функции капиллярной сети – ПКС после пробы с РГ (ПКСрг).

После комплексного обследования назначали лечение комбинированным препаратом Нолипрел А Би-форте, включающим ингибитор АПФ периндоприл в фиксированной дозе 10 мг и индапамид 2,5 мг в сутки.

Оценка состояния больных включала 5 обязательных визитов к врачу с контролем динамики клинических проявлений заболевания, гемодинамических параметров. Определение биоэлектрической активности сердца и оценку эндотелиальной функции проводили в начале и через 12 месяцев лечения Нолипрелом А Би-форте. Также у всех больных оценивали когнитивную сферу с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных нарушений (МОСА) в начале и через 12 месяцев лечения. Для оценки переносимости и безопасности лечения Нолипрелом А Би-форте проводили опрос и осмотр больных при каждом контрольном визите. Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводили в начале и через 12 месяцев лечения. Исследовались структурные и функциональные параметры сердечной мышцы, такие, как толщина МЖП, ЗСЛЖ, систолическая функция ЛЖ. Со всеми пациентами проведена беседа о правильном питании и физических нагрузках.

Статистическая обработка. Статистическую обработку проводили с использованием программного пакета Statistica for Windows, Release 7.0. Количественные данные представлены в виде медиа-

ны и интерквартильного размаха. Качественные данные представлялись в виде абсолютных (*n*) и относительных значений (%). Достоверность различий количественных показателей определялась при помощи критерия Вилкоксона (сравнение двух связанных групп).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При оценке структурных изменений микроциркуляторного русла выявлено снижение плотности капиллярной сети после пробы с венозной окклюзией – 55 кап/мм^2, что говорит о сниженном резерве капилляров у пациентов с ГБ.

Индекс окклюзии (ИО) был снижен до 1,4, что свидетельствует о наличии у больных ГБ дисфункции эндотелия на уровне мелких резистивных артерий. Кроме того, уменьшение величины сдвига фаз между каналами у больных ГБ указывает на нарушение функции эндотелия в крупных мышечных артериях.

ГБ и сопутствующие метаболические нарушения ассоциированы со снижением когнитивных функций, как было показано в когортном исследовании в Швеции [9]. Степень когнитивного дефицита при ГБ ассоциирована с характеристиками сосудистой стенки артерий, кровоснабжающих головной мозг. У больных ГБ II–III степени, не имеющих цереброваскулярных заболеваний в анамнезе, были выявлены признаки нарушений когнитивных функций по данным шкалы оценки когнитивных нарушений MOCA – в среднем 23 балла при норме от 26 баллов и выше (*табл. 2*).

Терапия Нолипрелом А Би-форте приводила к однонаправленному снижению САД и ДАД. Через 12 месяцев лечения больных ГБ САД и ДАД уменьшились на 20,7% ($p < 0,001$) и 12,5% ($p < 0,001$) соответственно. Отмечено снижение массы тела на 2,1% ($p > 0,05$), окружности талии – на 1,4% ($p > 0,05$).

Динамика систолической функции имела тенденцию к увеличению, однако данные изменения были недостоверны. Выявлено положительное влияние Нолипрела А Би-форте на гипертрофию миокарда ЛЖ: наибольшее уменьшение МЖП – на 8,3% ($p < 0,05$), незначительно меньше ЗСЛЖ – на 8,9% ($p < 0,05$) (*табл. 3*).

Отмечена хорошая переносимость Нолипрела А Би-форте: из побочных эффектов, потребовавших отмены препарата, необходимо отметить сухой кашель у 1 больного.

По данным ЭКГ, Нолипрел А Би-форте при долгосрочной терапии не оказывал отрицательного влияния на сердечный ритм или внутрижелудочковую проводимость и не вызывал наджелудочковую/желудочковую экстрасистолию.

Таким образом, Нолипрел А Би-форте оказывает положительное влияние на ремоделированный левый желудочек у больных ГБ, уменьшая ГЛЖ, как на один из самостоятельных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Нолипрел А Би-форте не влиял на липидный и углеводный обмен и не оказывал влияния на электролитный баланс (*табл. 4*)

Таблица 2

Динамика морфофункциональных параметров сердца в исследуемой группе за 12 месяцев

Показатель	До лечения	Через 12 месяцев лечения
ЗС, см	1,12 ± 0,17	1,02 ± 0,12
МЖП, см	1,08 ± 0,19	0,99 ± 0,17
КДО, мл	92,27 ± 20,0	91,13 ± 18,62
КСО, мл	32,6 ± 6,8	30,73 ± 6,61
ФВ, %	64,93 ± 5,19	66,37 ± 4,88

Таблица 3

Динамика биохимических показателей крови в исследуемой группе за 12 месяцев

Показатель	До лечения	Через 12 месяцев лечения
ЛПВП 1, ммоль/л	1,39 ± 0,38	1,59 ± 0,39
ЛПНП, ммоль/л	3,6 ± 0,78	3,3 ± 0,56
ТГ, ммоль/л	2,47 ± 1,58	2,05 ± 1,05
Общ. холестерин (ОХС), ммоль/л	4,6 ± 0,77	4,48 ± 0,72
Глюкоза, ммоль/л	5,35 ± 0,77	5,1 ± 0,63

Таблица 4

Структурно-функциональные изменения артериального русла и динамика когнитивной функции

Параметр	До лечения	Через 12 мес.	*p*
Структурные изменения (ремоделирование) сосудистой стенки (Me, IQR)			
Крупные сосуды			
Индекс жесткости, SI м/с (N<8м/с)	7,6 (7,3;7,8)	7,5 (7,1;7,9)	*P* > 0,05
Сосуды микроциркуляторного русла			
Индекс отражения, RI% (N < 30%)	38,8 (32;43)	37 (32;42)	*P* > 0,05
На уровне капилляров			
Плотность капиллярной сети кожи в покое, **ПКСп кап/мм²** (N > 45 кап/мм²)	**44,8 (41;47)**	**52 (46;59)**	***P* < 0,00007**
ПКС после пробы с венозной окклюзией, **ПКСво кап/мм²** (N > 56кап/мм²)	**55 (48;61)**	**61 (55;67)**	***P* < 0,006**
Функциональные изменения сосудистой стенки			
Крупные сосуды			
Сдвиг фаз, СФ мс (N> 10мс)	**5,0 (3,0;7,1)**	**10,8 (8,9;13,2)**	***P* < 0,00001**
Сосуды микроциркуляторного русла			
Индекс окклюзии, ИО (N >1,8)	**1,4 (1,1;1,6)**	**1,8 (1,7;1,9)**	***P* < 0,00005**
На уровне капилляров			
ПКС после пробы реактивной гиперемией, **ПКСрг кап/мм²** (N >56 кап/мм²)	51 (44;57)	56 (52;62)	*P* > 0,05
Когнитивная функция (шкала МОСА)			
Когнитивная функция, баллы (N> 26 баллов)	**23 (22;25)**	**27 (25;28)**	***P* < 0,0001**

У больных ГБ до начала лечения присутствовали структурные и функциональные изменения на уровне как крупных сосудов, так и капилляров. Проведенное исследование позволило выявить положительное влияние Нолипрела А Би-форте на функцию эндотелия сосудов микроциркуляторного русла, которая имеет большую прогностическую значимость в развитии неблагоприятных исходов ССЗ: отмечен прирост ИО с 1,4 до 1,8 ($p < 0,00005$), а также на уровне крупных сосудов – сдвиг фаз увеличился с 5,0 до 10,8 ($p < 0,00001$), что свидетельствует о повышении эластичности сосудистой стенки, улучшении эндотелийзависимой вазодилатации.

Выявлено однонаправленное положительное влияние Нолипрела А Би-форте на параметры, характеризующие ремоделирование сосудистого русла на уровне капилляров, – так, плотность капиллярной сети кожи в покое (ПКСп кап/мм²) увеличилась с 44,8 кап/мм² до 52 кап/мм² ($P < 0,00007$), а ПКС после пробы с венозной окклюзией – с 55 кап/мм² до 61 кап/мм² ($P < 0,006$).

На фоне терапии Нолипрелом А Би-форте происходит достоверное улучшение показателей когнитивной сферы, оцененного с помощью шкалы МОСА с 23 до 27 баллов ($p < 0,0001$), в среднем по группе пациентов.

Кроме того, комбинация периндоприла с индапамидом в составе Нолипрела А Би-форте характеризуется хорошей переносимостью и высокой безопасностью. Лишь один пациент выбыл из исследования в связи с появившимся сухим кашлем.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных данных позволяет заключить, что еще на ранних этапах течения ГБ у пациентов выявляются сниженные резервы капиллярной сети, нарушение функции эндотелия на уровне как крупных сосудов, так и микроциркуляторного русла, развиваются когнитивные расстройства, подтверждающиеся методами психофизиологического тестирования.

Эндотелиальная дисфункция носит системный характер, и восстановление капиллярной сети на периферии в покое косвенно может свидетельствовать о положительных структурных изменениях в органах-мишенях, прежде всего в сердце и мозге.

Терапия Нолипрелом А Би-форте (периндоприл 10 мг и индапамид 2,5 мг) у пациентов с ГБ обеспечивает положительное влияние на функцию эндотелия, напрямую не коррелирующее со степенью снижения АД. Эффект терапии определяется достижением целевых значений АД, улучшением показателей когнитивных и эндотелиальной функций, тем самым снижая риск возникновения сердечно-сосудистых событий с помощью механизмов, не связанных со снижением АД.

Снижение вазодилататорной функции эндотелия, по данным проб, в основе которых лежит реактивная гиперемия, при гипертонической болезни развивается параллельно в периферических артериях и артериях сердца и мозга уже в начальных стадиях гипертонической болезни, и ухудшается в зависимости от тяжести заболевания.

Когнитивный дефицит возрастает с уменьшением вазодилатационного, а затем и вазоконстрикторного потенциала крупных церебральных артерий, особенно на фоне их структурных изменений, что ведет к нарушениям микроциркуляции [10].

Достоверное улучшение показателей когнитивной сферы связано, вероятно, с вазопротективными эффектами Нолипрела А Би-форте и выражается в восстановлении реактивности периферических артерий, что создает предпосылку сохранения кровотока в белом веществе головного мозга, которое наиболее подвержено повреждению. Эти данные согласуются с результатами последних научных исследований, посвященных эффектам ингибиторов АПФ на когнитивные расстройства, не связанных напрямую с антигипертензивным действием [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для получения полноценной информации о состоянии кардиоваскулярной системы у больных, имеющих ГБ, в комплекс методов обследования необходимо включать компьютерный анализ биомеханики артериального русла для оценки эндотелиальной дисфункции, оценку когнитивных нарушений с помощью шкал нейропсихологического тестирования.

Своевременно начатое лечение Нолипрелом А Би-форте позволит добиться не только нормализации АД, но и улучшит прогноз в отношении социально-активной жизни больного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев Ф.Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. Сердечная недостаточность. 2003; 1: 22–5.
2. Власова С.П., Ильченко М.Ю., Казакова Е.Б., Калакутский Л.И., Комарова М.В., Лебедев П.А., Лебедева Е.П, Максимова Л.Н., Соболева Е.В. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия. Самара: ООО «Офорт», 2010; 192.
3. Hassan A., Hunt B.J., O'Sullivan M., Parmar K., Bamford J.M., Briley D., Brown M.M., Thomas D.J., Markus H.S. Markers of endothelial dysfunction in lacunar infarction and ischaemic leukoaraiosis. Brain. 2003; 126, Issue 2.
4. Consoli D., Di Carlo A., Inzitari D., De Lucia D., Lamassa M., D'Avino M., Baldereschi M., Muto M., Mandarino A., Napolitano M., Romano M.F., Caruso D. Subcortical ischaemic changes in young hypertensive patients: frequency, effect on cognitive performance and relationship with markers of endothelial and haemostatic activation. Eur J Neurol. 2007 Nov; 14(11): 1222–9.
5. Боголепова А.Н. Терапия эмоциональных и когнитивных расстройств у больных хронической ишемией мозга. Фарматека, 2014; 9.
6. Захаров В.В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей»). Неврологический журнал. 2006; 11: 27–32.
7. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2560–72.
8. Zoungas S., Chalmers J., Neal B. et al. Follow-up of Blood-Pressure Lowering and Glucose Control in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2014; 371: 1392–406.
9. Kilander L., Nyman H., Boberg M., Hansson L., Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. Hypertension. 1998 Mar; 31 (3): 780–6.
10. Triantafyllidi H., Arvaniti C., Lekakis J., Ikonomidis I., Siafakas N., Tzortzis S., Trivilou P., Zerva L., Stamboulis E., Kremastinos D.T. Cognitive impairment is related to increased arterial stiffness and microvascular damage in patients with never-treated essential hypertension. Am J Hypertens. 2009 May; 22(5): 525–30.
11. O'Caoimh, Rónán, Kehoe, Patrick Gavin, Molloy, D. William Renin Angiotensin Aldosterone System Inhibition in Controlling Dementia-Related Cognitive Decline. Journal of Alzheimer's Disease. 2014; 42(4).

References

1. Ageev F.T. Rol' jendotelial'noj disfunkcii v razvitii i progressirovanii serdechno-sosudistyh zabolevanij. Serdechnaja nedostatochnost'. 2003; 1: 22–5.
2. Vlasova S.P., Il'chenko M.Ju., Kazakova E.B., Kalakutskij L.I., Komarova M.V., Lebedev P.A., Lebedeva E.P, Maksimova L.N.,

Soboleva E.V. Disfunkcija jendotelija i arterial'naja gipertenzija. Samara: OOO «Ofort», 2010; 192.
3. Hassan A., Hunt B.J., O'Sullivan M., Parmar K., Bamford J.M., Briley D., Brown M.M., Thomas D.J., Markus H.S. Markers of endothelial dysfunction in lacunar infarction and ischaemic leukoaraiosis. Brain. Volume 126, Issue 2, 1 February 2003.
4. Consoli D., Di Carlo A., Inzitari D., De Lucia D., Lamassa M., D'Avino M., Baldereschi M., Muto M., Mandarino A., Napolitano M., Romano M.F., Caruso D. Subcortical ischaemic changes in young hypertensive patients: frequency, effect on cognitive performance and relationship with markers of endothelial and haemostatic activation. Eur J Neurol. 2007 Nov; 14(11): 1222–9.
5. Bogolepova A.N. Terapija jemocional'nyh i kognitivnyh rasstrojstv u bol'nyh hronicheskoj ishemiej mozga. Farmateka. 2014; 9.
6. Zaharov V.V. Vserossijskaja programma issledovanij jepidemiologii i terapii kognitivnyh rasstrojstv v pozhilom vozraste («Prometej»). Nevrologicheskij zhurnal. 2006; 11: 27–32.
7. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2560–72
8. Zoungas S., Chalmers J., Neal B. et al. Follow-up of Blood-Pressure Lowering and Glucose Control in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2014; 371: 1392–406.
9. Kilander L., Nyman H., Boberg M., Hansson L., Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. Hypertension. 1998; 31(3): 780–6.
10. Triantafyllidi H., Arvaniti C., Lekakis J., Ikonomidis I., Siafakas N., Tzortzis S., Trivilou P., Zerva L., Stamboulis E., Kremastinos D.T. Cognitive impairment is related to increased arterial stiffness and microvascular damage in patients with never-treated essential hypertension. Am J Hypertens. 2009; 22(5): 525–30.
11. O'Caoimh, Rónán, Kehoe, Patrick Gavin, Molloy, D. William Angiotensin Aldosterone System Inhibition in Controlling Dementia-Related Cognitive Decline. Journal of Alzheimer's Disease. 2014; 42(4).

Статья поступила 15.02.2016 . Принята к печати 20.06.2016.

ОЦЕНКА ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА СОСУДИСТУЮ РИГИДНОСТЬ, У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ПОВЫШЕННЫМ ПОКАЗАТЕЛЕМ СКОРОСТИ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ В ПРОЦЕССЕ ШЕСТИМЕСЯЧНОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Е.Ю. Майчук, И.В. Воеводина, А.В. Передерко, И.А. Макарова
ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ

Цель исследования. *Выявление наиболее значимых факторов, связанных с сосудистой ригидностью, у пациентов с артериальной гипертензией и повышенным исходным показателем скорости пульсовой волны в процессе шестимесячной антигипертензивной терапии.* ***Пациенты и методы.*** *Проведено комплексное обследование 60 пациентов с артериальной гипертензией и повышенным показателем сосудистой жесткости (установленной по повышению показателя скорости пульсовой волны (СПВ)), включающее клиническое обследование, оценку показателей углеводного и липидного обмена, результатов инструментальных методов исследования (СМАД, Эхо-КГ) как на момент включения в исследование, так и через 6 месяцев в зависимости от комбинаций проводимой антигипертензивной терапии.* ***Результаты.*** *Проведен анализ влияния изучаемых параметров на показатель СПВ. Выявлена взаимосвязь сосудистой жесткости с индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), показателями диастолической дисфункции, данными суточного мониторирования артериального давления (СМАД) (систолического артериального давления (САД), величины утреннего подъема САД), частоты сердечно-сосудистых сокращений (ЧСС), показателей офисного САД.* ***Заключение.*** *Назначение эффективной антигипертензивной терапии вне зависимости от ее комбинации положительно влияет на показатели сосудистой жесткости в течение шестимесячного наблюдения.*

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сосудистая жесткость.

Assessment of factors affecting on the vascular stiffness in the patients with arterial hypertension and on the high velocity index of pulse wave during six months of antihypertensive therapy

E.Y. Maichuk, I.V. Voevodina, A.V. Perederko, I.A. Makarova
Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

The aim of the investigation *is the detection of the significant factors connected with vascular stiffness in the patients with arterial hypertension and increased index of pulse wave velocity during antihypertensive therapy.* ***Design and methods.*** *Complex examination of 60 patients with arterial hypertension and the increased index of the vascular stiffness, consists of clinical examination, index assessment of carbohydrates and lipid exchange, results of instrumental methods investigation (ambulatory blood pressure monitoring, Echocardiography) both during starting period and needed during combination of hypotensive therapy.* ***Results.*** *Analysis of the influence of the estimated parameters on the velocity index of pulse wave was defined. The correlation of vascular stiffness with the index of mass myocardium of the left ventricle, diastolic dysfunction indexes, the data of ambulatory blood pressure monitoring (systolic artery pressure, value of the morning increase of the systolic arterial pressure), frequency of the heartbeats, all the indexes of the systolic arterial pressure were accounted.* ***Conclusion.*** *Administration of the effective antihypertension therapy, in spite of its combination, influences positively on the vessel rigidity indexes.*

Key words: arterial hypertension, vascular stiffness.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Майчук Елена Юрьевна, *д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ*
Адрес: *127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1*

Воеводина Ирина Викторовна, *д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ*
Адрес: *127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1*

Макарова Ирина Анатольевна, *д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ*
Адрес: *127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1*

Нарушение эффективности функционирования сердечно-сосудистой системы (ССС) за счет увеличения жесткости артерий приводит к сердечно-сосудистым осложнениям (ССО), поражению органов мишеней при артериальной гипертензии (АГ), способствует развитию коронарной недостаточности, гипертрофии миокарда, нарушению систолической и диастолической функций левого желудочка (ЛЖ), развитию сердечной недостаточности и в результате к увеличению сердечно-сосудистой смертности [1]. Повышение сосудистой жесткости связано с диастолической дисфункцией миокарда левого желудочка, развивается при сахарном диабете, хронической почечной недостаточности (ХПН), системной красной волчанке, ревматоидном артрите [2–5]. Увеличение артериальной жесткости является основным условием для повышения артериального давления, связанного как со старением, так и с АГ [6]. Несмотря на несомненную связь артериальной ригидности со старением, ускорение «естественных» событий происходит в случае сочетанного влияния и других факторов (курение, избыточное употребление поваренной соли, дислипидемия, сахарный диабет (СД), ожирение и др.), которые приводят к эндотелиальной дисфункции, сосудистому воспалению, гиперплазии клеток гладкой мускулатуры сосудов, увеличению коллагена и уменьшению эластина [7, 8]. В современной литературе появляется все больше доказательств влияния симпатической гиперактивности на артериальную жесткость при АГ. Наконец, появляется все больше доказательств того, что тахикардия, надежный маркер высокого тонуса симпато-адреналовой системы и риска сердечно-сосудистых заболеваний, является важным фактором, определяющим артериальную функцию и СПВ. Ожирение и инсулинорезистентность, взаимодействуя друг с другом, нарушают структуру и функцию сосудистой стенки, приводя к увеличению толщины комплекса интима-медиа артерий и, как следствие, повышению сосудистой жесткости. Имеются данные о связи сосудистой жесткости с гиперхолестеринемией. Артериальная жесткость снижалась у пациентов с ишемической болезнью сердца, принимающих аторвастатин (40 мг ежедневно). Установлено, что артериальную жесткость могут снижать такие нефармакологические воздействия, как физические упражнения, диета (снижение массы тела, низкосолевая диета, умеренное потребление алкоголя), менопаузальная гормональная терапия выраженного климактерического синдрома [9–12]. Многие лекарственные средства, в том числе диуретики, β-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензин II, антагонисты кальция, статины и другие препараты обладают способностью снижать жесткость артерий [13–15]. Вместе с тем неоднозначно влияние отдельных фармакологических групп и их сочетаний у пациентов с исходно повышенным показателем сосудистой ригидности (СПВ), остается неуточненным выявление наиболее значимых факторов, определяющих формирование сосудистого ремоделирования. Не до конца получен ответ на вопрос: что является определяющим – препараты для коррекции АД, их сочетание или сам факт достижения нормализации АД.

Цель. Выявление наиболее значимых факторов, связанных с сосудистой ригидностью, у пациентов с АГ и повышенным исходным показателем СПВ в процессе шестимесячной антигипертензивной терапии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения. Обследовано 60 пациентов с АГ, имеющих повышенный показатель СПВ. В исследование вошли пациенты с АГ 1–3 степени, имеющие повышенный показатель СПВ на участке от сонной до бедренной артерии ⩾10 м/с.

Критерии невключения: нормальные показатели СПВ, нарушения ритма (фибрилляция и трепетания предсердий), острый инфаркт миокарда и инсульт в течение 6 месяцев, выраженный атеросклероз сосудов нижних конечностей.

Описание исследования. В зависимости от комбинации антигипертензивных препаратов были сформированы 3 группы. В группу 1 вошли 27 пациентов, получавшие блокатор рецепторов ангиотензин II (лозартан), диуретик (гидрохлортиазид), β-блокатор (бисопролол). Группу 2 составили

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Передерко Алина Викторовна, *ассистент кафедры госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ*
Адрес: *127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1*

9 пациентов, получавшие блокатор рецепторов ангиотензина II (лозартан), диуретик (гидрохлортиазид), блокатор кальциевых каналов (амлодипин), в группу 3 вошли 24 пациента, принимавшие блокатор рецепторов ангиотензина II (лозартан), диуретик (гидрохлортиазид), β-блокатор (бисопролол), блокатор кальциевых каналов (амлодипин). Клиническое обследование включало выяснение анамнеза заболевания, исключение симптоматической АГ, клиническое обследование, определение показателей липидного и углеводного обмена, проведение СМАД, эхокардиографии (Эхо-КГ), определение СПВ на отрезке от сонной до бедренной артерии неинвазивным допплеровским методом (Pulse Trace PWV Micro Medical, Великобритания). Завершающий этап исследования (через 6 месяцев от начала проведения эффективной антигипертензивной терапии) по объему обследований был идентичен исходному этапу.

Методы. Суточное мониторирование АД проводилось с помощью системы МДП-НС-02с№4111 ДМС (Москва). Запись проводилась в течение 24 часов. Артериальное давление записывалось на монитор и в дальнейшем проводилась математическая обработка данных. Необходимым условием было ведение каждым пациентом дневника с регистрацией физической и эмоциональной нагрузки. При проведении исследования оценивались максимальные, минимальные, средние показатели систолического и диастолического давления, пульсовое давление, ЧСС в течение суток. Для оценки вариабельности АД использовались стандартное отклонение от средних значений за день и ночь для САД и ДАД. Верхние границы нормы вариабельности составили для САД – 15/15 (день/ночь), ДАД – 14/12 мм рт. ст. (день/ночь). Суточный индекс (СИ) характеризуется ночным снижением АД на 10–20% по сравнению с дневными значениями. Величина утреннего подъема (ВУП) определялась как разница между максимальными и минимальными значениями в период с 4:00 до 10:00. ВУП для САД не должна превышать 56 мм рт.ст. и для ДАД – 36 мм рт. ст. Скорость утреннего подъема (СУП) определялось как отношение абсолютного прироста АД к промежутку времени, в течение которого этот прирост произошел. СУП для САД не должна превышать 10 мм рт. ст., для ДАД– 6 мм рт. ст.

Измерение скорости пульсовой волны (СПВ, pulse wave velocity, PWV) осуществлялось с помощью прибора Pulse Trace PWV (Micro Medical, Великобритания), который позволял измерить артериальную жесткость между двумя точками артериального русла. Для проведения исследования использовали регистрацию ЭКГ. Электроды располагали в верхней части грудной клетки справа и слева и в нижней части грудной клетки слева. Время распространения пульсовой волны на двух различных участках сопоставляли с R-волной на ЭКГ. Тест проводился в помещении, изолированном от шума, в положении лежа на спине, после 15-минутного отдыха, после стабилизации АД и ЧСС. Для измерения СПВ использовался доступ к боковой поверхности шеи и паховой области. Датчик устанавливался над сонной артерией под углом 45 градусов для регистрации пульсовой волны и ЭКГ-сигнала в течение 10 секунд. Измерение повторялось минимум три раза с интервалом 2–5 минут. Патологическим считался результат, превышающий 10 м/с. Эхокардиография (Эхо-КГ) проводилась на приборе Toshiba-SSH 140A (Япония) и на УЗИ-аппарате General electric vivid 3 (США). Изучение параметров проводили в М-режиме, с учетом измерения левого предсердия по Эхо-КГ. Определяли конечно-систолический и конечно-диастолический размер, рассчитывали следующие показатели: конечно-систолический объем и конечно-диастолический объем. С помощью допплер-эхокардиографии рассчитывали следующие показатели трансмитрального потока: максимальная скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу (e', см/с), время раннего диастолического наполнения (E, м/с), время систолы левого предсердия (A, м/сек), с последующим расчетом индекса E/A и определения типа диастолической дисфункции.

Статистическая обработка. Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета программ Statistica 7.0 (Stat Soft Inc, USA). В версии статистического пакета SAD 6.12 применялся дисперсионный анализ (ANOVA). Описательную статистику и статистический анализ данных проводили в зависимости от типа признака (количественный, качественный), вида распределения (параметрический анализ для нормально распределенных количественных признаков, непараметрический анализ – для анализа количественных признаков независимо от вида их распределения и для анализа качественных признаков). Сравнение зависимых групп по количественным переменным выполнялись с помощью среднего арифметического значения ±

стандартное отклонение, при параметрическом распределении данных выполнялось с использованием *t*-критерия Стьюдента, при непараметрическом распределении – с использованием теста Смирнова-Колмогорова. Для сравнения качественных переменных применялся классический критерий χ^2 (хи-квадрат). Внутригрупповые описательные статистики вычислялись с помощью логистической регрессии. Результаты считали достоверными при уровне вероятности $p \leqslant 0{,}05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены пациенты, поступившие в круглосуточный или дневной стационар в связи с неконтролируемой АГ. Антигипертензивная терапия назначалась в соответствии с Рекомендациями Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов и на основании Национальных рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии ВНОК 2013 г. и включала лекарственные средства, относящиеся к фармакологическим группам с доказанным влиянием на сосудистую ригидность (блокаторы рецепторов ангиотензина II, блокаторы кальциевых каналов), а также группы β-блокаторов, эффект которых в отношении показателя СПВ считается неоднозначным. У 60 пациентов, вошедших в исследование, были выявлены повышенные показатели СПВ, в среднем составившие 12,4 ± 2,2 м/с. Среди них мужчины составили 7 человек (11,7%), женщины – 53 человека (88,3%), средний возраст 56,6 ± 8,7 и 64,3 ± 10,3 лет соответственно. Средний возраст в группе в целом на момент обследования составил 63,4 ± 9,7 лет. В результате проведенного первичного обследования 27 пациентов (45%) вошли в первую группу. Группу составили 25 женщин (93%) и двое мужчин (7%), средний возраст составил 62,7 ± 8,8 лет. По уровню АД пациентов с АГ I степени не наблюдалось ни в одной из групп, вторую степень составили 12 человек (44%), остальные 15 пациентов (56%) относились к третьей степени АГ. В зависимости от поражения органов-мишеней II стадия АГ встречалась у 89%, а III стадия отмечена в 11% наблюдений. Частота встречаемости курения составила 15%. Среди пациентов данной группы инфаркт миокарда перенесли два пациента (7%), острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе у одного пациента, ишемическая болезнь сердца наблюдалась у 18 пациентов (67%), девять больных (56%) страдали сахарным диабетом 2 типа. Во вторую группу вошли 9 пациентов. Данную группу составили 8 женщин (89%) и один мужчина (11%), средний возраст в группе – 63,4 ± 10,3 года. Вторая степень АГ выявлена у шести пациентов, что составило 67%, остальные три пациента (33%) соответствовали III степени АГ. Частота встречаемости курения составила 22%. Среди пациентов данной группы ишемическая болезнь сердца наблюдалась у пятерых больных (56%), четыре пациента (44%) страдали сахарным диабетом 2 типа. Третью группу составили 24 пациента (40%), из них 20 женщин (83%) и 4 мужчины (17%), средний возраст составил 64,1 ± 11,1лет. Вторая степень АГ выявлена у девяти пациентов, что составило 38%, тогда как 15 пациентов (62%) соответствовали III степени АГ. В зависимости от поражения органов-мишеней II стадия АГ встречалась у 79%, а III стадия отмечена в 21% наблюдений. Частота встречаемости курения составила 29%. Среди пациентов данной группы инфаркт миокарда встречался у трех пациентов (13%), острое нарушение мозгового кровообращения также ранее перенесли три пациента (13%), ишемическая болезнь сердца наблюдалась у 19 пациентов (79%), восемь больных (33%) страдали сахарным диабетом 2 типа. При анализе антропометрических данных все три группы достоверно не различались. В основном преобладали пациенты с повышенными значениями ИМТ, соответствующими первой степени ожирения (1 группа – 32,8 ± 6,3 кг/м^2, 2 группа – 33,2 ± 6,4 кг/м^2, 3 группа – 32,1 ± 6,3 кг/м^2) и наличием абдоминального ожирения (соотношение объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ) соответственно 0,9 ± 0,1, 1,0 ± 0,1, 1,0 ± 0,1). При анализе биохимических показателей (*табл. 1*) во всех группах выявлены нарушения липидного обмена, соответствующие атерогенной дислипидемии (повышение концентрации Хс-ЛПНП и снижение Хс-ЛПВП). Нарушение углеводного обмена наблюдалось во всех группах, наиболее часто оно встречались у пациентов 3 группы. Таким образом, метаболические нарушения различной степени выраженности встречаются во всех трех группах и тем самым могут участвовать в развитии осложнений АГ, а также формировании сосудистой ригидности.

При анализе исходных офисных показателей САД значения достоверно не отличались между группами (161,3 ± 7,7 мм рт. ст., 165,0 ± 5,0 мм рт. ст., 165,1 ± 9,0 мм рт. ст.). По усредненным показателям диастолического артериального

Таблица 1

Показатели липидного, углеводного обмена у пациентов исследуемых групп (данные исходного этапа наблюдения)

Показатель, *M* ± *SD*	Группа 1, *n* = 27	Группа 2, *n* = 9	Группа 3, *n* = 24
Холестерин, ммоль/л	6,1 ± 1,3	5,4 ± 1,1	5,8 ± 1,5
Триглицериды, ммоль/л	1,7 ± 1,1	1,5 ± 0,9	1,8 ± 0,9
Глюкоза, ммоль/л	6,1 ± 2,2	6,6 ± 2,2	7,0 ± 2,1
ЛПВП, ммоль/л	1,5 ± 0,5	1,6 ± 0,2	1,2 ± 0,3
ЛПНП, ммоль/л	2,6 ± 1,1	2,8 ± 1,0	3,1 ± 1,1

давления (ДАД) пациенты 3 группы имели более высокие показатели по сравнению со 2 группой (98,1±11,7 мм рт. ст. и 92,8 ± 9,7 мм рт. ст. $p < 0,05$). Показатели ЧСС были достоверно выше в 3 и в 1 группе по сравнению со 2 (1 группа – 79,7 ± 6,8 ударов в минуту (уд/мин), 2 группа – 76,9 ± 1,1 уд/мин, 3 группа – 80,6 ± 9,9 уд/мин, $p < 0,05$), что указывает на участие симпато-адреналовой системы и может рассматриваться в качестве фактора, участвующего в повышении показателя СПВ. С целью оценки эффективности антигипертензивной терапии пациентам проводилось СМАД. При анализе усредненных показателей АД в течение суток отмечается тенденция к снижению АД во всех группах на фоне начатого лечения. Несмотря на это в 3 группе, которую отличает более тяжелое течение АГ, эти показатели были выше, чем в двух других. Показатели утренней динамики и пульсовое давление оставались повышенными и наиболее выражены в 3 группе, что может рассматриваться как фактор неблагоприятного влияния на формирование артериальной ригидности. При оценке внутрисердечной гемодинамики нарушения диастолической функции по типу замедленной релаксации были выявлены у 18 пациентов (67%) 1 группы, у семи больных (78%) 2 группы, в третьей группе данные изменения наблюдались у 20 больных (83%). Таким образом, диастолическая дисфункция в значительном проценте обнаружена у пациентов с исходно высокой сосудистой ригидностью. При анализе показателей сосудистой ригидности отмечаются достоверно более высокие значения у пациентов 3 группы (13,7 ± 3,1 м/с), по сравнению со 2 (11,3 ± 1,2 м/с). В 1 группе этот показатель составил 12,3 ± 1,9 м/с. Вместе с тем, при оценке показателей СПВ, очевидно, что средние величины превышают во всех трех группах пороговое значение для выявления повышенного риска ССО, составляющее более 10 м/с, согласно рекомендациям ESH/ESC 2013 г. В течение всего периода наблюдения пациенты принимали антигипертензивную терапию и вели дневники наблюдения. При необходимости осуществлялась коррекция терапии. В результате чего в 1 группе одному пациенту к исходной терапии добавлен блокатор кальциевых каналов (амлодипин), трем пациентам увеличена доза блокатора рецепторов ангиотензина II. Во 2 группе одному пациенту добавлен β-блокатор (бисопролол). В 3 группе трем пациентам был отменен амлодипин в связи с развитием побочных эффектов (отеки нижних конечностей), четверым пациентам увеличена доза блокатора рецепторов ангиотензина II (лозартан), одному пациенту – доза β-блокатора. В результате коррекции терапии при проведении заключительного этапа 1 группу составили 29 пациентов, 2 группу – 8 больных, 3 группу – 23 пациента.

При сопоставлении биохимических показателей (*табл. 2*) выявлены достоверные различия между 2 и 1, 3 группами, которые связаны непосредственно как с переходом пациентов из группы в группы, так и приемом статинов. Так, например, во 2 группе статины принимали четыре пациента, что оказало влияние на средние значения из-за малочисленности выборки и повлияло на результаты в ходе итогового визита. При сопоставлении результатов показателей через шесть месяцев лечения показано, что пациенты 1 (127,3 ± 10,6 мм рт.ст.) и 2 (125,0 ± 5,4 мм рт. ст.) групп достигли лучших результатов по сравнению с пациентами 3 группы (132,2 ± 10,9 мм рт. ст.), $p < 0,05$, по динамике офисных значений САД. Аналогичная динамика наблюдалась при анализе показателей ЧСС, показатели в 1 группе составили 70,0 ± 0,6 уд/мин., во 2 группе – 69,3 ± 1,1 уд/мин, тогда как в 3 группе – 72,7 ± 0,6 уд/мин ($p < 0,05$). По показателям ДАД пациенты всех групп достоверно не различались.

Таблица 2

Сравнительная характеристика биохимических показателей через 6 месяцев

Показатель, *M* ± *SD*	Группа 1, *n* = 29	Группа 2, *n* = 8	Группа 3, *n* = 23
Холестерин	6,0 ± 1,1**	4,9 ± 0,7	5,8 ± 1,3*
Триглицериды	1,8 ± 0,8*	1,3 ± 0,5	2,0 ± 0,8**
Глюкоза	6,0 ± 1,8	5,7 ± 0,7	7,0 ± 2,4*
ЛПВП	1,4 ± 0,2	1,3 ± 0,3	1,3 ± 0,3
ЛПНП	2,9 ± 1,3	2,2 ± 0,4	3,4 ± 1,3*

Примечания. * – наличие достоверного различия (р <0,05) с показателями второй группы. ** – наличие достоверного различия (p < 0,005) с показателями второй группы.

Анализируя показатели СМАД (*табл. 3*) между группами по окончании шестимесячного наблюдения, следует констатировать, что пациенты 2 группы достигли лучших результатов (показатели САД, ДАД, пульсового давления (ПАД) в течение суток) по сравнению с 1 и 3 группами. Пациенты 3 группы имеют более высокие значения утренних показателей по сравнению с пациентами двух других групп, что является неблагоприятным признаком для развития сердечно-сосудистых осложнений.

При оценке внутрисердечной гемодинамики (*табл. 4*) нарушения диастолической функции по типу замедленной релаксации наблюдаются во всех группах, но более выражены в 1 и в 3 группах, что может быть связано как с увеличением мышечной массы миокарда, так и с сохранением повышенной активности симпато-адреналовой системы.

Анализ показателя СПВ в 1 группе показал, что 13 (45%) пациентов достигли целевых значений, у 10 (35%) пациентов данный показатель продолжал снижаться, но по истечении шести месяцев не достиг целевого уровня. Все пациенты 2 группы достигли целевых значений СПВ (8,5 ± 1,4 м/сек), тогда как только у 12 (52%) пациентов 3 группы были достигнуты целевые значения СПВ, у пяти (22%) пациентов данный показатель продолжал снижаться, однако через шесть месяцев не достиг целевых значений. У

Таблица 3

Основные показатели суточного мониторирования артериального давления у пациентов трех групп через 6 месяцев наблюдения

Показатель (*M*± *SD*)	1 группа (*n* = 29)	2 группа (*n* = 8)	3 группа (*n* = 23)
САД ср. день мм рт.ст.	135,6 ± 15,8	131,6 ± 8,4	134,9±11,7
ДАД ср. день мм рт.ст.	79,1 ± 5,5	73,6 ± 4,8	75,3±8,4
САД ср. ночь мм рт.ст.	117,5 ± 26,3	110,3 ± 8,9	121,0±13,3
ДАД ср. ночь мм рт.ст.	69,1 ± 13,7	58,0 ± 9,5*	65,5± 8,3**
Пульсовое давление день мм рт.ст.	58,9 ± 11,7	57,8 ± 11,8	59,6 ± 8,1
Пульсовое давление ночь мм рт.ст.	54,8 ± 13,4	52,4± 9,8	55,5 ± 10,0
Скорость утреннего подъема САД мм рт.ст.	14,8 ± 9,2	12,2 ± 3,9	17,9 ± 9,1
Скорость утреннего подъема ДАД мм рт.ст.	9,1 ± 4,9	5,2± 3,6*	11,1 ± 56,7*#
Величина утреннего подъем САД мм рт.ст.	35,8 ± 10,8	34,2 ± 4,9	40,7 ± 13,8
Величина утреннего подъема ДАД мм рт.ст.	24, 5± 7,0	14,6 ± 5,7&	23,8± 8,6#

Примечания. * – наличие достоверного различия (p < 0,05) с показателями первой группы; ** – наличие достоверного различия (p < 0,05) с показателями 2 группы; # – наличие достоверного различия (p < 0,005) с показателями 2 группы; & – наличие достоверного различия с показателями первой группы (p < 0,0005).

Таблица 4

Показатели внутрисердечной гемодинамики в исследуемых группах

Показатель, *M* ± *SD*	**Группа 1, *n* = 29**	**Группа 2, *n* = 8**	**Группа 3, *n* = 23**
ИММЛЖ (*M* ± *SD*)	124,8 ± 34,7	119,8 ± 19,5	126,8 ± 27,6
Диастолическая функция			
e'(*M* ± *SD*)	6,5 ± 1,2	7,0 ± 0,7	6,7 ± 1,2
E/A (*M* ± *SD*)	0,7 ± 0,1	0,8 ± 0,2	0,7 ± 0,1
E/e' (*M* ± *SD*)	8,7 ± 2,1	8,7 ± 0,8	9,8 ± 2,3

шести пациентов (26%) показатель сосудистой жесткости не изменился за период шестимесячного лечения. С целью выявления факторов, влияющих на сосудистую жесткость, был проведен корреляционный анализ, в результате которого были выявлены переменные, такие как САД (r = 0,32, p < 0,05), ЧСС (r = 0,45, p < 0,02) при офисном исследовании, а также показатели суточного мониторирования АД, а именно, САД днем (r = 0,48, p < 0,015), величина утреннего подъема САД (r = 0,5, p < 0,011). Обращает на себя внимание существенное влияние на сосудистую ригидность показателя величины утреннего подъема АД, который отражает динамику давления в ранние утренние часы, что, как известно, также увеличивает риск ССО. При оценке показателей внутрисердечной динамики нами получены корреляционные связи между показателем сосудистой жесткости и показателем диастолической дисфункции E/A (r = –0,47, p < 0,02) и показателем E/e' (r = –0,52, p < 0,006), который считается одним из наиболее информативных показателей, характеризующих давление наполнения левого желудочка и ИММЛЖ (r = –0,42, p < 0,035). С помощью логистической регрессии нами было показано, что сочетание таких факторов, как возраст, высокие показатели офисного САД, ЧСС, показатели суточного мониторирования АД (САД день, величина утреннего подъема САД), ИММЛЖ, нарушение диастолической функции (E/A, E/e') ухудшают эластичность сосудов (p < 0,0078).

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании полученные положительные достоверные корреляционные связи между СПВ и офисными показателями САД, данными суточного мониторирования АД (САД день) подтверждают имеющиеся литературные данные о непосредственном влиянии показателей АД на формирование сосудистой ригидности. Влияние повышенного показателя величины утреннего давления, который отражает динамику АД в утренние часы и свидетельствует о влиянии на формирование артериальной ригидности нейроэндокринных механизмов, обосновывает необходимость проведения СМАД у пациентов с повышенными значениями СПВ. Полученные нами положительные корреляции между СПВ и ЧСС еще раз подтверждают участие гиперсимпатикотонии в формировании сосудистой жесткости. В исследовании Swierblewska E. et al. (2010) показана непосредственная роль гиперсимпатикотонии в формировании сосудистой жесткости и развитии диастолической дисфункции левого желудочка [16]. Полученные корреляционные связи между показателями внутрисердечной гемодинамики (ИММЛЖ, E/A, E/e'), позволили сделать вывод о влиянии высокого показателя СПВ на формирование гипертрофии и развитие диастолической дисфункции, а также об отсутствии положительных тенденций обратного развития выявленных изменений внутрисердечной гемодинамики несмотря на нормализацию показателя СПВ. С помощью логистической регрессии было продемонстрировано, что сочетание ряда анализируемых факторов существенно увеличивает риск развития сосудистой жесткости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Жесткость артерий является интегральным фактором, определяющим сердечно-сосудистые риски [1]. В настоящее время изменились подходы к лечению и профилактике ССЗ, большое внимание уделяется поиску факторов, влияющих на прогноз. Наше исследование показало, что назначение эффективной антигипертензивной терапии вне зависимости от ее комбинации положительно влияет на показатели сосудистой жесткости в течение шестимесячного наблюдения. Представленный комплекс обследования пациентов позво-

лил выявить наиболее значимые факторы и их комбинации (офисные показатели САД, ЧСС, СМАД, диастолической дисфункции, отягощенный анамнез), что позволит разработать обязательные диагностические алгоритмы для оптимального контроля эффективности лечебных и вторичных профилактических мероприятий по уменьшению риска ССО.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Орлова Я.А., Агеев Ф.Т. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции. Сердце. 2006; 5(2): 65–69.
2. Drager L.F., Bortolotto L.A., Pedrosa R.P. et al. Left atrial diameter is independently associated with arterial stiffness in patients with obstructive sleep apnea: Potential implications for atrial fibrillation. International Journal of Cardiology. 2010; 144 (2): 257–9.
3. McEniery C.M., McDonnell B.J., So A. Aortic calcification is associated with aortic stiffness and isolated systolic hypertension in healthy individuals. Hypertension. 2009; 53: 524–31.
4. Шилкина Н.П., Савина Ж.Е., Юнонин И.Е., и др. Параметры жесткости сосудистой стенки у пациентов с системной красной волчанкой и гипертонической болезнью. Клиническая фармакология и терапия. 2012; 21 (3): 54–7.
5. Шилкина Н.П., Юнонин И.Е., Виноградов А.А. и др. Маркеры активации эндотелия при ревматоидном артрите. Терапевтический архив. 2012; 8: 29–32.
6. Хаишева Л.А., Плескачев А.С., Шлык С.В. Ремоделирование сосудистой стенки – фокус на жесткость сосудов у пациентов с артериальной гипертонией. Кубанский научный медицинский вестник. 2012; 1: 172–7.
7. Lee S.J., Park S.H. Arterial ageing. Korean Circulation Journal. 2013; 43(2): 73–9.
8. Park S., Lakatta E.G. Role of Inflammation in the Pathogenesis of Arterial Stiffness. Yonsei medical journal. 2012; 53(2): 258–61.
9. Villacorta L., Chang L. The role of perivascular adipose tissue in vasoconstriction, arterial stiffness, and aneurysm. Hormone molecular biology and clinical investigation. 2015; 21: 137–47.
10. Roque F.R., Briones A.M., Garcia-Redondo A.B. et al. Aerobic exercise reduces oxidative stress and improves vascular changes of small mesenteric and coronary arteries in hypertension. British Journal of Pharmacology. 2013; 168: 686–703.
11. Matsui S., Yasui T., Tani A. et al. Effect of ultra-low-dose estradiol and dydrogesterone on arterial stiffness in postmenopausal women. Climacteric. 2014; 17(2): 191–6.
12. Sasaki S., Yoshioka E., Saijo Y. et al. Relation between alcohol consumption and arterial stiffness: A cross– sectional study of middle-aged Japanese women and men. Alcohol. 2013; 47 (8): 643–9.
13. Boutouyrie P., Achouba A., Trunet P. et al. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. Hypertension. 2010; 55(6): 1314–22.
14. Shahin Y., Khan J.A., Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: a meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. Atherosclerosis. 2012; 221(1): 18–33.
15. Manisty C.H., Hughes A. D. Meta-analysis of the comparative effects of different classes of antihypertensive agents on brachial and central systolic blood pressure, and augmentation index. British Journal of Clinical Pharmacology Impact Factor and Information. 2012; 75(1): 79–92.
16. Swierblewska E., Hering D., Kara T., et al. An independent relationship between muscle sympathetic nerve activity and pulse wave velocity in normal humans. J Hypertens. 2010; 28(5): 979–84.

References

1. Orlova Ya.A, Ageev F.T. Arterial stiffness as an integral indicator of cardiovascular risk: physiology, methods of assessment and medical correction Serdtse. 2006; 5(2): 65–9. (Russian).
2. Drager L.F., Bortolotto L.A., Pedrosa R.P. et al. Left atrial diameter is independently associated with arterial stiffness in patients with obstructive sleep apnea: Potential implications for atrial fibrillation. International Journal of Cardiology. 2010; 144 (2): 257–9.
3. McEniery C.M., McDonnell B.J., So A. Aortic calcification is associated with aortic stiffness and isolated systolic hypertension in healthy individuals. Hypertension. 2009; 53: 524–31.
4. Shilkina N.P., Savina Zh.E., Yunonin I.E. et al. The parameters of the vascular wall stiffness in patients with systemic lupus erythematosus and hypertension. Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2012; 21(3): 54–7. (Russian).
5. Shilkina N.P., Yunonin I.E., Vinogradov A.A. et al. Markers of endothelial activation in rheumatoid arthritis. Therapeutic Archive. 2012; 8: 29–32.(Russian).
6. Khaisheva L.A., Pleskachev A.S., Shlyk S.V. Vessel wall remodeling: focus on vessel wall stiffness in hypertensive patients. Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik. 2012; 1: 172–7. (Russian).
7. Lee S.J, Park S.H. Arterial ageing. Korean Circulation Journal. 2013; 43(2): 73–9.
8. Park S., Lakatta E.G. Role of Inflammation in the Pathogenesis of Arterial Stiffness. Yonsei medical journal. 2012; 53(2):

258–61.
9. Villacorta L., Chang L. The role of perivascular adipose tissue in vasoconstriction, arterial stiffness, and aneurysm. Hormone molecular biology and clinical investigation. 2015; 21: 137–47.
10. Roque F.R., Briones A.M., Garcia-Redondo A.B. et al. Aerobic exercise reduces oxidative stress and improves vascular changes of small mesenteric and coronary arteries in hypertension. British Journal of Pharmacology. 2013; 168: 686–703.
11. Matsui S., Yasui T., Tani A. et al. Effect of ultra-low-dose estradiol and dydrogesterone on arterial stiffness in postmenopausal women. Climacteric. 2014; 17(2): 191–6.
12. Sasaki S., Yoshioka E., Saijo Y. et al. Relation between alcohol consumption and arterial stiffness: A cross-sectional study of middle-aged Japanese women and men. Alcohol. 2013; 47 (8): 643–9.
13. Boutouyrie P., Achouba A., Trunet P. et al. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. Hypertension. 2010; 55(6): 1314–22.
14. Shahin Y., Khan J.A., Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: a meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. Atherosclerosis. 2012; 221(1): 18–33.
15. Manisty C.H., Hughes A. D. Meta-analysis of the comparative effects of different classes of antihypertensive agents on brachial and central systolic blood pressure, and augmentation index. British Journal of Clinical Pharmacology Impact Factor and Information. 2012; 75(1): 79–92.
16. Swierblewska E., Hering D., Kara T., et al. An independent relationship between muscle sympathetic nerve activity and pulse wave velocity in normal humans. J Hypertens. 2010; 28(5): 979–84.

Статья поступила 15.02.2016 . Принята к печати 20.06.2016.

КУРЕНИЕ И МЕНОПАУЗА. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АРТЕРИЙ У ЖЕНЩИН

Е.А. Улубиева, А.Г. Автандилов, А.А. Пухаева, И.А. Либов
ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Цель. *Изучить влияние курения на структурно-функциональное состояние общих сонных и плечевых артерий у практически здоровых женщин в постменопаузе.* ***Пациенты и методы.*** *В исследование включены женщины среднего возраста (согласно классификации ВОЗ – 40–59 лет). Обследовано 77 практически здоровых женщины в возрасте от 50 до 55 лет, из которых37 женщин курили (1 группа), 40 женщин не курили (2 группа). Все обследуемые находились в постменопаузе в течение 2–5 лет. Группу контроля (КГ) составили 30 практически здоровых некурящих женщин с сохраненным менструальным циклом в возрасте от 40 до 45 лет. Пациенткам проводилось ультразвуковое исследование артерий с определением толщины комплекса интима-медиа, эндотелий-зависимой вазодилатации и одновременным мониторингом показателей кровотока с помощью осциллометрического метода.* ***Результаты.*** *Проведенное исследование артерий у женщин в постменопаузе показало, что у курящих женщин структурно-функциональные изменения сосудистого русла более выражены, чем у их некурящих ровесниц. Такие изменения проявляются в увеличении толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий, более выраженными нарушениями функции эндотелия, вплоть до развития парадоксальных реакций.* ***Заключение.*** *Курение приводит к усугублению структурных и функциональных изменений сосудистой стенки у женщин, находящихся в постменопаузе.*

Ключевые слова: курение, женщины, постменопауза, сердечно-сосудистые заболевания, толщина комплекса интима-медиа, эндотелийзависимая вазодилятация, скорость распространения пульсовой волны.

Smoking and menopause. Structural-functional changes of the arteries in women

E.A. Ulubieva, A.G. Avtandilov, A.A. Puhaeva, I.A. Libov
Government budget educational institution of additional vocational training of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia

Objective. *To investigate the effect of smoking on the structural and functional condition of the common carotid and brachial arteries in healthy postmenopausal women.* ***Patients and methods.*** *The study included middle-aged women (according to the WHO classification – 40–59 years old). The study involved 77 healthy women aged 50 to 55 years, of which 37 women smokers (Group 1), 40 women did not smoke (group 2). All the subjects were postmenopausal for 2–5 years. The control group (CG) consisted of 30 healthy non-smoking women with preserved menstrual cycle between the ages of 40 to 45 years. Patients performed ultrasound of the arteries to determine the thickness of the intima-media, endothelium-dependent vasodilation and simultaneous monitoring of indicators of blood flow using the oscillometric method.* ***Results.*** *The study of the arteries in postmenopausal women showed that women who smoke structural and functional changes in the vascular bed are more pronounced than those of their non-smokers of the same age. Such changes appear to increase the thickness of the intima-media complex of the common carotid artery, a severe impaired endothelial function, until the development of paradoxical reactions.* ***Conclusion.*** *Smoking leads to the aggravation of the structural and functional changes of the vascular wall in women who are postmenopausal.*

Key words: smoking, woman, postmenopause, cardiovascular disease, the thickness of the intima-media complex, endothelium-dependent vasodilation, pulse wave velocity.

Заболевания сердечно-сосудистой системы являются наиболее частой причиной смерти среди женщин, составляя треть всех смертельных случаев в популяции [1]. В России смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) составляет 52% у мужчин и 63% у женщин

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Автандилов Александр Георгиевич профессор, *д.м.н., заведующий кафедрой терапии и подростковой медицины ГБОУ ДПОРМАПО Министерства здравоохранения РФ.*
Адрес: *123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1*

Пухаева А.А., *к.м.н., ассистент кафедры терапии и подростковой медицины ГБОУ ДПО РМАПО Министерства здравоохранения РФ.*
Адрес: *123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1*

и увеличивается с возрастом у пациентов обоих полов [2, 3].

По литературным данным, каждая 50-летняя женщина имеет 46% риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) и 36% риск смерти от нее, одна из 4-х женщин в возрасте 60 лет и старше предположительно умрет от ИБС [4, 5]. Резкое увеличение частоты развития ИБС в постменопаузальном периоде, как показало большинство эпидемиологических исследований, свидетельствуют в пользу того, что эстрогены способны «защищать» сосуды от развития атеросклероза [6, 7].

В физиологических условиях под влиянием эстрогенов возрастает выработка NO, простациклина и уменьшается синтез эндотелина 1, ослабевает действие тромбоксана и катехоламинов. Эстрогены оказывают положительное прямое влияние на эндотелий сосудов и кардиомиоциты и опосредованное на липидный профиль, обмен глюкозы и инсулина, систему гемостаза.

Предполагается, что в эндотелиальных клетках есть эстрогеновые рецепторы, которые с помощью процессов фосфорилирования через протеинкиназные каскады активируют эндотелиальную NO-синтазу, предотвращая развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД) [8, 9].

ЭД всегда предшествует повреждению или нарушению функционирования любого сосуда независимо от его органной локализации, вазорегуляторная дисфункция эндотелия выявляется еще до развития атеросклеротических изменений артериальной стенки (при наличии таких факторов риска как возраст, курение и т.д.), что делает возможным выявление ранних форм заболевания и проведения активных профилактических мер в отношении имеющихся факторов риска развития атеросклероза [10]. Своевременное выявление модифицируемых факторов риска и раннее вмешательство имеют огромное значение, так как с течением времени такая возможность может быть упущена вследствие развития необратимых метаболических и структурных изменений в сосудистой стенке [11].

Проведенные исследования показали, что выкуривание одной сигареты устраняет благоприятное действие эстрогенов даже в тех фазах менструального цикла, в которых их концентрации являются максимальными [12]. Курение представляет собой бомбу замедленного действия, ведь по данным Фремингемского исследования почти каждый второй случай внезапной коронарной смерти у женщин связан с табакокурением [13].

Как мы указывали в предыдущей статье, у курящих женщин, находящихся в постменопаузе, дефицит эстрогенов приводит к более выраженным структурно-функциональным изменениям сосудов по сравнению с курящими женщинами с сохраненной менструальной функцией. Данное исследование позволит оценить влияние курения на скорость и интенсивность структурно-функциональной перестройки сосудов у женщин в период менопаузы и ухудшение прогноза развития ССЗ.

Высокая сердечно-сосудистая заболеваемость, наступление постменопаузального периода, большая распространенность таких факторов риска как курение у женщин требуют разработки и внедрения новых диагностических мероприятий, которые должны лежать в основе мер первичной профилактики ССЗ среди женщин.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения. В исследование включили 77 практически здоровых женщин в возрасте от 50 до 57 лет, находящихся в постменопаузальном периоде в течение 2–5 лет. Из них 37 женщин курили (средний возраст 53,2 ± 1,1 лет) – 1 группа, 40 женщин не курили (средний возраст 54,1 ± 1,8 лет) – 2 группа. Группу контроля составили 30 практически здоровых некурящих женщин с сохраненным менструальным циклом в возрасте от 40 до 45 лет (средний возраст 43,4 ± 1,1 лет).

Критерии невключения: ожирение, гиперхолестеринемия, заболевания сердечно-сосудистой системы, органов внутренней секреции, почек, хирургический климакс.

Методы. Анамнез курения оценивался при помощи индекса курения (ИК).

ИК = (число сигарет в сутки) × (стаж курения /20), пачка/лет.

Всех обследуемых опрашивали с подробным сбором анамнеза, определяли их антропометрические показатели: рост, вес с расчетом индекса массы тела Кетле. Лабораторно-инструментальные исследования включали: исследование уровней глюкозы, общего холестерина, липидных фракций;

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Либов Игорь Айзикович, *к.м.н., доцент кафедры терапии и подростковой медицины ГБОУ ДПО РМАПО Министерства здравоохранения России.*
Адрес: *123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1*

ультразвуковое исследование сонных и плечевой артерий с определением эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) и толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ), и одновременным мониторингом показателей кровотока с помощью осциллометрического метода. Ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) сонных и плечевых артерий выполнялось на аппарате Toshiba 690 – AplioXG (Япония) линейным датчиком с частотой 7,5 МГц.

Толщину комплекса интима-медиа (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 (Vmax), максимальную конечную диастолическую скорость кровотока (Ved), усредненную по времени максимальную скорость кровотока (Vmean), а также показатели периферического сопротивления: индекс пульсации (PI), индекс резистивности (RI).

Одним из самых ранних маркеров, определяющих статус сосудистой стенки, является ультразвуковой метод определения эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД), предложенный D. Celermajer и соавторами (1992) [14]. ЭЗВД плечевой артерии изучалась согласно данному методу, стимулом ЭЗВД была гипоксия тканей, создаваемая манжетой, наложенной на плечо дистальнее изучаемого участка. Диаметр плечевой артерии измеряли в покое (через 10-15 мин отдыха). В манжете создавали давление, равное 200 мм рт. ст., на 5 мин. Увеличение диаметра плечевой артерии через 60 с на фоне реактивной гиперемии на 10% и более считали нормальной реакцией. Меньшую степень дилатации или вазоконстрикцию оценивали как патологическую реакцию. ЭЗВД рассчитывали как относительное изменение диаметра артерии в течение пробы с реактивной гиперемией (ПРГ), выраженное в процентах.

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

Статистический анализ. Статистическую обработку данных 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 ± 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 ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По ИКЧ курильщики подразделялись на условных (ИКЧ < 10) – 41%, безусловных (ИКЧ ⩾ 10) – 48%и злостных (ИКЧ > 25) – 11%.

Скоростные показатели кровотока общей сонной артерии (ОСА) Vmax, Ved, Vmean у всех женщин в постменопаузе имели тенденцию к снижению по сравнению с КГ, более выраженную у курящих женщин (*рис. 1*). У всех женщин, находящихся в постменопаузе, показатели периферического сопротивления PI и RI повышались по сравнению с показателями PI и RI у некурящих женщин с сохраненной менструальной функцией (*табл. 1*).

Анализ данных показал,что у курящих женщин в постменопаузе наблюдается лишь тенденция к увеличению ТКИМ по сравнению с некурящими в постменопаузе, тогда как по сравнению с показателями ТКИМ у женщин КГ у курящих женщин в постменопаузе выявлено достоверное увеличение ТКИМ. Во второй и контрольной группах значения ТКИМ находились в пределах нормы, которые по результатам больших популяционных исследований, таких как ARIC, Bogalusa Heart Study, CAPS, учитывающих возраст и пол, составляют для женщин до 45 лет -0,7 мм, от 45 до 60 лет -0,8 мм, старше 60 лет -0,9 мм. В проведенном исследовании у женщин1 группы ТКИМ превысила референсные значения и достигла 0,91 ± 0,04 мм (*рис. 2*).

При проведении корреляционного анализа выявлена тесная корреляционная связь между ТКИМ индексом курения ($r = 0,71$, $p < 0,05$);

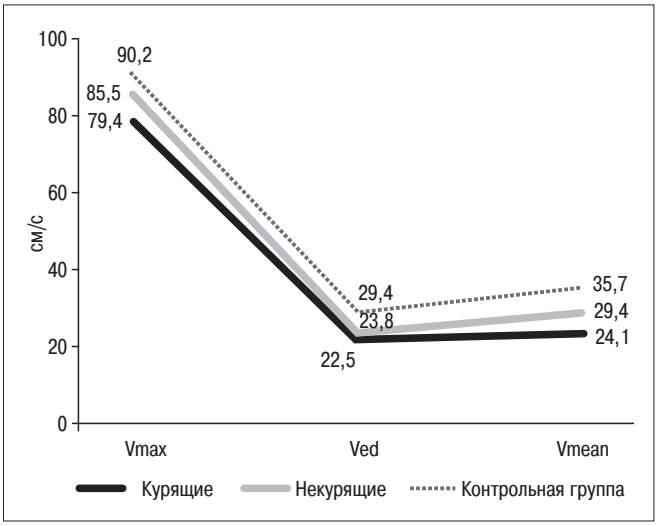

Рисунок 1. Данные ультразвукового исследования ОСА у женщин КГ и в постменопаузальном периоде

Таблица 1

Данные ультразвукового исследования ОСА у женщин КГ и в постменопаузальном периоде

Показатели	Группа 1, курящие, *n* = 37	Группа 2, некурящие, *n* = 40	КГ, *n* = 30
D, мм	6,4 ± 0,11	5,9 ± 0,11	5,5 ± 0,14*
Vmax, см/с	79,4 ± 3,1	85,5 ± 3,5	90,2 ± 3,4
Ved, см/с	22,5 ± 1,5	23,8 ± 1,9	28 ± 1,1
Vmean, см/с	24,1 ± 1,0	29,4 ± 1,9*	28 ± 5,8
PI	2,44 ± 0,23	1,21 ± 0,9	1,01 ± 0,7
RI	0,82 ± 0,03	0,71 ± 0,07	0,63 ± 0,04
ТКИМ, мм	0,91 ± 0,04	0,80 ± 0,07	0,71 ± 0,07*

Примечание: данные представлены в виде M ± sd, при * $p < 0,05$ – при сравнении 1 и КГ.

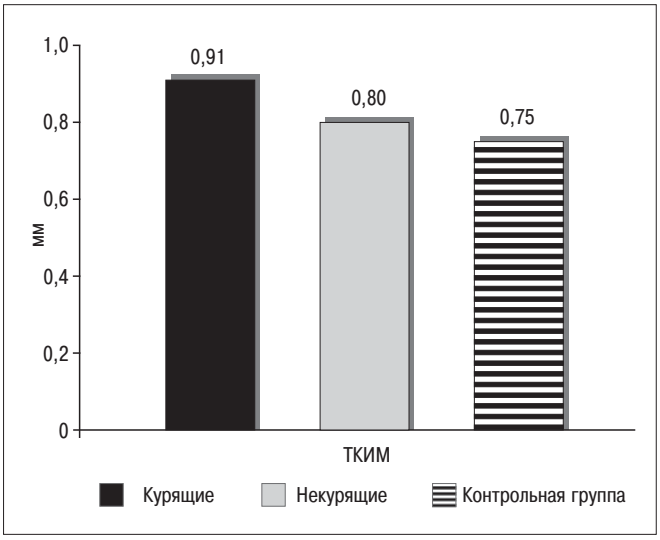

Рисунок 2. Данные ультразвукового исследования общей сонной артерии у женщин КГ и в постменопаузальном периоде

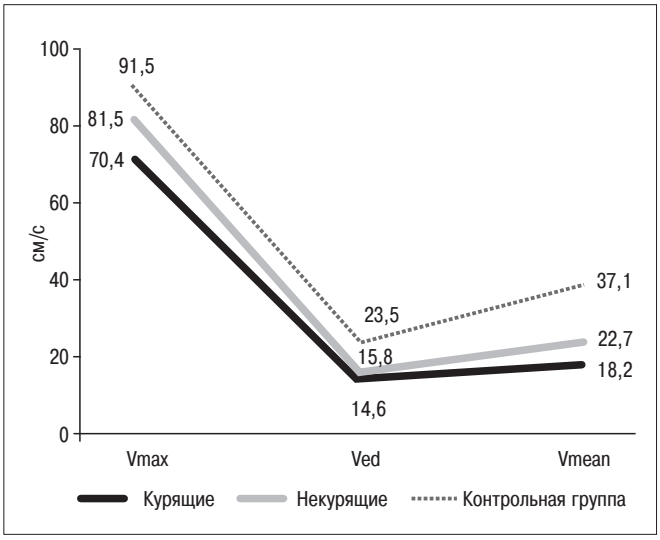

Рисунок 3. Данные ультразвукового исследования плечевых артерий у женщин КГ и в постменопаузальном периоде

При ультразвуковом исследовании плечевых артерий было выявлено снжение скоростных показателей крови Vmax, Ved, Vmean у женщин в постменопаузе, более выраженное у курящих (*табл. 2, рис. 3*). Достоверное снижение скоростных показателей отмечено между пациентками 1 группы и КГ.

Были проанализированы показатели сосудистой реактивности плечевой артерии, ЭЗВД у женщин 1 группы составила у женщин в 9,19 ± 1,0%,во 2 груп-

Таблица 2

Данные ультразвукового исследования плечевых артерий у женщин КГ и в постменопаузальном периоде

Показатели	Группа 1, курящие, *n* = 37	Группа 2, некурящие, *n* = 40	КГ, *n* = 30
D, мм	3,89 ± 0,05	3,84 ± 0,07	3,91 ± 0,03
Vmax, см/с	70,4 ± 5,2*	81,5 ± 4,1	91,5 ± 2,5*
Ved, см/с	14,6 ± 1,7	15,8 ± 1,8	23,5 ± 4,1
Vmean, см/с	18,2 ± 1,02*	22,7 ± 2,5**	37,1 ± 5,3*
PI	2,81 ± 0,43	2,77 ± 0,27	1,99 ± 0,14
RI	1,02 ± 0,04	0,95 ± 0,01	0,87 ± 0,08
ЭЗВД, %	9,19 ± 1,0*	10,21 ± 0,9	12,29 ± 0,8*

Примечание: данные представлены в виде M ± sd, при * $p < 0,05$ – при сравнении 1 и КГ,** $p < 0,05$ – при сравнении 2 и КГ.

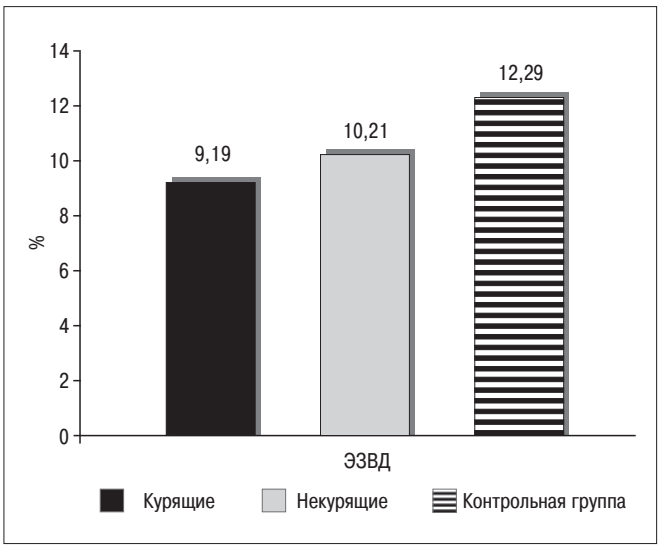

Рисунок 4. Данные ультразвукового исследования плечевых артерий у женщин КГ и в постменопаузальном периоде

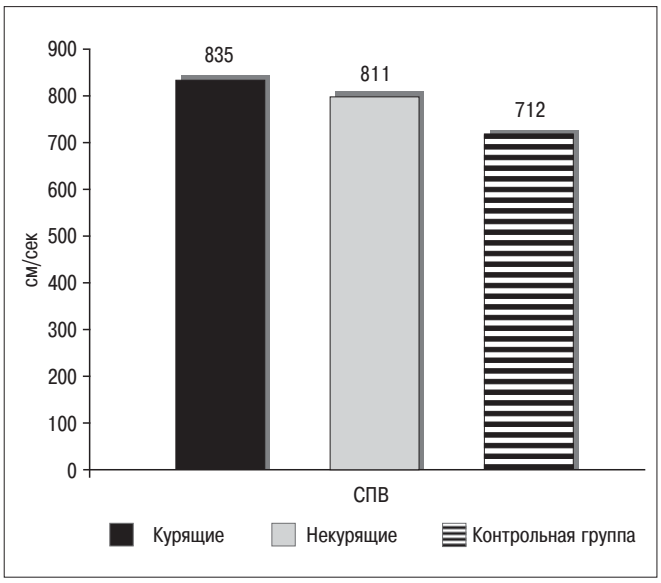

Рисунок 5. Показателискорости пульсовой волны у женщин КГ и в постменопаузальном периоде

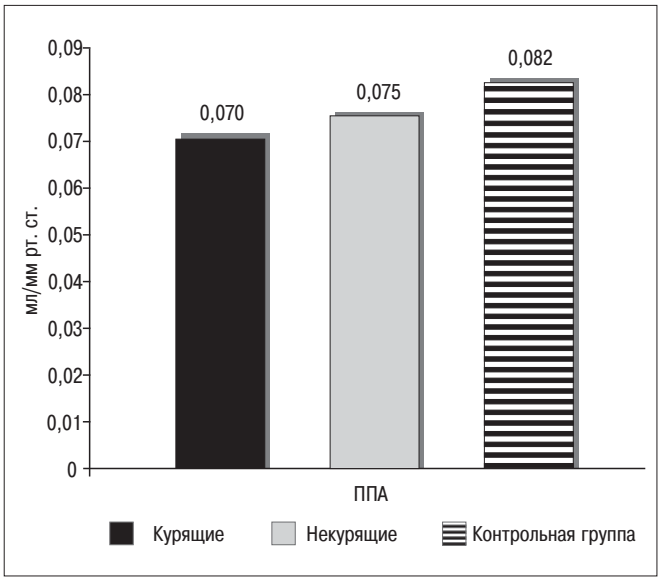

Рисунок 6. Динамика податливости плечевой артерий у женщин КГ и в постменопаузальном периоде

пе – 10,21 ± 0,9%, в КГ ЭЗВД достигла 12,29 ± 0,8 % (*табл. 2, рис. 4*). Сниженная реакция ПА отмечена у 30 человек (31%) во всех группах, с преобладанием в 1-й группе женщин. В первой группе снижение ЭЗВД определялось у 17 женщин (45%),из них у 2 (5%) женщин реакция на реактивную гиперемию отсутствовала. У 4 женщин (10%) наблюдалась парадоксальная реакция, свидетельствующая о тяжелых нарушениях эндотелиальной функции и возможной потере эндотелиального покрова, повышении тонуса сосудов,спастической готовности. У женщин, находящихся во 2-й группе, снижение ЭЗВД наблюдалось у10 (22%), из них у одной женщины наблюдалась парадоксальная реакция (3%).В КГ снижение ЭЗВД отмечалось у 5 женщин (16%).

При проведении ОКО было выявлено достоверное увеличение СПВ и снижение ППА у женщин 1 группы по сравнению с показателями, полученными у некурящих женщин с сохраненной менструальной функцией. Достоверных отличий по показателям СПВ и податливости между показателями в 1-й и 2-й группах выявлено не было. (*рис. 5, рис. 6*).

Таким образом, проведенное исследование показало, что курение приводит к усугублению структурных и функциональных изменений сосудистой стенки у женщин в постменопаузальном периоде.

ВЫВОДЫ

1. Наличие дополнительного фактора риска – курения приводит к прогрессированию структурно-функциональных изменений артерий у практически здоровых женщин в постменопаузе, которые наслаиваются на естественные инволюционные процессы, происходящие в организме и ускоряют их.
2. У здоровых женщин в постменопаузальном периоде структурно-функциональная перестройка артериального русла происходит независимо от наличия сопутствующих дополнительных факторов риска развития ССЗи связана с наступлением климакса.
3. Увеличение СПВ, как маркера «сосудистого возраста», свидетельствует о более раннем старении сосудистой стенки у курящих женщин постменопаузального периода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нейфельд И.В., Жирняков А.И., Скупова И.Н. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний женщин. Bulletin of Medical Internet Conferences. 2012; 2 (12): 994–6.
2. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации во второй половине XX столетия: тенденции, возможные причины, перспективы. Кардиология 2000; 40(4): 4–8.
3. 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; l(3 8) : 263–71.
4. Dessapt A.L., Gourdy P. Menopause andcardiovascular risk. J Gynecol Obstet BiolReprod (Paris) 2012; 41(7 Suppl): F13–9.
5. Авдеева М.В., Войтенков В.Б., Самойлова И.Г. Специфика верификации факторов риска и организационные аспекты их профилактики с учетом возрастного фактора. Успехи геронтологии. 2013; 26 (3): 481–6.
6. Сметник В.П., Сметник А.А. Женские половые гормоны и сердечно-сосудистая система. Медицинский совет 2011; 3–4: 40–45.
7. Тюренков И.Н., Воронков А.В., Робертус А.И. Недостаточность половых гормонов, эндотелиальная дисфункция и ее коррекция эстрогенами. Экспериментальная и клиническая фармакология 2009; 72 (6): 57–9.
8. Palmieri D., Perego P., Palombo D. Estrogen receptor activation protects against TNF-induced endothelial dysfunction. Angiology 2014 Jan; 65(1): 17–21.
9. Figtree G.A., Guzik T., Robinson B.G. et al. Functional estrogen receptor alpha promoter polymorphism is associated with improved endothelial dependent vasolidation. International journal of cardiology. 2010; 143(2): 207–8.
10. Wilk G., Osmenda G., Matusik P. at al. Endothelial function assessment in atherosclerosis. Published online: 2013, September 11.
11. Киселёв А.Р., Нейфельд И.В., Балашов С.В. Факторы сердечно-сосудистого риска у женщин в постменопаузе. Клиницист. 2014; 1: 9–14.
12. Garcia-Fernandez R., Perez-Velasco J.G. et al. Estrogen does not prevent endothelial dysfunction caused by cigarette smoking. Clin Cardiol. 2004; 27(2): 71–3.
13. Prescott E., Scharling H., Osler M. et al. Importance of light smoking and inhalation habits on risk of myocardial infarction and all cause mortality. A 22 year follow up of 12149 men and women in The Copenhagen City Heart Study. J Epidemiol. Community Health. 2002; 56(9): 702–6.
14. Celermajer D.S. Testing endothelial function using ultrasound. J Cardiovasc Pharm. 1992; 32: 29–32.

References

1. Neufeld, I. V., Zhernakov A. I., Skupova I. N. Risk factors for cardiovascular disease women. Bulletin of Medical Internet Conferences. 2012; 2 (12): 994–6.
2. Oganov R. G., Maslennikova G. Y. cardiovascular diseases in the Russian Federation in the second half of the twentieth century: tendencies, possible causes, perspectives. Cardiology 2000; 40(4): 4–8.
3. Genazzani A. R. Controversial issues medical aspects of menopause, cardiovascular disease and hormone replacement therapy. Expert Council of the International menopause Societies, 13–16 October 2000, Royal society of medicine, London, UK. Maturitas 2001;l(8 3): 263–71.
4. Dessapt A.L., Gourdy P. Menopause andcardiovascular risk. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2012; 41(7 Suppl): F13–9.
5. Avdeev M.V., Boltenkov B.V., Samoilova I.G. Verification of Specificity of risk factors and organizational aspects of their prevention according to age factor. The successes of gerontology. 2013; 26 (3): 481–6.
6. Smetnik V.P., Smetnik A.A. Female sex hormones and the cardiovascular system. Medical Council, 2011; 3–4: 40–5.
7. Tyurenkov I. N., Voronkov A.V., Robertus A. I. Insufficiency of sex hormones, endothelial dysfunction and its correction by estrogen. Experimental and clinical pharmacology 2009; 72 (6): 57–9.
8. Palmieri D., Perego P., Palombo D. Estrogen receptor activation protects against TNF-induced endothelial dysfunction. Angiology 2014 Jan; 65(1): 17–21.
9. Figtree G.A., Guzik T., Robinson B.G. et al. Functional estrogen receptor alpha promoter polymorphism is associated with improved endothelial dependent vasolidation. International journal of cardiology 2010; 143(2): 207–8.
10. Wilk G., Osmenda G., Matusik P. at al. Endothelial function assessment in atherosclerosis. Published online: 2013, September 11.
11. Kiselev A. R., Neufeld V. I., Balashov S. V. Cardiovascular risk Factors in postmenopausal women. Clinician 2014; 1: 9–14.
12. Garcia-Fernandez R., Perez-Velasco J.G. et al. Estrogen does not prevent endothelial dysfunction caused by cigarette smoking. Clin Cardiol. 2004; 27(2): 71–3.
13. Prescott E., Scharling H., Osler M. et al. Importance of light smoking and inhalation habits on risk of myocardial infarction and all cause mortality. A 22 year follow up of 12149 men and women in The Copenhagen City Heart Study. J Epidemiol. Community Health. 2002; 56(9): 702–6.
14. Celermajer D.S. Testing endothelial function using ultrasound. J Cardiovasc Pharm. 1992; 32: 29–32.

Статья поступила 11.01.2016. Принята к печати 20.05.2016.

АССОЦИАЦИИ ВАРИАБЕЛЬНОГО САЙТА (rs5743611) ГЕНА *TLR1* С ТЯЖЕСТЬЮ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У ЖЕНЩИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

И.И. Жидкова[1], А.В. Понасенко[1], М.В. Хуторная[1], А.Г. Кутихин[1], О.Л. Барбараш[1, 2]
[1] НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово
[2] ГОБУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Цель. *Провести анализ ассоциаций аллельных вариантов генов TLRs с тяжестью атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА) у женщин и мужчин с ишемической болезнью сердца (ИБС), оцененной по шкале SYNTAX SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation).* ***Методы.*** *В исследование включено 292 пациента с верифицированным диагнозом ИБС: 53 женщины (18,15%) и 239 мужчин (81,85%). У 112 пациентов (38,36%) по шкале SYNTAX SCORE по результатам коронароангиографии (КАГ) выявлено тяжелое поражение – ⩾ 23 баллов, у 180 человек (61,64%) – ⩽ 22 баллов. Генотипирование проводилось в 96-луночном формате посредством технологии TaqMan (аллель-специфичная ПЦР в реальном времени).* ***Результаты.*** *Гетерозиготный C/G генотип аллельного варианта rs5743611 гена TLR1 ассоциирован с увеличением риска развития выраженного коронарного атеросклероза (показатель по шкале SYNTAX SCORE ⩾ 23 баллов) у женщин с ИБС (ОШ = 5,54, 95% ДИ = 1,54–19,89, p = 0,007).* ***Заключение.*** *Высокий риск тяжелого атеросклеротического поражения у женщин связан с изменчивостью гена рецептора врожденного иммунитета (носительство гетерозиготного C/G генотипа аллельного варианта rs5743611 гена TLR1 в 5,5 раз повышает риск выявления тяжелых проявлений атеросклероза по показателю шкалы SYNTAX SCORE ⩾ 23 баллов).*

Ключевые слова: атеросклероз у женщин, рецепторы врожденного иммунитета, аллельные варианты генов *TLRs*, шкала SYNTAX SCORE.

rs5743611 polymorphism within the TLR1 gene is associated with severe coronary atherosclerosis in female patients with coronary artery disease

I.I. Zhidkova[1], A.V. Ponasenko[1], M.V. Khutornaya[1], A.G. Kutikhin[1], O.L. Barbarash[1, 2]
[1] Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation
[2] Kemerovo State Medical Academy, Russian Federation

Aim. *To assess whether the polymorphisms within the TLR (Toll-like receptor) genes are associated with severe coronary atherosclerosis in patients with coronary heart disease (CAD).* ***Methods.*** *We recruited 292 consecutive patients with CAD: 53 (18.15%) females and 239 (81.85%) males. Severity of coronary atherosclerosis was evaluated using coronary angiography and SYNTAX score. Genotyping was carried out in 96-well format using the TaqMan SNP genotyping assay.* ***Results.*** *Severe coronary atherosclerosis, defined as SYNTAX score > 22, was identified in 112 (38.36%) patients. C/G genotype of the rs5743611 polymorphism within the TLR1 gene was associated with severe coronary atherosclerosis in females (OR = 5.54, 95% CI = 1.54-19.89, p = 0.007).* ***Conclusion.*** *rs5743611 polymorphism within the TLR1 gene is associated with severe coronary atherosclerosis in female patients with coronary artery disease.*

Key words: atherosclerosis, females, innate immunity, Toll-like receptors, SYNTAX score, gene polymorphisms.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Жидкова Ирина Игоревна, *к. м.н., врач-кардиолог, научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»*
Адрес: *650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6*

Понасенко Анастасия Валериевна, *к.м.н., заведующая лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»*
Адрес: *650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6*

Кутихин Антон Геннадьевич, *к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»*
Адрес: *650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6*

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что существуют гендерные различия в структуре сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности. В странах Европы 42% всех смертей у женщин и 38% смертей у мужчин в возрасте до 75 лет связаны с ССЗ [1]. В России распространенность метаболических факторов риска среди женщин несколько выше, чем среди мужчин (избыточная масса тела – 62,8% и 56,2%, ожирение – 32,9% и 18,6%, повышенный уровень общего холестерина более 5 ммоль/л – 56,4% и 47,8%, повышенное артериальное давление – 48,4% и 46,6%, соответственно) [2]. Низкие уровни холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) являются более важным фактором риска развития ССЗ у женщин, в отличие от мужчин. Установлено, что морфология атеросклеротических бляшек (АСБ) у женщин и у мужчин различается. У женщин в большей степени выражены воспалительные процессы в коронарных артериях, чем у мужчин [3]. Однако, несмотря на выявленные половые различия в исследовании EuroHeart было показано, что женщины недостаточно представлены во многих важных кардиологических исследованиях [4].

Многочисленные эпидемиологические исследования подтвердили роль хронического воспаления как значимого фактора в развитии атеросклероза и его осложнений [5–7]. Вместе с тем, функционально значимые аллельные варианты генов воспалительного ответа [Toll-like рецепторов (*TLRs*)] могут иметь существенное влияние как на предрасположенность к ССЗ, так и на особенности клинического течения атеросклеротического процесса [степени атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА)] в зависимости от пола пациентов [7, 12].

Цель исследования: провести анализ ассоциаций аллельных вариантов генов *TLRs* с тяжестью атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА) у женщин и мужчин с ишемической болезнью сердца (ИБС), оцененной по шкале SYNTAX SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 292 пациента с верифицированным диагнозом ИБС: 53 (18,15%) женщины и 239 (81,85%) мужчин. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института. Работа выполнялась в рамках проведения регистра коронарного шунтирования (КШ) на базе ФГБНУ «НИИ КПССЗ» с 2011 по 2012 годы.

Критерии включения: принадлежность пациента к русской популяции (на основании анкетных и паспортных данных), проживание в Кемеровской области в течение по меньшей мере двух поколений, подтвержденный по данным КАГ стеноз коронарных артерий и наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения: наличие аутоиммунных, хронических инфекционных и психических заболеваний в анамнезе, злокачественных новообразований.

Описание исследования. Всем пациентам с целью верификации наличия и определения степени тяжести атеросклероза КА, топической диагностики стенозирующих поражений КА и расчета шкалы SYNTAX SCORE [8] проводилась диагностическая КАГ по методу M. Judkins (1967) на ангиографическом аппарате Innova 3100 Cardiac Angiography System (General Electric Healthcare, США). Диагноз ИБС верифицирован на основании Национальных рекомендаций Российского кардиологического общества. В зависимости от показателей по шкале SYNTAX SCORE пациенты были разделены на две группы: в группу с низким риском (0–22 баллов) включены 180 пациентов (61,64%), а в группу со средним и высоким риском (от 23 баллов и выше) – 112 человек (38,36%). Клинико-анамнестические характеристики пациентов представлены в *табл. 1.* Из анализа данной таблицы следует, что пациенты с прогностически неблагоприятным показателем по шкале SYNTAX SCORE (от 23 баллов и выше) имели

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Хуторная Мария Владимировна, *младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии Федерального Государственного бюджетного научного 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 научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний».*
Адрес: *650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6*

Таблица 1

Клинико-анамнестические характеристики пациентов в зависимости от показателей по шкале SYNTAX SCORE

Показатели	SYNTAX SCORE ⩽ 22 баллов, *n* = 180 (61,64%)	SYNTAX SCORE ⩾ 23 баллов, *n* = 112 (38,36%)	*p*
Мужчины, *n* (%)	147 (81,67)	92 (82,14)	0,76
Женщины, *n* (%)	33 (18,33)	20 (17,86)	
Возраст, лет	58,00 (53,00;63,00)	58,00 (54,00;63,00)	0,50
ИМТ*, кг/м^2	28,41 (24,49;31,30)	28,67 (25,81;32,69)	0,14
НУО*, *n* (%)	50 (27,78)	37 (33,04)	0,09
ОНМК*, *n* (%)	17 (9,44)	14 (12,50)	0,36
ИМ, *n* (%)	134 (74,44)	90 (80,36)	0,19
АГ*, *n* (%)	159 (88,33)	103 (91,96)	0,36
Курящие, *n* (%)	130 (72,22)	66 (58,93)	0,05
МФА*, *n* (%)	156 (86,67)	97 (86,61)	0,34
Стенокардия III–IV ФК*, *n* (%)	79 (43,89)	60 (53,57)	0,17
Длительность ИБС, лет	2,00 (1,00;6,00)	3,00 (1,00; 7,50)	0,028
⩾ двухсосудистое поражение КА *, *n* (%)	119 (66,11)	104 (92,86)	<0,0001
ХСН* (NYHA*) ФК III–IV, *n* (%)	53 (29,44)	29 (25,89)	0,44
ХС ЛПВП*, ммоль/л	1,03 (0,85;1,22)	0,92 (0,78;1,09)	0,007

Примечания: АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; КА – коронарные артерии; МФА – мультифокальный атеросклероз; НУО – нарушения углеводного обмена (сахарный диабет второго типа и нарушение толерантности к углеводам); ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; NYHA – New York Heart Association.

уровни антиатерогенного ХС ЛПВП достоверно ниже, чем у пациентов с низким риском по шкале SYNTAX SCORE. Кроме того, эта группа пациентов, по данным КАГ, характеризовалась более тяжелым атеросклеротическим поражением КА (двух- и более сосудов) и более длительным течением ИБС.

Для выбора аллельных вариантов использовались базы данных NCBI dbSNP http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP), SNPinfohttp://snpinfo.niehs.nih.gov/snpinfo/snpfunc.htm) и SNPnexus http://www.snp-nexus.org/) [9, 10]. Данные о выбранных полиморфных вариантах представлены в *табл. 2*.

Тремя основными критериями для выбора однонуклеотидных полиморфизмов были предполагаемые или доказанные функциональные последствия на молекулярном уровне, высокая распространенность их в популяции (частота минорного аллеля ⩾5% в русской популяции согласно HapMap) и малое количество или отсутствие исследований по данной теме.

Изучались ассоциации 8 вариабельных сайтов 4 генов: *TLR1* (rs5743551 и rs5743611), *TLR2* (rs3804099 и rs5743708), *TLR4* (rs4986790 и rs4986791), *TLR6* (rs3775073 и rs5743810). Геномная ДНК выделялась из лейкоцитов фенол-хлороформным методом в соответствии со стандартным протоколом. Генотипирование проводилось в 96-луночном формате по технологии TaqMan (аллель-специфичная ПЦР в реальном времени) при помощи амплификатора Applied Biosystems ViiA 7 Real-Time PCR System в соответствии с протоколом производителя.

Статистическая обработка. Статистическую обработку результатов исследований проводили на персональном компьютере с применением пакета прикладных программ SPSS for Windows, versions 13.0, 17.0 (SPSS Inc., США). Статистический анализ результатов генотипирования проводился посредством программы SNPStats [11]. Равновесие Харди-Вайнберга определялось при помощи критерия хи-квадрат Пирсона с одной степенью свободы для сравнения наблюдаемых и ожидаемых частот генотипов. Распределение частот генотипов во всех исследуемых группах соответствовало равновесию Харди-Вайнберга. Для оценки риска вычислялись отношение шансов (ОШ) и 95-процент-

Таблица 2

Перечень исследуемых полиморфных вариантов генов *TLRs*

Полиморфизм	Нуклеотидная замена	Хромосомная позиция	Аминокислотная замена
TLR1			
rs5743551	T>C	38807654	5'-upstream
rs5743611	C>G	38800214	Arg80Thr
TLR2			
rs3804099	T>C	154624656	Asn199Asn
rs5743708	G>A	154626317	Arg753Gln
TLR4			
rs4986790	A>G	120475302	Asp299Gly
rs4986791	C>T	120475602	Thr399Ile
TLR6			
rs3775073	T>C	38829832	Lys421Lys
rs5743810	A>G	38830350	Ser249Pro

ный доверительный интервал (ДИ) для ОШ по пяти моделям наследования (кодоминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и лог-аддитивной). Различия признавались статистически значимыми при вероятности отклонить верную нулевую гипотезу *p* менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенного генетического исследования определено, что гетерозиготный C/G генотип аллельного варианта rs5743611 гена TLR1 ассоциирован с увеличением риска развития выраженного коронарного атеросклероза (показатель по шкале SYNTAX SCORE ⩾ 23 баллов) у женщин с ИБС (ОШ = 5,54, 95% ДИ = 1,54–19,89, $p = 0,007$), тогда как для мужчин такой ассоциации не выявлено (*табл. 3*). Однако иных ассоциаций с аллельными вариантами генов *TLRs*: *TLR1* (rs5743611), *TLR2* (rs3804099 и rs5743708), *TLR4* (rs4986790 и rs4986791), *TLR6* (rs3775073 и rs5743810) с риском поражения КА по шкале SYNTAX SCORE ⩾ 23 баллов не выявлено.

Обсуждая представленные данные, следует отметить, что в последние годы накапливается все больше сведений о заболеваниях, связанных с *TLRs* [12–15]. Описано множество полиморфизмов генов *TLRs*, однако данные о влиянии большинства из них на развитие ИБС и атеросклероза остаются противоречивыми. Реакция клетки напрямую зависит от способности ее рецепторного аппарата (*TLRs*) распознавать агенты, несущие на своей по-

Таблица 3

Связь аллельных вариантов генов *TLRs* с риском поражения КА по шкале SYNTAX SCORE ⩾ 23 в зависимости от пола

Пол	Генотипы	SYNTAX SCORE ⩽22 баллов *n* = 180 (61,64%)	SYNTAX SCORE ⩾23 баллов *n* = 112 (38,36%)	ОШ (95% ДИ)	*p*
TLR1 rs5743551, n = 290					
Женщины	T/T	21 (63,63)	13 (68,42)	1,00	0,96
	C/T	10 (30,31)	6 (31,58)	1,02 (0,30–3,52)	
	C/C	2 (6,06)	–	–	
Мужчины	T/T	93 (63,27)	63 (69,23)	1,00	0,90
	C/T	50 (34,01)	25 (27,47)	0,73 (0,41–1,30)	
	C/C	4 (2,72)	3 (3,30)	1,08 (0,23–5,00)	

Продолжение на стр. 32

Продолжение. Начало на стр. 31

Пол	Генотипы	SYNTAX SCORE ⩽ 22 баллов *n* = 180 (61,64%)	SYNTAX SCORE ⩾ 23 баллов *n* = 112 (38,36%)	ОШ (95% ДИ)	*p*
TLR1 rs5743611, n = 291					
Женщины	C/C	25 (75,76)	6 (31,58)	1,00	0,007
	C/G	8 (24,24)	11 (57,89)	5,54 (1,54–19,89)	
	G/G	–	2 (10,53)	–	
Мужчины	C/C	82 (55,78)	59 (64,13)	1,00	0,34
	C/G	55 (37,41)	29 (31,52)	0,73 (0,41–1,28)	
	G/G	10 (6,81)	4 (4,35)	0,57 (0,17–1,90)	
TLR2 rs5743708, n = 291					
Женщины	G/G	30 (90,91)	18 (94,74)	1,00	0,62
	A/G	3 (9,09)	1 (5,26)	0,56 (0,05–5,85)	
Мужчины	G/G	134 (91,16)	86 (93,48)	1,00	0,52
	A/G	13 (8,84)	6 (6,52)	0,72 (0,26–1,97)	
TLR2 rs3804099, n = 291					
Женщины	T/T	12 (36,36)	5 (26,32)	1,00	0,35
	C/T	14 (42,42)	8 (42,11)	1,29 (0,33–5,06)	
	C/C	7 (21,22)	6 (31,58)	1,87 (0,41–8,55)	
Мужчины	T/T	70 (47,62)	36 (39,13)	1,00	0,033
	C/T	60 (40,82)	36 (39,13)	1,18 (0,66–2,11)	
	C/C	17 (11,56)	20 (21,74)	2,43 (1,12–5,27)	
TLR4 rs4986790, n = 291					
Женщины	A/A	29 (87,88)	15 (78,95)	1,00	0,65
	A/G	3 (9,09)	3 (15,79)	1,98 (0,35–11,06)	
	G/G	1 (3,03)	1 (5,26)	1,83 (0,11–31,46)	
Мужчины	A/A	126 (85,71)	75 (81,52)	1,00	0,39
	A/G	21 (14,29)	17 (18,48)	1,38 (0,69–2,79)	
	G/G	–	–	–	
TLR4 rs4986791, n = 291					
Женщины	C/C	29 (87,88)	15 (78,95)	1,00	0,65
	C/T	3 (9,09)	3 (15,79)	1,98 (0,35–11,07)	
	T/T	1 (3,03)	1 (5,26)	1,83 (0,11–31,44)	
Мужчины	C/C	125 (85,03)	74 (80,43)	1,00	0,36
	C/T	22 (14,97)	18 (19,57)	1,41 (0,71–2,80)	
	T/T	–	–	–	
TLR6 rs3775073, n = 291					
Женщины	T/T	13 (39,39)	5 (26,32)	1,00	0,06
	T/C	17 (51,52)	8 (42,11)	1,19 (0,31–4,50)	
	C/C	3 (9,09)	6 (31,58)	5,24 (0,93–29,56)	
Мужчины	T/T	45 (30,61)	28 (30,43)	1,00	0,86
	T/C	71 (48,30)	46 (50)	1,02 (0,56–1,87)	
	C/C	31 (21,09)	18 (19,57)	0,94 (0,44–1,99)	

Окончание на стр. 33

Окончание. Начало на стр. 31

Пол	Генотипы	SYNTAX SCORE ⩽ 22 баллов *n* = 180 (61,64%)	SYNTAX SCORE ⩾ 23 баллов *n* = 112 (38,36%)	ОШ (95% ДИ)	*p*
TLR6 rs5743810, n = 291					
Женщины	G/G	11 (33,33)	11 (57,89)	1,00	0,17
	A/G	17 (51,52)	7 (36,84)	0,40 (0,12–1,35)	
	A/A	5 (15,15)	1 (5,26)	0,20 (0,02–2,05)	
Мужчины	G/G	67 (45,58)	34 (36,96)	1,00	0,16
	A/G	62 (42,18)	42 (45,65)	1,32 (0,75–2,34)	
	A/A	18 (12,24)	16 (17,39)	1,77 (0,80–3,89)	

верхности «сигнальные» молекулярные структуры чужеродности, так называемые патогенассоциированные молекулярные паттерны, или «образы», (pathogen-associated molecular patterns – PAMPs): ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота), РНК (рибонуклеиновая кислота) вирусов, бактерий, грибов и др. [13, 14, 16].

Развитие воспаления, лежащее в основе дестабилизации бляшек и дисфункции эндотелия, связано с активацией *TLRs* и индукцией синтеза провоспалительных цитокинов. Накапливающийся в области атеросклеротической бляшки модифицированный холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) может служить эндогенным лигандом для *TLR4*. Лигандами *TLRs* в зоне бляшки также служат белки теплового шока и компоненты микроорганизмов, проникающих в бляшки. Механизмы повреждения после активации *TLRs* заключаются в развитии асептического воспаления без участия патогенов и сводятся к активной продукции метаболитов арахидоновой кислоты, к выбросу кислородных радикалов, дегрануляции лейкоцитов с выходом в ткани эластазы и протеолитических ферментов, простагландинов и фактора, активирующего тромбоциты [13, 14, 16].

Дальнейшее развитие реакции воспаления приводит к активации процесса формирования АСБ, привлечению новых клеток, полному закрытию просвета сосуда или переходу бляшки в стадию распада (дестабилизации АСБ) с образованием тромбов, также способных закрыть просвет сосуда и вызвать серьезные осложнения (прогрессирующую стенокардию, инфаркт миокарда, ишемический инсульт) [13]. *TLRs* запускают каскад основных проатерогенных цитокинов [17]. Активация врожденного иммунитета сопровождается развитием воспалительных процессов и, как следствие, участвует в патогенезе системных заболеваний с воспалительными компонентами (атеросклероза, ИБС).

В связи с этим в настоящее время перспективным выглядит изучение генетических факторов, определяющих воспалительный ответ. Анализ генетических ассоциаций (исследование аллельных вариантов в генах-кандидатах) является в настоящее время ведущим подходом при изучении роли генетической составляющей в патогенезе ИБС и атеросклероза [9, 10, 18].

В настоящее время все большее внимание уделяется зависимым от пола различиям заболеваний сердечно-сосудистой системы. Так, например, при использовании «Фрамингемской шкалы риска» (Framingham Risk Score), включающей возраст, артериальную гипертензию, курение, сахарный диабет и гиперлипидемию, было установлено, что большая часть популяции среднего возраста классифицируется как имеющая низкий или умеренный риск, и более 3/4 женщин вплоть до возраста 80 лет имеют 10-летний Фрамингемский риск ССЗ ниже 10%, что недостаточно точно отражает реальный риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности [19].

Участие *TLRs* в развитии атеросклероза показано в исследовании Huang C. с соавторами, в котором были изучены уровни экспрессии провоспалительных цитокинов и *TLR4* у 119 здоровых женщин без клинического проявления атеросклероза, разделенных на 2 группы в зависимости от показателей Фрамингемской шкалы сердечно-сосудистого риска: <10% и от 10 до 20%. Исследование показало, что женщины с низким риском (<10%) по данной шкале имели большее значение толщины комплекса интима-медиа и большие показатели *TLR4*-опосредованной активации интерлейкина-1 (IL-1) в отличие от женщин с более высоким сердечно-сосудистым риском [7]. В нашем исследовании установлено, что гетерозиготный C/G генотип аллельного варианта rs5743611 гена *TLR1* ассоциирован с увеличением риска развития выраженного

коронарного атеросклероза (показатель по шкале SYNTAX SCORE ⩾ 23 баллов) у женщин с ИБС (ОШ = 5,54, 95% ДИ = 1,54–19,89, $p = 0,007$), тогда как для мужчин такой ассоциации не выявлено.

Наиболее вероятно, что данный аллельный вариант способствует снижению чувствительности *TLR1* рецептора, что ведет к сниженной продукции провоспалительных цитокинов, однако в создающихся условиях повышается чувствительность к инфекциям. Поэтому наличие даже минимального инфицирования АСБ бактериями, являющимися экзогенными лигандами для *TLR1*, способно вызывать неконтролируемую воспалительную реакцию в сосудистой стенке с выраженным атеросклеротическим поражением КА. Этот эффект особенно выражен у женщин на фоне сложного воздействия эстрогенов (прямые и непрямые эффекты) на сердечно-сосудистую систему [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в проведенном исследовании у женщин выявлена ассоциация гетерозиготного C/G генотипа аллельного варианта rs5743611 гена *TLR1* с высоким риском тяжелого атеросклеротического поражения коронарных артерий (повышение в 5,5 раза выявления тяжелых проявлений атеросклероза по показателю шкалы SYNTAX SCORE ⩾ 23 баллов). Данное исследование подтверждает участие вариабельности генов врожденного иммунитета в патогенезе ИБС и гипотезу гендерных различий в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости на генетическом уровне. Результаты настоящего исследования важны с позиции возможных генетических предикторов развития атеросклеротического поражения коронарных артерий у женщин.

Литература

1. Perk J., De Backer G., Gohlke H. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur. Heart J. 2012; 33: 1635–701.
2. Nichols M., Townsend N., Scarborough P. et al. European cardiovascular disease statistics 2012. Sophia Antipolis: European Heart Network, Brussels European Society of Cardiology; 2012.
3. Frink R.J. Gender gap, inflammation and acute coronary disease: are women resistant to atheroma growth? Observations at autopsy. J. Invasive Cardiol. 2009; Jun; 21 (6): 270–7.
4. Stramba-Badiale M. Women and research on cardiovascular diseases in Europe: a report from the European Heart Health Strategy (Euro Heart) project. Eur. Heart J. 2010; 31: 1677–85.
5. Whelton S.P., Narla V., Blaha M.J. et al. Association between resting heart rate and inflammatory biomarkers (high-sensitivity c-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen) (from the multi-ethnic study of atherosclerosis). Am. J. Cardiol. 2014; 113 (4): 644–9.
6. Wildgruber M., Filip K., Swirski et al. Molecular imaging of inflammation in atherosclerosis Theranostics. 2013; (3): 865–84.
7. Huang C.C., Liu K., Pope R.M. et al. Activated TLR signaling in atherosclerosis among women with lower Framingham risk score: the multi-ethnic study of atherosclerosis. PLoS One. 2011; 6: 1–9.
8. Sianos G., Morel M.A., Kappetein A.P. et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. Euro Intervention. 2005; 1 (2): 219–27.
9. Xu Z., Taylor J.A. SNPinfo: integrating GWAS and candidate gene information into functional SNP selection for genetic association studies. Nucleic Acids Res. 2009; 37: 600–5.
10. Dayem Ullah A.Z., Lemoine N.R., Chelala C. SNPnexus: a web server for functional annotation of novel and publicly known genetic variants (2012 update). Nucleic Acids Res. 2012; 40: 65–70.
11. Sol X., Guin E., Valls J. et al. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. Bioinformatics. 2006; 22 (15): 1928–9.
12. Koupenova M., Mick E., Mikhalev E. et al. Sex differences in platelet toll-like receptors and their association with cardiovascular risk factors. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2015; 35 (4): 1030–7.
13. Барбараш О.Л., Головкин А.С., Понасенко А.В. и др. Роль полиморфизма генов Toll-подобных рецепторов в развитии осложнений атеросклероза. Российский кардиологический журнал. 2015; 12 (4): 64–71.
14. Понасенко А.В., Хуторная М.В., Кутихин А.Г. и др. Роль полиморфизмов генов семейства Toll-подобных рецепторов в атеросклеротическом поражении сосудов сердца. Атеросклероз. 2015; 11 (3): 22–8.
15. Golovkin A.S., Ponasenko A.V., Khutornaya M.V. et al. Association of TLR and TREM-1 Gene Polymorphisms with Risk of Coronary Artery Disease in Russian Population. Gene. 2014; 550: 101–9.
16. Qian C., Cao X. Regulation of Toll-like receptor signaling pathways in innate immune responses. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2013; 1283: 67–74.
17. Хорева М.В., Ковальчук Л.В., Варивода А.С. и др. Опосредованные через Toll-подобные рецепторы выработка цитокинов и экспрессия поверхностных маркеров лейкоцитами человека. Аллергология и иммунология. 2006; 7 (2): 199–206.

18. Журавлев Ю.И., Назаренко Г.И., Рязанов В.В. и др. Новый метод анализа риска развития ишемической болезни сердца на основании геномных и компьютерных технологий. Кардиология. 2011; 2: 19–25.
19. Yusuf S., Rangarajan S., Teo K. et al. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries. N. Engl. J. Med. 2014; 71 (9): 818–27.
20. Ross R.L., Serock M.R., Khalil R.A. Experimental benefits of sex hormones on vascular function and the outcome of hormone therapy in cardiovascular disease. Curr. Cardiol. Rev. 2008; 4 (4): 309–22.

References

1. Perk J., De Backer G., Gohlke H. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur. Heart J. 2012; 33: 1635–701.
2. Nichols M., Townsend N., Scarborough P. et al. European cardiovascular disease statistics 2012. Sophia Antipolis: European Heart Network, Brussels European Society of Cardiology; 2012.
3. Frink R.J. Gender gap, inflammation and acute coronary disease: are women resistant to atheroma growth? Observations at autopsy. J. Invasive Cardiol. 2009; Jun; 21 (6): 270–7.
4. Stramba-Badiale M. Women and research on cardiovascular diseases in Europe: a report from the European Heart Health Strategy (Euro Heart) project. Eur. Heart J. 2010; 31: 1677–85.
5. Whelton S.P., Narla V., Blaha M.J. et al. Association between resting heart rate and inflammatory biomarkers (high-sensitivity c-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen) (from the multi-ethnic study of atherosclerosis). Am. J. Cardiol. 2014; 113 (4): 644–9.
6. Wildgruber M., Filip K., Swirski et al. Molecular imaging of inflammation in atherosclerosis Theranostics. 2013; (3): 865–84.
7. Huang C.C., Liu K., Pope R.M. et al. Activated TLR signaling in atherosclerosis among women with lower Framingham risk score: the multi-ethnic study of atherosclerosis. PLoS One. 2011; 6: 1–9.
8. Sianos G., Morel M.A., Kappetein A.P. et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. EuroIntervention. 2005; 1 (2): 219–27.
9. Xu Z., Taylor J.A. SNPinfo: integrating GWAS and candidate gene information into functional SNP selection for genetic association studies. Nucleic Acids Res. 2009; 37: 600–5.
10. Dayem Ullah A.Z., Lemoine N.R., Chelala C. SNPnexus: a web server for functional annotation of novel and publicly known genetic variants (2012 update). Nucleic Acids Res. 2012; 40: 65–70.
11. Sol X., Guin E., Valls J. et al. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. Bioinformatics. 2006; 22 (15): 1928–9.
12. Koupenova M., Mick E., Mikhalev E. et al. Sex differences in platelet toll-like receptors and their association with cardiovascular risk factors. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2015; 35 (4): 1030–7.
13. Barbarash O.L., Golovkin A.S., Ponasenko A.V. i dr. Rol' polimorfizma genov Toll-podobnyh retseptorov v razvitii oslozhneniy ateroskleroza. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2015; 12 (4): 64–71.
14. Ponasenko A.V., Khutornaya M.V., Kutikhin A.G. i dr. Rol' polimorfizmov genov semeystva Toll-podobnyh retseptorov v aterosklerotichеskom porazhenii sosudov serdtsa. Ateroskleroz. 2015; 11 (3): 22–8.
15. Golovkin A.S., Ponasenko A.V., Khutornaya M.V. et al. Association of TLR and TREM-1 Gene Polymorphisms with Risk of Coronary Artery Disease in Russian Population. Gene. 2014; 550: 101–9.
16. Qian C., Cao X. Regulation of Toll-like receptor signaling pathways in innate immune responses. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2013; 1283: 67–74.
17. Khoreva M.V., Koval'tchuk L.V., Varivoda A.S. i dr. Oposredovannye cherez Toll-podobnye retseptory vyrabotka tsitokinov i ekspressiya poverhnostnyh markerov leykotsitami cheloveka. Allergologiya i immunologiya. 2006; 7 (2): 199–206.
18. Zhuravlev Yu.I., Nazarenko G.I., Ryazanov V.V. i dr. Novyi metod analiza riska razvitiya ishemicheskoy bolezni serdtsa na osnovanii genomnyh i komp'yuternyh tehnologiy. Kardiologiya. 2011; 2: 19–25.
19. Yusuf S., Rangarajan S., Teo K. et al. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries. N. Engl. J. Med. 2014; 71 (9): 818–27.
20. Ross R.L., Serock M.R., Khalil R.A. Experimental benefits of sex hormones on vascular function and the outcome of hormone therapy in cardiovascular disease. Curr. Cardiol. Rev. 2008; 4 (4): 309–22.

Статья поступила 25.01.2016 . Принята к печати 20.06.2016.

БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ У ЖЕНЩИН С ПАТОЛОГИЕЙ ОРГАНОВ ЗРЕНИЯ

С.П. Синчихин[1], Л.В. Степанян[1], Л.Ш. Рамазанова[1], О.Б. Мамиев[1], О.А. Напылова[2]
[1] ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
[2] ЧУЗ «Медико-санитарная часть», Астрахань

В работе обсуждены офтальмологические проявления при различных патологических состояниях со стороны органов зрения. Представлен порядок ведения беременности и родов у женщин как с заболеваниями глаз, так и при офтальмологических морфо-функциональных изменениях, связанных с развитием гестационных осложнений. Отмечена допустимость проведения лазеро-хирургических методов лечения при патологических изменениях в органах зрения у беременной. Указаны офтальмологические изменения, учитывающиеся при выборе способа родоразрешения.

Ключевые слова: беременность, патология органов зрения, диагностика, осложнения.

Pregnancy and childbirth in women with pathology of organs of vision

S.P. Sinchihin[1], L.V. Stepanyan[1], L.Sh. Ramazanova[1], O.B. Mamiev[1], O.A. Napylova[2]
[1] Medical University «Astrakhan State Medical University» of the Ministry of Health
[2] «Health Service», Astrakhan

The article discussed the ophthalmic manifestations in various pathological conditions by the organs of vision. Presented by the order of pregnancy and childbirth in women with both diseases of the eye, and in ophthalmic morphological and functional changes associated with the development of gestational complications. It noted the admissibility of the laser-surgical treatment of pathological changes in the organs of a pregnant woman. Said ophthalmic changes are taken into account when choosing a mode of delivery.

Key words: pregnancy, pathology of eye, diagnosis, complications.

Одним из актуальных вопросов в современном акушерстве является ведение беременности и родов при экстрагенитальных заболеваниях. В специальной литературе, в основном, представлена наиболее часто встречающаяся у беременных соматическая патология, а глазным болезням уделяется не вполне достаточное внимание. Вместе с тем, особенности течения беременности могут найти отражение в изменении состояния сетчатки, зрительного нерва, роговицы, хрусталика, сосудов глазного дна, и, наоборот, особенности течения глазных болезней могут оказать существенное влияние на тактику ведения беременности и выбор способа родоразрешения [1–5]. Именно поэтому считаем крайне важным уделять особое внимание органу зрения беременной врачей ряда специальностей (акушера-гинеколога, окулиста, терапевта, невропатолога и др.), которые осуществляют наблюдение за женщиной в гестационном периоде.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Синчихин Сергей Петрович, *д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ*
Адрес: *414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121*

Степанян Лусине Вардановна, *к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ*
Адрес: *414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121*

Рамазанова Лия Шамильевна, *д.м.н., доцент кафедры отоларингологии и офтальмологии ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный офтальмолог МЗ Астраханской области, главный внештатный офтальмолог МЗ РФ по ЮФО, заведующая офтальмологическим отделением хирургической службы ЧУЗ «Медико-санитарная часть»*
Адрес: *414057, г. Астрахань, ул. Кубанская, 5*

Мамиев Олег Борисович, *д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ*
Адрес: *414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121*

Напылова Ольга Александровна, *врач-офтальмолог, офтальмологическое отделение хирургической службы ЧУЗ «Медико-санитарная часть»*
Адрес: *414057, г. Астрахань, ул. Кубанская, 5*

По данным ряда авторов, в настоящее время показаниями для выполнения операции кесарева сечения в 20–45% клинических случаях являются изменения на глазном дне и миопия высокой степени [6, 7]. Вместе с тем, наш опыт практической работы позволяет нам утверждать необоснованность указанного количества оперативных родов по причинам заболеваний глаз.

Согласно документам, регламентирующим в настоящее время работу акушера-гинеколога, все беременные должны быть осмотрены офтальмологом на 10–14-й неделе беременности с обязательным проведением офтальмоскопии в условиях максимального лекарственного мидриаза. При миопии средней и высокой степени беременных осматривают в каждом триместре. Повторный осмотр офтальмологом показан на 36–37-й неделе беременности, в этот период делается окончательное заключение о выборе метода родоразрешения по офтальмологическим показаниям. При проведении в гестационном периоде хирургического лечения на органах зрения офтальмологическое обследование беременных необходимо проводить каждый месяц [8–11].

В том случае, если период гестации протекает без осложнений, патологии со стороны сосудов сетчатки, как правило, не бывает. Однако в некоторых случаях при физиологически протекающей беременности могут наблюдаться незначительные и обратимые изменения центрального глазного давления за счет увеличения нагрузки на сердечно-сосудистую систему [12, 13].

Другими словами, как при физиологически протекающей беременности, так и при ее осложненном течении могут быть изменения гемодинамики глаза, связанные с перестройкой центрального и мозгового кровообращения [2, 14]. При этом гемодинамические (макро- и микроциркуляторные) изменения могут быть как функциональными, так и органическими. Функциональные сдвиги без офтальмоскопических нарушений на сетчатке проявляются изменением калибра и хода ретинальных сосудов (*рис. 1*). Органические изменения на глазном дне проявляются острой непроходимостью артерий и ее ветвей, кровоизлияниями в сетчатку, ее отек и отслойку (*рис. 2*).

Под особым контролем окулиста должны находиться беременные с гипертонической болезнью, патологией почек и эндокринных органов, заболеваниями нервной системы и последствиями черепно-мозговых травм. Указанной категории пациенток назначаются регулярные осмотры (один раз в месяц), чтобы по состоянию глазного дна контролировать динамику процесса [15]. При ухудшении состояния сосудов на глазном дне, появлении признаков поражения сетчатки и зрительного нерва (*рис. 3*) необходим срочный осмотр беременной акушером-гинекологом и терапевтом для оценки эффективности лечения и его коррекции, решения вопроса о способе родоразрешения.

Рисунок 1. Изменение ретинальных сосудов: артерии сужены, вены полнокровны, извиты

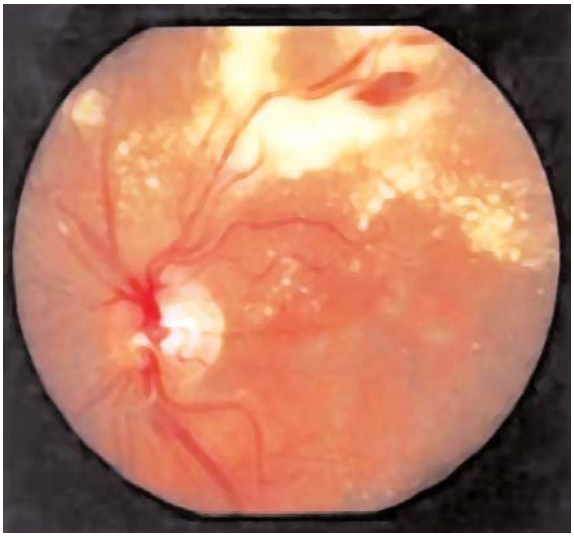

Рисунок 2. Экссудативная отслойка сетчатки с отложением твердого экссудата

Рисунок 3. Гипертоническая ангиопатия сетчатки с интраретинальными геморрагиями и отеком диска зрительного нерва

На ранних сроках гестационного периода, при развитии раннего токсикоза, сопровождающегося частой рвотой, могут наблюдаться различные варианты ангиопатий сетчатки (расширение вен, сужение артерий, извитость отдельных артериол, гиперемия диска зрительного нерва) (*рис. 4*) [12, 16–18].

В редких клинических ситуациях при неукротимой рвоте могут возникать кровоизлияние в сетчатку и ретробульбарный неврит. Проведение соответствующей терапии раннего токсикоза беременной в условиях акушерского стационара с положительным эффектом устраняет вышеуказанные офтальмологические изменения.

Рисунок 4. Гиперемия диска зрительного нерва, расширение вен сетчатки

Осложнения беременности в виде угрозы прерывания или анемии легкой и средней степени тяжести не оказывают существенного влияния на состояние органа зрения у беременных. Однако такие осложнения при беременности, как преэклампсия и анемия тяжелой степени, как правило, всегда сопровождаются значительными изменениями гемодинамики на глазном дне. В основе патогенеза преэклампсии лежат тотальный эндотелиоз (болезнь эндотелия), тромбофилия, системные сосудистые расстройства: генерализованный спазм сосудов, нарушение реологии и агрегатного состояния крови, микроциркуляции, а также изменение проницаемости сосудистой стенки, что приводит к гиповолемии и протеинурии. При преэклампсии у беременной отмечаются сужение сосудов сетчатки и снижение кровенаполнения сосудистой оболочки глаза более чем на 65%. Существует прямо пропорциональная корреляционная связь между степенью тяжести преэклампсии и выраженностью ангиопатии сетчатки глаз. Следует отметить, что при анемии тяжелой степени наблюдаются аналогичные вышеуказанные офтальмологические признаки, которые встречаются у беременных при преэклампсии [19].

Наиболее опасными осложнениями у беременных при прогрессировании преэклампсии являются отек диска зрительного нерва (*рис. 5*), кровоизлияние в сетчатку и ее отслойка (*рис. 6*).

Рисунок 5. Отек диска зрительного нерва и перипапиллярной сетчатки: вены расширены, кровоизлияния в перипапиллярной области

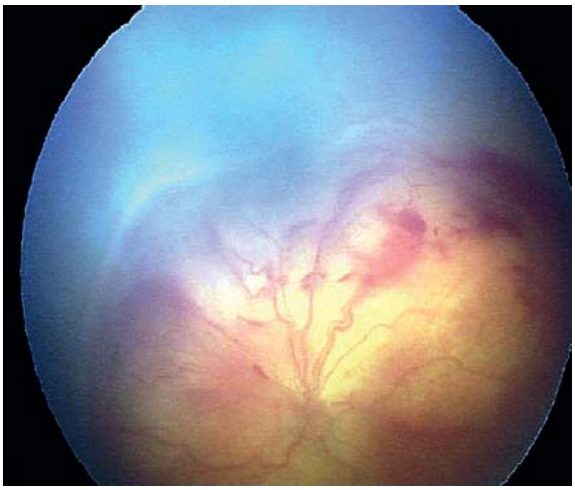

Рисунок 6. Экссудативная отслойка сетчатки

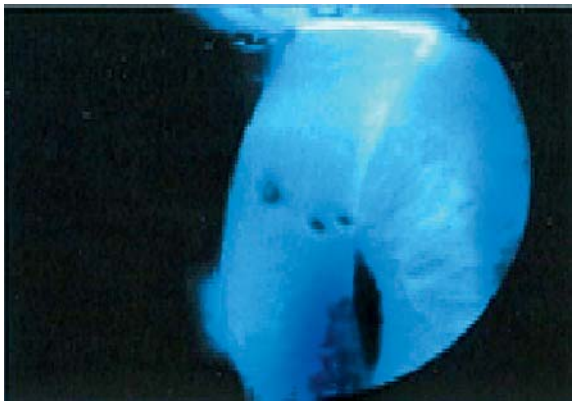

Рисунок 7. Нестабильность слезной пленки (наличие ранних, до 10 с, разрывов слезной пленки) при окрашивании 0,1–0,2% раствором флуоресцеина натрия при пробе Норна

Существуют продромальные клинические признаки отслойки сетчатки в виде субъективных жалоб беременной на периодическое затуманивание (снижение остроты) зрения, появление перед глазами аномальных световых ощущений в виде мелькания «мушек», световых искр. Данные жалобы обусловлены задней отслойкой стекловидного тела, частичным гемофтальмом или выраженной витреоретинальной тракцией. В указанной клинической ситуации необходимо незамедлительное применение лекарственных средств, улучшающих гемодинамику, усиление симптоматического лечения, а также быстрое решение вопроса о необходимости оперативного родоразрешения [2, 19, 20].

Некоторые женщины в период беременности отмечают сухость глаз и светобоязнь, что связано со снижением функциональной активности слезных желез ввиду гормональной перестройки организма. Снижение функциональной активности слезных желез подтверждается биомикроскопией роговой оболочки, окрашенной 0,1–0,2% раствором флюоресцеина натрия с задержкой мигательных движений на 10–20 секунд (проба Норна) (*рис. 7*). Указанные негативные симптомы бесследно проходят после родов. Женщины, использующие контактные линзы, также по причине снижения выработки слезы в гестационном периоде могут почувствовать дискомфорт, покраснение глаз и чувство инородного тела. При таких состояниях пациенткам необходимо отказаться на время от контактной коррекции и пользоваться очками.

В редких клинических ситуациях при физиологическом течении беременности женщины могут предъявлять жалобы на снижение остроты зрения вдаль, усталость глаз и ухудшение остроты зрения, связанные со спазмом аккомодационной мышцы, находящейся внутри глаза. После родов спазм аккомодации может пройти без последствий, а может перейти в близорукость. В некоторых клинических наблюдениях возможно снижение аккомодации более чем на 1 диоптрию (D) во второй половине беременности. Изменение аккомодации происходит из-за нарушения проницаемости прозрачного хрусталика на фоне изменения гормонального фона пациентки по мере прогрессирования гестационного срока. В связи с этим при появлении любых вышеперечисленных жалоб и других неприятных ощущений, касающихся зрения, беременную необходимо направить на консультацию к врачу-офтальмологу. Осмотр офтальмолога позволит своевременно диагностировать нефизиологические изменения со стороны органов зрения и выявить связь возникшей патологии с осложненным течением беременности или имеющимся соматическим заболеванием. Следует отметить, что результаты рефракционной хирургии глаза во время или сразу после беременности мало предсказуемы, поэтому, по нашему мнению, оперативное лечение нарушений аккомодации необходимо отложить и лучше провести в отдаленном послеродовом периоде, когда величина аккомодации вернется к прежнему уровню.

Одним из наиболее распространенных офтальмологических заболеваний является миопия, или близорукость. По нашим данным, в настоящее время в структуре экстрагенитальной

патологии у беременных миопия составляет 18–20% [9].

Наблюдения показывают, что при неосложненном течении беременности ухудшения заболевания при любой степени близорукости, как правило, не происходит. Вместе с тем, в период проведения прегравидарной подготовки для пациентки, имеющей изменения со стороны органов зрения, необходимо проведение комплексного обследования и консультации у врача-офтальмолога. Специальное обследование должно включать: определение остроты зрения, состояния полей зрения, измерение внутриглазного давления, биомикроскопию структур глазного яблока, осмотр глазного дна с линзой Гольдмана в условиях максимального медикаментозного мидриаза. Комплексное обследование органов зрения пациенток с миопией позволяет сделать заключение о целесообразности проведения специального лечения перед планируемой беременностью.

Ухудшение зрения во время беременности при миопии так же, как и при отсутствии этого заболевания, связано со снижением внутриглазного давления и дефицитом кровообращения, которое наблюдается при прогрессировании преэклампсии и, в некоторых случаях, при раннем токсикозе (рвоте беременных). За счет системного спазма артериол происходит снижение кровообращения глаз, внутриглазного давления и, как следствие, ухудшается кровоток в цилиарном теле, участвующем в регуляции гидродинамических показателей органов зрения.

Одним из наиболее опасных осложнений со стороны органов зрения у любой категории беременных считается отслойка сетчатки. Как известно, наиболее распространенной причиной отслойки сетчатки является периферическая витреохориоретинальная дистрофия (ПВХРД) (*рис. 8*).

Механизм формирования разрыва сетчатки при указанном состоянии (ПВХРД) связан с наличием тракций (натяжения) со стороны стекловидного тела на фоне сформированной соединительнотканной спайки между витреумом и сетчаткой в месте ее истончения (дистрофии).

Следует отметить, что ПВХРД несколько чаще развивается на фоне миопии (от 35 до 72%), после оперативных вмешательств, в частности факоэмульсификации катаракты (до 3%) и может прогрессировать, несмотря на ранее проведенную отграничительную лазерную коагуляцию (от 25 до 30%) [3, 12, 13, 21].

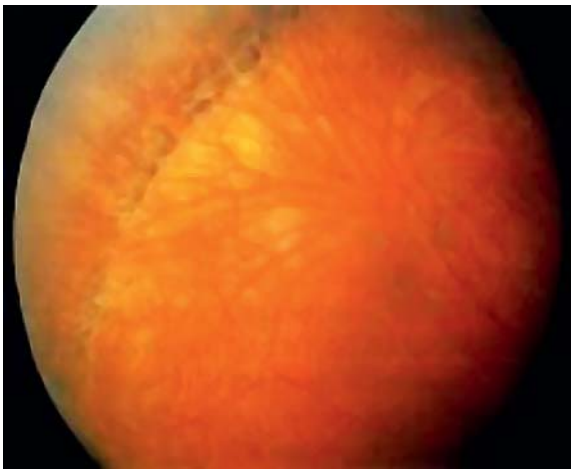

Рисунок 8. Периферическая витреохориоретинальная дистрофия

Вместе с тем, согласно нашим наблюдениям, степень миопии не связана с риском и тяжестью ПВХРД, и, следовательно, на ее основании нельзя оценить опасность офтальмологических осложнений в родах. Мы не разделяем мнение о том, что при близорукости до 6,0 D возможно родоразрешение через естественные родовые пути, а при миопии более высокой степени показана операция кесарева сечения. По нашему убеждению, выбор метода родоразрешения должен основываться на оценке дистрофических изменений в сетчатке, представляющих угрозу развития осложнений, а также на наличии/отсутствии дистрофической отслойки.

По мнению Е.Е.Краснощековой, Э.В.Бойко и Ф.Е.Шадричева (2011), самостоятельное родораз-

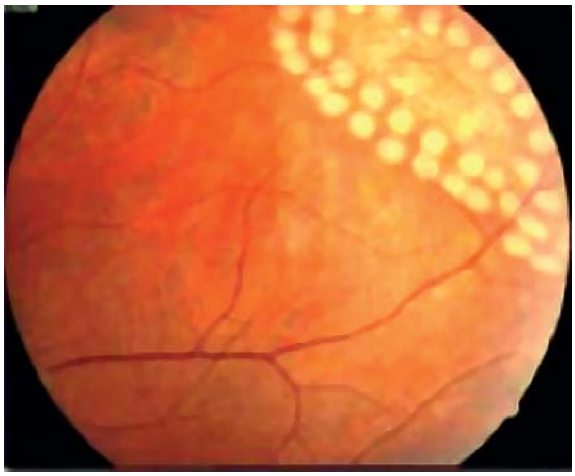

Рисунок 9. Зона ПВХРД, отграниченная лазерными коагулянтами

решение возможно даже после операции, выполненной по поводу отслойки сетчатки (ОС), при условии полного анатомического прилегания сетчатки и блокирования разрывов до 35–37 недель гестации, а также после перенесенной операции по поводу ОС, выполненной до беременности и при благополучном состоянии сетчатки к моменту родов. Проведение абдоминального родоразрешения по причине состояния органов зрения авторы рекомендуют при выявлении отслойки сетчатки, прогностически опасных видов ПВХРД в сроки, когда их хирургическое и лазерное лечение уже затруднительно (35–37 недель беременности и более). Лечение ОС и прогностически опасных видов ПВХРД необходимо выполнить в таких случаях в раннем послеродовом периоде [10].

Авторы статьи придерживаются твердого мнения, что для предупреждения развития необратимых нарушений со стороны органов зрения необходимы своевременная диагностика и лечение гестационных осложнений. При терапии преэклампсии важной является адекватная доза магния сухого вещества, при лечении анемии обязательно применение железосодержащих препаратов, а в комплекс мероприятий при лечении раннего токсикоза необходимо включать, помимо дезинтоксикационных растворов, препараты и физиотерапевтические методы, обладающие нейролептическими и седативными свойствами.

Медикаментозное лечение органов зрения в период беременности заключается в применении системных препаратов, улучшающих микроциркуляцию и обменные процессы в сетчатке. Применение лекарственных препаратов в виде глазных капель, обладающих антиоксидантными свойствами, в период беременности противопоказано.

Немедикаментозное лечение при органических изменениях на сетчатке глаза направлено на блокирование распространения патологического процесса и предупреждение его прогрессирующих морфологических изменений. Отграничивающая лазерная коагуляция сетчатки является на сегодняшний день наиболее эффективной и наименее травматичной мерой профилактики отслойки сетчатки при ПВХРД в период беременности и родов (*рис. 9*).

Своевременно проведенная коагуляция сетчатки глаза позволяет свести до минимума опасность возникновения ее отслойки. Лазерная коагуляция сетчатки может проводиться при любом гестационном сроке. Однако, с профилактической целью указанное наиболее бережное оперативное вмешательство на органах зрения целесообразно проводить в прегравидарном периоде. Если после коагуляции за время беременности состояние глазного дна не ухудшилось, роды через естественные родовые следует считать допустимыми. Вместе с тем, в некоторых случаях возможно прогрессирование ПВХРД, несмотря на выполненную ранее отграничительную лазерную коагуляцию сетчатки (ЛКС). В таких клинических ситуациях следует выполнять оперативное родоразрешение.

В течение гестационного периода может наблюдаться прогрессирование уже имеющихся заболеваний органов зрения, например, диабетической ретинопатии, опухолевидных образований и др. В то же время, беременность может оказывать благоприятное влияние на такое заболевание, как глаукома, в связи с наблюдающимся в гестационном периоде снижением внутриглазного давления. При наблюдении в гестационном периоде за пациенткой, имеющей глаукому, необходимо учитывать возможное побочное влияние лекарственных средств не только на организм беременной, но и на внутриутробное развитие плода. При беременности следует использовать максимально низкие дозы антиглаукомного препарата. В необходимых редких случаях при глаукоме у беременной допустимо проведение лазерного хирургического лечения с применением местных анестезиологических средств [4, 22, 23].

В гестационном периоде большое внимание нужно уделять беременным, перенесшим такие рефракционные операции, как кератотомию и фоторефрактивную кератэктомию. Эти оперативные вмешательства проводятся на роговице глаза. Они изменяют ее преломляющую способность и обеспечивают высокую остроту зрения. Решение о тактике ведения родов зависит от сроков давности оперативного вмешательства, степени миопии до операции, наличии изменений на глазном дне, возраста женщины. Следует учитывать также и паритет родов. Если первые роды прошли благополучно через естественные родовые пути, а в период наблюдения состояние глазного дна и степень близорукости не ухудшились, то прогноз исхода для морфо-функционального состояния органов зрения при последующих беременностях и родах следует считать благоприятным.

Особой клинической формой патологии глаз являются их поражения инфекционными заболе-

ваниями, в частности, при токсоплазмозе и туберкулезе.

При врожденном токсоплазмозе могут встречаться колобомы (от греч. *kolobos* — изувеченный; дефект в оболочках глаза) соска зрительного нерва и желтого пятна, атрофия зрительного нерва, кератит, хориоидит, близорукость, хориоретинит, врожденная катаракта, дегенерация желтого пятна, микрофтальм, врожденная глаукома. При приобретенном токсоплазмозе могут также наблюдаться центральный хориоретинит, а также неврит и атрофия зрительного нерва.

При установлении диагноза токсоплазмоза лечение глаз должно проводиться хлоридином в сочетании с сульфаниламидами. Вопрос о возможности сохранения беременности решается в процессе наблюдения, в зависимости от тех изменений, которые наблюдаются после начала лечения. Если зрение будет улучшаться, то беременность может быть сохранена и, наоборот, если зрение будет ухудшаться, беременность следует прервать. При стабилизации процесса вопрос решается индивидуально, в зависимости от степени поражения и репродуктивных планов женщины.

Туберкулез глаз встречается редко. Наш практический опыт работы показывает, что под влиянием беременности наиболее часто наблюдается обострение туберкулезного процесса. Вместе с тем, следует отметить, что современные методы лекарственной терапии являются высокоэффективными в лечении туберкулеза. Однако при туберкулезном поражении роговицы, склеры, радужной оболочки и цилиарного тела беременность может быть сохранена при условии, если под влиянием специфического лечения в указанных органах зрительной системы будут наблюдаться положительные изменения. При неэффективности терапии и, особенно, при прогрессировании патологического процесса в органах зрения беременность следует прервать.

Следует еще раз подчеркнуть, что беременные, имеющие морфо-функциональные нарушения со стороны органов зрения, требуют повышенного к себе внимания. Если данные нарушения связаны с развитием осложнений беременности (раннего токсикоза, преэклампсии), необходима госпитализация в акушерский стационар, при осложненном течении экстрагенитальных заболеваний (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, пиелонефрит и др.) беременная с изменениями в органах зрения направляется в профильное соматическое отделение, а при необходимости выполнения оперативного вмешательства на зрительных органах — в отделение глазной хирургии.

В период наблюдения за беременной, имеющей патологию со стороны органов зрения, необходимо объективно с помощью данных, полученных при офтальмологическом обследовании, оценивать эффективность проводимого лечения. Эффективной следует считать терапию, при которой не наблюдается ухудшения состояния зрительных органов, и, в первую очередь, глазного дна.

В случае неэффективности симптоматического лечения гестационных осложнений или фонового соматического заболевания и при сочетании с прогрессированием патологических изменений на глазном дне, в особенности при появлении кровоизлияния в сетчатку, отека диска зрительного нерва, отслойки сетчатки, необходимо срочно решить вопрос о прерывании беременности по экстренным показаниям при любом ее сроке.

Несмотря на то, что офтальмолог дает заключение о способе родоразрешения, решение о ведении беременности и родов в каждой конкретной ситуации окончательно принимает консилиум врачей акушеров-гинекологов с учетом рекомендаций врача-окулиста.

Ведение родов через естественные родовые пути с точки зрения развития возможных акушерских осложнений в послеродовом периоде является более предпочтительным, чем абдоминальное родоразрешение.

К основным критериям при отборе беременных с офтальмологическими заболеваниями, у которых родоразрешение проводят через естественные родовые пути, относят: состояние беременной (отсутствие тяжелой экстрагенитальной патологии и тяжелых осложнений беременности), удовлетворительное внутриутробное состояние плода, готовность организма беременной к родам на сроке 38—40 недель гестационного периода, заключение офтальмолога о возможности проведения родов *per vias naturales*, а также согласие беременной на вагинальные роды.

Роды через естественные родовые пути у пациенток с заболеваниями глаз возможны при отсутствии патологических изменений на глазном дне и ухудшении зрения. Кроме того, допустимо влагалищное родорозрешение беременных женщин при наличии ПВХРД, при которых нет необходимости проводить профилактическую лазерную коагуляцию сетчатки глаза.

Для предупреждения офтальмологических осложнений и, в частности, отслойки сетчатки во время родов, важным является соблюдение определенных правил ведения потужного периода. Врач при ведении родов должен объяснить роженице, что при появлении потуг необходимо тужиться в направлении промежности, а не «в лицо» и «глаз». Кроме того, в необходимых клинических ситуациях можно укоротить потужной период, рассекая промежность. Во втором периоде родов также допустимо применение вакуум-экстрактора (для укорочения периода изгнания) или акушерских щипцов (для выключения потуг).

Абсолютными показаниями со стороны органов зрения к родоразрешению путем операции кесарева сечения являются:

- отслойка сетчатки во время настоящих родов;
- отслойка сетчатки, диагностированная и прооперированная на 30–40-й неделе беременности;
- ранее оперированная отслойка сетчатки на единственном функционирующем («зрячем») глазу.

К относительным показаниям со стороны органов зрения к родоразрешению путем операции кесарева сечения относят отслойку сетчатки в анамнезе, а также обширные зоны ПВХРД с наличием витреоретинальных тракций.

Следует отметить, что после родов через естественные родовые пути в большинстве клинических случаев у пациенток с миопией отсутствуют какие-либо изменения на глазном дне, тогда как при абдоминальном родоразрешении, выполненном под эндотрахеальным наркозом, может наблюдаться различная степень проявления ангиопатии, что расценивается как местные проявления общих нарушений в системе вазодилятаторов и вазоконстрикторов в раннем послеоперационном периоде. Указанные изменения в послеоперационном периоде требуют повторных консультаций и динамического наблюдения врачом-офтальмологом.

В течение беременности важно соблюдать благоприятный режим труда и отдыха, иметь полноценный 8–9 часовой сон, сбалансированное и витаминизированное питание, а пациенткам с офтальмологическими заболеваниями рекомендуется регулярно выполнять упражнения для глаз и приемы самомассажа.

Зрительная гимнастика включает следующие упражнения, каждое из которых следует повторить 5–6 раз:

- Прикрыть веки, сильно закрыть глаза (с силой закрыть глаза, крепко зажмурить глаза) и затем открыть их.
- Поднять глаза вверх, выполнить круговые движения глаз (глазными «яблоками», сделать ими круговые движения) по часовой и затем против часовой стрелки.
- Смотреть в течение 2–3 минут на предмет, расположенный перед собой на далеком расстоянии. Затем следует перевести взгляд на близкорасположенный предмет (перевести взгляд на кончик носа) на 3–5 секунд.

Приемы самомассажа заключаются в следующем.

- Закрыть глаза, помассировать круговыми движениями от носа к вискам надбровные дуги и нижние части глазниц.
- Опустив веки, массировать глазные яблоки круговыми движениями пальца в течение 1 минуты.
- Выполнить самомассаж шеи и плечевого пояса.

В заключение, резюмируя все вышеизложенное, необходимо отметить, что беременность является самым ответственным периодом в жизни женщины. При этом общая задача всех врачей, наблюдающих будущую маму, – сохранение ее здоровья и рождение здорового ребенка. Ответственность за здоровье свое и будущего ребенка лежит и на беременной. В гестационный период происходят изменения гормонального и гемодинамического характера, которые могут оказать влияние на течение экстрагенитальных заболеваний. За беременной с заболеваниями глаз необходимо внимательное динамическое наблюдение и индивидуальный подход при решении вопроса о возможности сохранения беременности и естественного способа родоразрешения. Следует учитывать множество факторов, главным из которых является состояние и реакция глазного дна на проводимое превентивное и симптоматическое лечение при акушерских осложнениях и сопутствующей экстрагенитальной патологии. При планировании беременности для пациенток с нарушением функции зрения целесообразным является проведение расширенного офтальмологического обследования с решением вопроса о необходимости оперативного лечения в прегравидарном периоде. Вместе с тем, современные фармакологические и технико-инструментальные возможности медицины позволяют проводить эффективное лечение возникших в гестационном периоде патологических изменений в органах зрения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жалмухамедов К.Б. Ведение беременности и родов при некоторых заболеваниях глаз: Методические рекомендации. Алма-Ата, 1988: 23 с.
2. Краснощекова Е.Е. Периферические витреохориоретинальные дистрофии и отслойка сетчатки у беременных: диагностика, лечение, выбор метода родоразрешения. Вестник офтальмол. 2009; 2: 40–3.
3. Петраевский А.В. Оценка реальных факторов риска отслойки сетчатки и определение показаний к профилактической лазеркоагуляции сетчатки у беременных. Офтальмология. 2006; 3: 48–54.
4. Рочева С.Л. Спорные аспекты тактики ведения беременности и родов у женщин с миопией. Актуальные проблемы офтальмологии: материалы Всероссийской науч. конференции молодых ученых: сб. науч. тр. М., 2006. С. 309–11.
5. Хомякова Е.Н. Патология органа зрения при повторной беременности (обзор). Альманах клинической медицины. 2012; 27: 76–80.
6. Стрижаков А.Н. Кесарево сечение в современном М.: Медицина, 1998. 303 с.
7. Eisherbiny S.M. Retinal detachment and the second stage of labour: a survey of regional practice and literature review. S.M. Eisherbiny, S.M. Benson. J. Obstetrics and Gynaeco-logy. 2003; 23 (2): 114–7.
8. Коленко О.В. Профилактика прогрессирования периферических витреохориоретинальных дистрофий и отслойки сетчатки у беременных с помощью ограничительной лазерной коагуляции. Материалы I Евро-Азиатской конференции по офтальмохирургии. Екатеринбург, 1998: 80–1.
9. Коновалова Н.А. Клинико-статистическая характеристика близорукости у женщин во время беременности. V Всероссийская школа офтальмолога: Сборник научных трудов / под ред.проф. Е.А. Егорова. Москва, 16–19 марта 2006: 473–6.
10. Краснощекова Е. Е. Эволюция взглядов на выбор метода родоразрешения в зависимости от состояния глазного дна у беременных с периферическими витреохориоретинальными дистрофиями и регматогенной отслойкой сетчатки. Офтальмол. ведомости. 2011; 4 (2): 62–8.
11. Sharif K. Regression of myopia induced by pregnancy after photorefractive keratectomy. J. Refract Surg. 1997; 13(5): 445–6.
12. Тарута Е.П. Состояние периферических отделов глазного дна при высокой прогрессирующей близорукости. Вестник офтальмол. 1991; 1: 54–8.
13. Haustein M. The effect of acetazolamide on different ocular vascular beds / M. Haustein, E. Spoerl, A.G. Boehm // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2013; 251(5): 1389–98.
14. Мустафина А.Р. Особенности кровотока в центральной артерии сетчатки при неосложненной беременности. Эхография. 2003; 1: 103–5.
15. Савельева Г.М., Кулаков В.И., Стрижаков А.Н. Акушерство. М.: Медицина, 2000. 816 с.
16. Мусабейли У.Х. Заболевания глаз при патологии беременности. Баку, 1965: 180 с.
17. Братко Г.В. Офтальмологический взгляд на проблему гестозов беременных (обзор литературы). Бюллетень СО РАМН. 2009; 4(138): 136–41.
18. Рочева С.Л. Выбор метода родоразрешения у женщин с миопией различной степени. Вестник офтальмол. 2006; 3: 47–51.
19. Травкин А.Г. Особенности родоразрешения при гестозе беременных с миопией. Вестник офтальмол. 2007; 4: 26–9.
20. Hodge C. Pregnancy and ocular complications. C. Hodge, T. Roberts. Aust. Fam. Physician. 2004; 33(12): 1023–7.
21. Соколов К.В. Особенности факоэмульсификации у пациентов с дегенеративной миопией. Катарактальная и рефракционная хирургия. 2010; 1: 22–8.
22. Dinn R.B. Ocular changes in pregnancy. Obstetrical and Gynecological Survey. R.B. Dinn, A. Harris, P.S. Marcus. 2003; 58(2): 137–44.
23. Reza Razeghinejad M. Pregnancy and Glaucoma / M. Reza Razeghinejad, Tak Yee Tania Tai, Scott J. Fudemberg, L. Jay Katz. Survey of Ophthalmology. 2011; 56(4): 324–35.

References

1. Zhalmuhamedov K.B. Vedenie beremennosti i rodov pri nekotoryh zabolevanijah glaz: Metodicheskie rekomendacii. Alma-Ata; 1988: 23 s.
2. Krasnoshhekova E.E. Perifericheskie vitreohorioretinal'nye distrofii i otslojka setchatki u beremennyh: diagnostika, lechenie, vybor metoda rodorazreshenija. Vestnik oftal'mol. 2009; 2: 40–3.
3. Petraevskij A.V. Ocenka real'nyh faktorov riska otslojki setchatki i opredelenie pokazanij k profilakticheskoj lazerkoaguljacii setchatki u beremennyh. Oftal'mologija. 2006; 3: 48–54.
4. Rocheva S.L. Spornye aspekty taktiki vedenija beremennosti i rodov u zhenshhin s miopiej. Aktual'nye problemy oftal'mologii: materialy Vserossijskoj nauch. konferencii molodyh uchenyh: sb. nauch. tr. M., 2006. C. 309–11.
5. Homjakova E.N. Patologija organa zrenija pri povtornoj beremennosti (obzor). Al'manah klinicheskoj mediciny. 2012; 27: 76–80.
6. Strizhakov A.N. Kesarevo sechenie v sovremennom M.: Medicina, 1998. 303 s.
7. Eisherbiny S.M. Retinal detachment and the second stage of labour: a survey of regional practice and literature

review / S.M. Eisherbiny, S.M. Benson//J. Obstetrics and Gynaecology. 2003; 23 (2): 114–7.
8. Kolenko O.V. Profilaktika progressirovanija perifericheskih vitreohorioretinal'nyh distrofij i otslojki setchatki u beremennyh s pomoshh'ju ogranichitel'noj lazernoj koaguljacii. Materialy I Evro-Aziatskoj konferencii po oftal'mohirurgii. Ekaterinburg, 1998: 80–1.
9. Konovalova N.A. Kliniko-statisticheskaja harakteristika blizorukosti u zhenshhin vo vremja beremennosti. V Vserossijskaja shkola oftal'mologa: Sbornik nauchnyh trudov / pod red.prof. E.A. Egorova. Moskva, 16–19 marta 2006: 473–6.
10. Krasnoshhekova E.E. Jevoljucija vzgljadov na vybor metoda rodorazreshenija v zavisimosti ot sostojanija glaznogo dna u beremennyh s perifericheskimi vitreohorioretinal'nymi distrofijami i regmatogennoj otslojkoj setchatki. Oftal'mol. vedomosti. 2011; 4 (2): 62–8.
11. Sharif K. Regression of myopia induced by pregnancy after photorefractive keratectomy. J. Refract Surg. 1997; 13(5): 445–6.
12. Taruta E.P. Sostojanie perifericheskih otdelov glaznogo dna pri vysokoj progressirujushhej blizorukosti. Vestnik oftal'mol. 1991; 1: 54–8.
13. Haustein M. The effect of acetazolamide on different ocular vascular beds / M. Haustein, E. Spoerl, A. G. Boehm. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2013; 251 (5): 1389–98.
14. Mustafina A.R. Osobennosti krovotoka v central'noj arterii setchatki pri ne-oslozhnennoj beremennosti . Jehografija. 2003; 1: 103–5.
15. Savel'eva G.M., Kulakov V.I., Strizhakov A.N. Akusherstvo. M.: Medicina, 2000. 816 s.
16. Musabejli U. H. Zabolevanija glaz pri patologii beremennosti. Baku, 1965: 180 c.
17. Bratko G.V. Oftal'mologicheskij vzgljad na problemu gestozov beremennyh (obzor literatury). Bjulleten' SO RAMN. 2009; 4(138): 136–41.
18. Rocheva S.L. Vybor metoda rodorazreshenija u zhenshhin s miopiej razlichnoj stepeni Vestnik oftal'mol. 2006; 3: 47–51.
19. Travkin A.G. Osobennosti rodorazreshenija pri gestoze beremennyh s miopiej. Vestnik oftal'mol. 2007; 4: 26–9.
20. Hodge C. Pregnancy and ocular complications. C. Hodge, T. Roberts. Aust. Fam. Physician. 2004; 33(12): 1023–7.
21. Sokolov K.V. Osobennosti fakojemul'sifikacii u pacientov s degenerativnoj miopiej. Kataraktal'naja i refrakcionnaja hirurgija. 2010; 1: 22–8.
22. Dinn R.B. Ocular changes in pregnancy. Obstetrical and Gynecological Survey. R.B. Dinn, A. Harris, P.S. Marcus. 2003; 58(2): 137–44.
23. Reza Razeghinejad M. Pregnancy and Glaucoma / M. Reza Razeghinejad, Tak Yee Tania Tai, Scott J. Fudemberg, L. Jay Katz. Survey of Ophthalmology. 2011; 56(4): 324–35.

Статья поступила 18.01.2016. Принята к печати 20.06.2016.

ВЛИЯНИЕ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ НА ИЗМЕНЕНИЕ ЭЛАСТИЧНОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У ЖЕНЩИН РАЗНОГО ВОЗРАСТА

О.В. Магкаева, Е.А. Улубиева, А.Г. Автандилов
ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

В обзоре литературы рассматриваются основные механизмы нарушения эластичности сосудистой стенки, влияния изменений гормонального статуса с возрастом, а также дается представление о возможностях современных неинвазивных методов оценки эластических свойств артериальных сосудов.

Ключевые слова: эластичность сосудистой стенки, сосудистая жесткость, механические свойства артериальной стенки, метаболизм половых гормонов.

Effect of sex hormones on the elasticity of the vascular wall in women of all ages

O.V. Magkaeva, E.A. Ulubieva, A.G. Avtandilov
Government budget educational institution of additional vocational training of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia

The literature review discusses the main mechanisms of disorders of the vascular wall elasticity, the impact of changes in hormonal status with age, and also gives an idea about the possibilities of modern non-invasive methods to assess elastic properties of blood vessels.

Key words: vascular wall elasticity, vascular stiffness, the mechanical properties of the arterial wall, the metabolism of sex hormones.

Одной из ведущих причин смерти в большинстве развитых стран остаются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Важнейшим регулирующим звеном в поддержании адекватного кровотока является состояние сосудистой стенки.

Кровообращение осуществляется благодаря тесному взаимодействию сердца и кровеносных сосудов. Крупные артерии в организме человека выполняют две основные функции: 1. обеспечивают адекватный кровоток в различных областях человеческого тела (транспортная функция); 2. формируют непрерывный градиент давления между артериями и венами (демпфирующая функция) [1]. В результате демпфирующей функции сосудов эластического типа, которые обеспечивают сглаживание осцилляций давления, обусловленных циклическим выбросом крови из ЛЖ, происходит превращение пульсирующего артериального кровотока в непрерывный. В связи с этим эластические сосуды называют «артериальной компрессионной камерой» (АКК) кровеносного русла.

Резистивные сосуды, или сосуды сопротивления – концевые артерии, артериолы, капилляры, венулы участвуют в регуляции общего сосудистого сопротивления. Гистологически стенка сосудов состоит из трех слоев: интимы, медии, адвентиции.

Интима. Гликокаликс сосудистой стенки состоит из протеогликанов и гликопротеидов, отделяет

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Магкаева Оксана Валерьевна, *аспирант кафедры терапии и подростковой медицины ГБОУ ДПО РМАПО Министерства здравоохранения РФ*
Адрес: *123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1.*

Улубиева Елена Арсеновна, *к.м.н. доцент кафедры терапии подростковой медицины ГБОУ ДПО РМАПО Министерства здравоохранения РФ*
Адрес: *123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1.*

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

форменные элементы крови от сосудистой стенки, препятствуя их контакту с эндотелиоцитами. Концевые фрагменты гликопротеидов, протеогликанов – сиаловые кислоты, имеющие отрицательный заряд как и форменные элементы крови, что создает антитромбогенный эффект. Эндотелий – однослойный пласт специализированных клеток, выстилающих изнутри все сердечно-сосудистое древо.

Средний слой сосудистой стенки образован главным образом циркулярно расположенными гладкими мышечными волокнами, а также сеткой коллагеновых и эластических волокон и протеогликанами. В дополнение к вазомоторной активности, гладкомышечные клетки синтезируют коллаген и эластин для межклеточного матрикса. Более того, их активация может приводить к гипертрофии и пролиферации.

Адвентиция артерий состоит из рыхлой соединительной ткани. Важной особенностью адвентиции является наличие в ней собственных питающих артерий (*vasa vasorium*), которые берут начало от сети сосудов, расположенной в адвентиции, к наружной трети медии и разветвляются между наружными и средним ее слоями. Состояние адвентициальной, мышечной оболочки зависит от функционирования *vasa vasorum* [2, 3].

Стенки артерий эластического типа имеют особенный коллаген-эластический каркас, который играет ведущую роль в передаче пульсовой волны. Эластический каркас средней оболочки (медии) состоит из концентрических мембран, образованных соединяющимися между собой пластинами. В свою очередь, однослойные или многослойные пластины формируются эластическими волокнами с регулярной направленностью. Интима и адвентиция также состоят из коллаген-эластических мембраноподобных структур, расположенных в одной плоскости параллельно друг другу, ориентированных, в отличие от медии, преимущественно продольно. Благодаря мембраноподобным структурам адвентиция обладает, вероятно, определенным модулем упругости, но вследствие преобладания коллагеновых волокон главной ее задачей является сопротивление растяжению стенки сосуда.

Стабильность, упругость и податливость сосудистой стенки зависят от относительного вклада двух белков: коллагена и эластина. Относительное содержание этих молекул обычно стабильно поддерживается медленным, но динамическим процессом их производства и деградации фибробластами и тучными клетками. Нарушение регуляции данного равновесия, возникающее вследствие воспалительного процесса, приводит к перепроизводству атипичного коллагена и уменьшению количества нормального эластина, что в результате приводит к повышению сосудистой жесткости. Увеличение внутрипросветного давления, или гипертония, также стимулирует чрезмерное производство коллагена. Гистологическое исследование интимы сосудов с повышенной жесткостью выявляет поврежденные и беспорядочно лежащие эндотелиальные клетки, повышенное содержание коллагена, поврежденные молекулы эластина, с возможным разрывом эластических мембран, что при естественном старении и влиянии факторов риска приводит к расширению корня аорты. Также можно наблюдать инфильтрацию сосудистых гладкомышечных клеток макрофагами и мононуклеарными клетками (*рис. 2*), повышенное содержание матриксных металлопротеиназ, трансформирующего фактора роста (TGF)-β, внутриклеточных участков адгезии молекул и цитокинов [3, 4]. В экспериментах было показано,что повышение давления активирует металлопротеиназу-2 и металлопротеиназу-9, которые играют важную роль в процессе ремоделирования сосудистой стенки и деградации экстрацеллюлярного матрикса [4]. Таким образом, питание стенки сосуда может ухудшаться с увеличением толщины стенки. С возрастом нарушения кровообращения в *vasa vasorum* ведут к повышению жесткости сосудистой стенки (вне зависимости от состояния средней оболочки). При атеросклерозе изменение давления в микроциркуляторном русле падает, что ведет к нарушению трофики сосудистой стенки.

Основные функции эндотелия сосудов:

- вазоконстрикторная;
- протромбогенная;
- стимуляция гипертрофии клеток;
- провоспалительная;
- вазодилятаторная;
- антитромбогенная;
- ингибитрование гипертрофии клеток;
- противовоспалительная.

По данным нескольких многолетних проспективных исследований, повышение жесткости сосудистой стенки рассматривается как маркер развития ССЗ и смертности от них. Процесс ремоделирования сосудов включает в себя стадии функциональных и морфологических изменений, приводящих к нарушению основных сосудистых функций (*рис. 1*).

Таким образом, жесткость сосудов является интегральным показателем, определяется структурными элементами сосудистой стенки и давлением крови, а также регуляторными механизмами.

Рисунок 1. Этапы сосудистого ремоделирования

Повышение жесткости сосудистой стенки, приводящее к преждевременному возврату отраженной волны в поздней систоле, ассоциируется с рядом известных факторов риска ССЗ и патофизиологических состояний. Важную роль в патогенезе многих заболеваний сердечно-сосудистой системы играет «сосудистый возраст» – повышение жесткости и снижение эластичности крупных артерий, обусловленное снижением содержания эластина и увеличением синтезируемого коллагена в стенках сосудов (патологический коллаген I и IV типа), а также качественными изменениями артериальной стенки в связи с нарушением эндотелийопосредованной вазодилатации, при этом сосудистая стенка становится более ригидной [4, 5].

На данный момент для оценки артериальной ригидности применяется целый ряд параметров. Существует несколько методик оценки жесткости артериальной стенки, в том числе путем контурного анализа пульсовой волны, определением центрального АД, явлений аугментации и амплификации давлений [6, 7]. Существует два основных метода определения данного параметра: по времени распространения волны на какой-либо дистанции и по контурному анализу пульсовой волны давления. Первый основан на регистрации пульсовой волны сфигмометрическим, осциллографическим или допплерографическим способом в проксимальном и дистальном участках артериального сегмента. Контурный анализ пульсовой волны осуществляется по методике аппланационной тонометрии.

Риск возрастает линейно по мере увеличения СПВ и особенно повышается при превышении уровня 12 м/с, что считается пороговым значением, согласно Европейским и Российским национальным рекомендациям по АГ.

Повышение скорости распространения пульсовой волны (СПВ) – предиктор развития сердечно-сосудистых осложнений, по данным метаанализа 12 исследований, включавших более чем 13 000 пациентов [8].

Многочисленные исследования доказывают, что СПВ достоверно увеличивается с возрастом [6, 7]. У женщин до 60 лет СПВ достоверно ниже, чем у мужчин, однако к 60 годам показатели выравниваются.

Известны некоторые особенности формирования и течения заболеваний ССС у женщин. Так, показано, что женщины репродуктивного возраста достоверно реже и менее тяжело страдают основными заболеваниями ССС,что связывают с кардиопротективным эффектом женских половых гормонов. Постепенная утрата активности женских половых гормонов вследствие естественной менопаузы или более тяжелое течение хирургической менопаузы после билатеральной овариэктомии лишают ССС «защиты» [10, 11].

Женские половые гормоны оказывают разнообразное влияние на ССС (*табл. 3*). Эстрогеновые рецепторы экспрессируются в сердце и сосудах, что подтверждает идею о том, что сердечно-сосудистая система является органом-мишенью для действия эстрогенов [11]. Эстрогены оказывают быстрые негеномные эффекты на сосуды и обладают долговременным (геномным) влиянием, уменьшающим ответ на повреждение сосуда и предупреждающим атеросклероз.

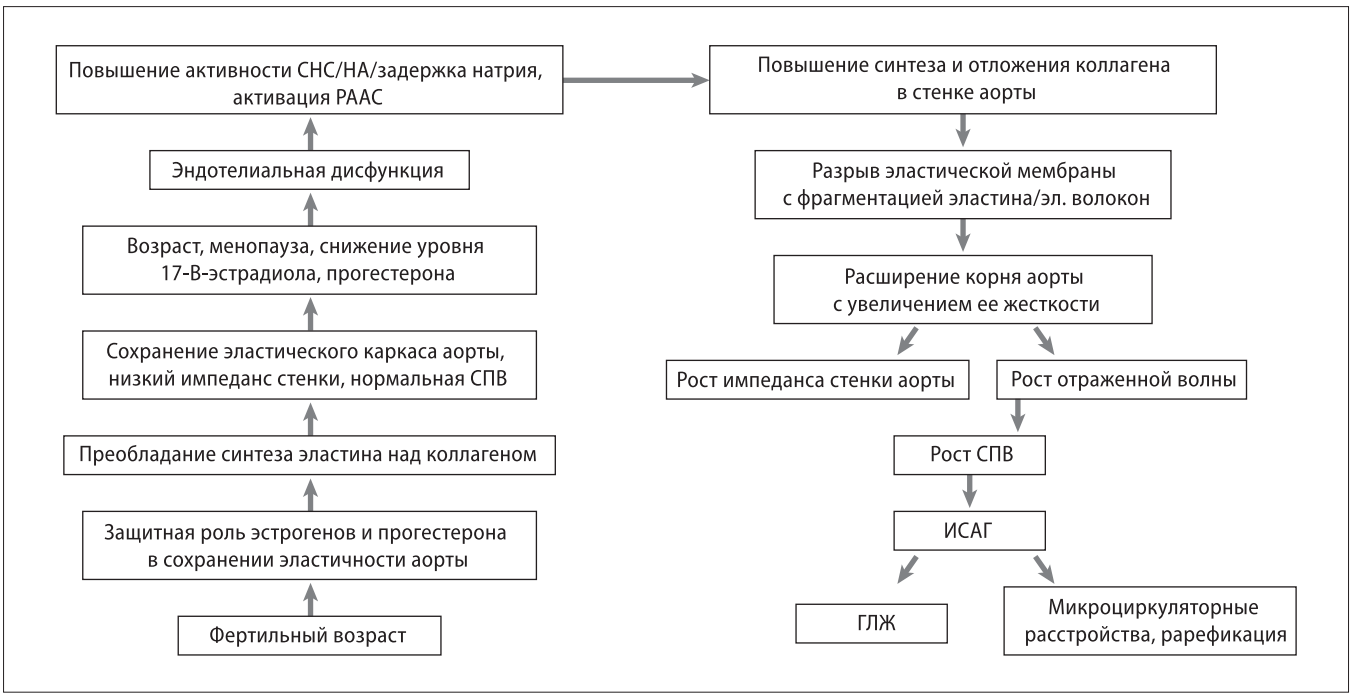

Рисунок 2. Влияние возраста и гормонального фона на развитие сосудистой жесткости

Долговременные эффекты эстрогенов, опосредованные α- и β-рецепторами, обусловлены изменениями экспрессии генов клеток сосудов и влиянием на синтез белка.

Эндогенные эстрогены способствуют улучшению эластических свойств сосудистой стенки [6], системной вазодилатации за счет активации синтеза оксида азота [12], повышению активности эндотелийзависимого ответа на эндогенный ацетилхолин [13, 14], подавлению пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК) сосудистой стенки и предотвращению активации коллагена I и IV типа, связанной с трансформирующим фактором роста β (ТФР-β) [15, 16], снижению активности циркулирующего ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) за счет подавления превращения ангиотензина (АТ) I в АТ II, снижения чувствительности рецепторов АТ II [17], а также активации кальциевых каналов в клеточных мембранах ГМК. Помимо этого, подавляя синтез тромбоксана А2 (ТхА2), эстрогены блокируют агрегацию тромбоцитов, увеличивают синтез простациклина и повышают чувствительность к инсулину. Дефицит эстрогенов в постменопаузе приводит к нарушению указанных механизмов регуляции артериального давления (АД), а также снижению активности липопротеиновой липазы подкожной жировой клетчатки бедренно-ягодичной области, что может влиять на процессы перераспределения жировой ткани и способствовать формированию висцерального ожирения у женщин в постменопаузе [18]. Многочисленными исследованиями было показано, что заместительная терапия эстрогенами, начатая в ранней постменопаузе, может замедлять процессы кальцификации атеросклеротических бляшек [19]. Блокируя вход ионов кальция в ГМК сосудов, прогестерон также оказывает вазодилатирующий эффект, а также, являясь антагонистом альдостерона, уменьшает реабсорбцию натрия в дистальном сегменте нефрона. В связи с этим снижение уровня прогестерона приводит к усилению реабсорбции натрия, его накоплению в стенках артерий и повышению АД. Указанный процесс обусловлен активацией норадреналового отдела симпатической нервной системы (избыток Na → нарушение обратного захвата норадреналина → вазоконстрикция → повышение АД) [20].

Влияние эстрогенов может приводить к кратковременному расширению сосудов. Эти быстрые эффекты осуществляются через негеномное действие эстрогенов. Под действием эстрогенов может произойти быстрое расширение сосудов. Эти эффекты связаны с тем, что в эндотелиальных клетках предполагается наличие эстрогеновых рецепторов в кавеолах мембраны, активирующих с помощью процессов фосфорилирования через протеинкиназные каскады эндотелиальную NO-синтетазу.

Кардиопротективный эффект женских половых гормонов распространяется на основные компоненты формирования атеросклеротического поражения, факторы, определяющие основные

звенья метаболического синдрома, влияние же мужских половых гормонов на эти процессы весьма противоречиво. Для объяснения всех изменений, наступающих у женщин в менопаузальном периоде, В.Г. Баранов высказал еще в 1949 г. оригинальную концепцию, согласно которой, в основе ряда патологических проявлений, наступающих у женщин в этом периоде, лежат инволюционные изменения в гипоталамусе. Вероятно, и обменные нарушения, способствующие быстрому прогрессированию атеросклеротического процесса, также связаны с инволюционными перестройками в гипоталамических центрах [20].

Андрогены, выявляемые в крови у женщин в постменопаузе, образуются в надпочечниках, яичниках и периферических тканях. Предшественником андрогенов, как и других стероидных гормонов, служит холестерол (*рис. 3*), поступающий из плазмы в составе ЛПНП либо синтезируемыйв самих железах из ацетил Ко-А.

Предшественником половых гормонов служит холестерол. Образование прегненолона происходит в результате отщепления боковой цепи холестерола (1). Превращение прегненолона в тестостерон может протекать двумя путями: через образование прогестерона (2) или дегидроэпиандростерона (3). Тестостерон служит предшественником дигидротестостерона (4). В некоторых периферических тканях небольшое количество тестостерона превращается в эстрадиол (5). В яичниках синтезируются женские половые гормоны, эстрогены и прогестины, среди которых наиболее активными являются 17β-эстрадиол и прогестерон. Ароматизация андрогенов протекает под действием ароматазного комплекса, содержащего цитохром Р450-оксидазу, и включает 3 реакции гидроксилирования с участием O_2 и NADPH.

Сам гормон тестостерон циркулирует в крови в свободном состоянии (2%) и связанном с белками плазмы состоянии: альбумином (40%) и глобулином, связывающим половые клетки. Биологическое действие гормона зависит не только от его содержания в крови, но и от количества и функционального состояния рецепторов, а также от уровня функционирования пострецепторного механизма.

Результаты исследований, посвященных изучению уровня андрогенов в перименопаузе, противоречивы. В ряде экспериментальных и клинических работ показано развитие гиперандрогении в период постменопаузы [21, 22]. Так, в исследовании M. Jiroutek и соавт. выявлено повышение уровня тестостерона и андростерона у женщин в постменопаузе с постепенным снижением концентрации эстрадиола на протяжении 10 лет наблюдения [23]. Сходные результаты были получены и в эксперименте на самках крыс со спонтанной гипертензией в период менопаузы. Было обнаружено повышение уровня тестостерона в 4 раза по сравнению с контрольными особями в репродуктивном периоде [23]. В противоположность этому в исследовании G. Laughlin и соавт. установлены снижение концентрации тестостерона в первые годы постменопаузы, а затем постепенное нарастание с достижением пременопаузальных уровней к 70 годам [24]. Ре-

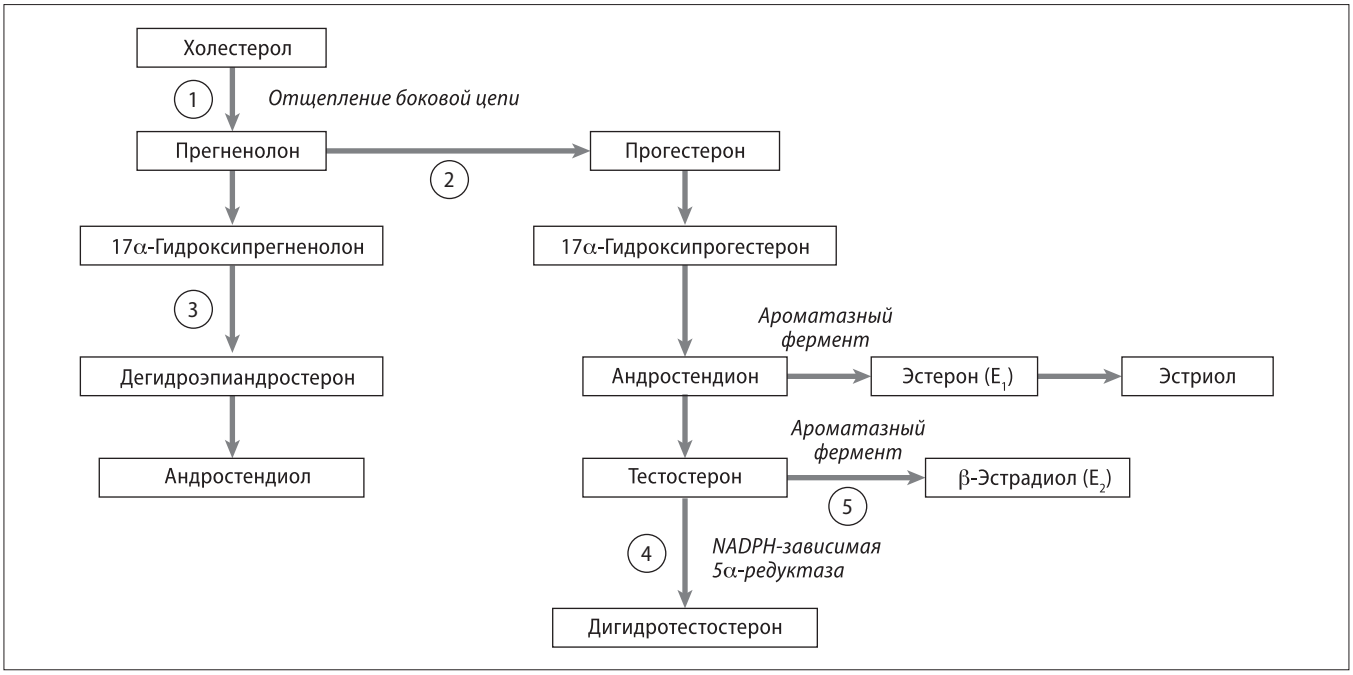

Рисунок 3. Синтез половых гормонов

зультаты других работ [25, 26] свидетельствуют об отсутствии влияния наступления менопаузы на уровень андрогенов. Тем не менее, результаты исследования SWAN (Study of Women's Health Across the Nation) свидетельствуют о том, что повышение уровня тестостерона у женщин в перименопаузе имеет существенно большее значение при развити- и метаболических нарушений, чем дефицит эстрадиола [27, 28]. К неблагоприятным эффектам андрогенов относят способность стимулировать синтез АТ в почках, что приводит к активации РААС, увеличению синтеза эндотелина (ЭТ)-1 и стимуляции оксидативного стресса. Помимо этого, у женщин с синдромом поликистозных яичников методом микронейрографии было обнаружено, что уровень тестостерона – сильный независимый предиктор высокой активности СНС у женщин.

Рецепторы к андрогенам выявлены в большинстве клеток сердечно-сосудистой системы, но их влияние во многом зависит от концентрации этих стероидов. Так, эффекты от добавления андрогенов женщинам с сердечно-сосудистым риском неясны, но есть указания, что они могут отличаться в зависимости от молекулы, дозы и пути введения [29].

В отношении влияния андрогенов на липидный обмен имеется много противоречий. По мнению одних исследователей, андрогены оказывают задерживающее влияние на развитие атеросклероза путем снижения уровня холестерина и повышения фосфолипидов; а введение тестостеронпропионата вызывает снижение холестерина, но не задерживает развития атеросклероза [28]. Другие исследователи указывают, что андрогены задерживают развитие коронарного атеросклероза, но не снижают уровня холестерина и не меняют содержания фосфолипидов в крови [29]. В противоречии с приведенными данными находятся наблюдения, свидетельствующие, что тестостерон не тормозит развитие атеросклероза. Длительное применение эстрогенов у женщин в постменопаузальном периоде приводит к стойкому снижению уровня холестерина и повышению фосфолипидов. Применение эстрогенов у мужчин вызывает в ряде случаев некоторые побочные проявления – развитие гинекомастии, феминизацию, понижение продукции тестостерона, и в единичных случаях эта терапия может способствовать развитию рака грудной железы.

Изучая отдельные результаты лечения эстрогенами 275 больных тяжелым атеросклерозом, перенесших в прошлом инфаркт миокарда, Stamler с соавторами (1963) установили у них не только нормализацию липидного обмена, но и более благоприятное течение заболевания. Оказалось, что смертность в группе больных, получавших гормональную терапию, была почти на 50% ниже, чем в аналогичной группе больных, не получавших этого лечения.

Что касается механизма действия эстрогенов, препятствующего развитию атеросклероза, то он, по-видимому, очень сложен и многообразен и, конечно, не ограничивается только нормализующим влиянием на обмен липидов, но связан также с воздействием женских половых гормонов и на морфологическое состояние, и обмен веществ в самой сосудистой стенке.

В ряде исследований отмечена взаимосвязь между андрогенами и сердечно-сосудистыми заболеваниями, однако при этом не учитывались сопутствующие метаболические нарушения. У женщин с андрогенным дефицитом и терапией супрафизиологическими дозами тестостерона отмечено повышение риска сердечно-сосудистых осложнений, однако у женщин с нормальным уровнями эндогенных андрогенов, а также у пациенток с андрогенным дефицитом, получающих заместительную терапию тестостероном в физиологических дозах, отмечено положительное влияние андрогенов на сердечно-сосудистую систему.

Проведено немало исследований по определению жесткости сосудистой стенки, ее изменений у больных с артериальной гипертензией, атеросклеротическим поражением сердечно-сосудистой системы, заболеваниями соединительной ткани [29]. В 2014 г., в Барселоне, на Европейском конгрессе кардиологов, отмечено, что изменение андрогенного статуса у женщин в постменопаузальном периоде существенно влияет на сосудистую жесткость. При этом рассматривается особый андрогенный индекс (отношение общего тестостерона к глобулину, связывающему половые гормоны).

Имеющиеся данные об исследованиях 60-х годов свидетельствуют об интересе исследователей к влиянию андрогенов на состояние сосудистой стенки уже более 50 лет. Полученные в ходе различных исследований данные противоречивы и позволяют считать вопрос о роли андрогенов у женщин в отношении развития заболеваний сердечно-сосудистой системы в полной мере не изученным, что требует проведения дальнейших исследований. В частности интерес представляет оценка динамики плотности андрогеновых и эстрогеновых рецепторов в сосудистой стенке с возрастом, остаются неоднозначными выводы о влиянии андрогенов на атеросклеротические изменения сосудистой стенки у здоровых женщин в зависимости от возраста и влияние этих изменений на сосудистую жесткость.

ЛИТЕРАТУРА

1. Патологическая физиология. Под редакцией проф. Н.Н. Зайко и проф. Ю.В.Быця. 5-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2008; 640.
2. Фолков Б., Нил Э. Кровообращение. М.: Медицина, 1976; 463.
3. Дзизинский А.А., Протасов К.В., Синкевич Д.А. Концепция «сосудистого возраста» как новый подход к оценке сердечно-сосудистого риска. Сиб. мед. журн. Иркутск, 2011; 105 (6): 9–13.
4. Жирнова О.А., Берестень Н.Ф., Пестовская О.Р., Богданова Е.Я. Неинвазивная диагностика нарушения эластических свойств артериальных сосудов. Электронный журнал ANGIOLOGIA.ru, 2011; 1.
5. Физиология человека. В 3-х томах. Пер. с англ. Под ред. Р. Шмидта и Г. Тевса. М.: Мир, 2005; 2: 314.
6. Новые возможности оценки артериальной ригидности – раннего маркера развития сердечно-сосудистых заболеваний. Материалы симпозиума: Издательский дом «Русский врач», 2007; 48.
7. Aortic pulsewave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. Hypertension. 1999; 33: 1111–7.
8. Быстрова М.М., Бритов А.Н. Артериальная гипертония у женщин в постменопаузе. Кардиология. 1999; 5: 72–80.
9. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Гендерные различия кардиоваскулярной патологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012; 11 (4): 101–4.
10. Kannel W.B. The Framingham Study: historical insight on the impact of cardiovascular risk factors in men versus women. J Gend Specif Med. 2002; 5 (2): 27–7.
11. Сметник В.П. Женские половые гормоны и сердечно-сосудистая система. Журнал «Медицинскиий совет». 2011; 3–4.
12. Majmudar N.G., Robinson S.C., Ford G.A. Effect of the Menopause, Gender and Hormone Replacement Therapy on Vascular Nitric Oxide Activity. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85 (4): 1577–83.
13. Collins P., Rosano G.M.C., Jiang C. et al. Cardiovascular protection by oestrogen – a calcium antagonist effect? Lancet. 1993; 341: 1264–5.
14. Lieberman E.H., Cerhard M.D., Uehata A. et al. Estrogens improves endothelium-dependent, flow-mediated vasodilatation in postmenopausal women. Ann Intern Med. 1994; 121: 936–42.
15. Wogensen L. Transforming growth factor beta1-induced glomerulopathy is prevented by 17beta-estradiol supplementation. Virchows Arch. 2004; 444: 561–6.
16. Neugarten J., Acharya A., Lei J., Silbiger S. Selective estrogen receptor modulators suppress mesangial cell collagen synthesis. Am J Physiol Renal Physiol. 2000; 279: F309–18.
17. Fisman E.Z., Tenenbaum A., Pines A. Systemic hypertension in postmenopausal women: a clinical approach. Curr Hypertens Rep. 2002; 4 (6): 464–70.
18. Carr M.C. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88 (6): 2404–11.
19. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statementof The North American Menopause Society. Menopause. 2010; 17 (2): 242–55
20. Staessen J.A., Bieniaszewski L., Brosens I., Fagard R. The epidemiology of menopauseand associated cardiovascular disease. In: Hypertension after menopause. M.Stimpel, A.Zanchetti (ed.). de Gruyter. Berlin-New-York, 1997: 21–9.
21. Malichenko S.B., Ovchinnikova S.G. Postmenopauzal'nyi metabolicheskii sindrom: novye vozmozhnosti terapii. Farmateka. 2004; 6 (84): 73–8.
22. Jiroutek MR, Chen MH, Johnston CC, Longcope C. Changes in Reproductive Hormones and Sex Hormone-Binding Globulin in a Group of Postmenopausal Women Measured Over 10 Years. Menopause. 1998; 5: 90–4.
23. Laughlin G.A., Barrett-Connor E., Kritz-Silverstein D., Von Muhlen D. Hysterectomy,oophorectomy, and endogenous sex hormone levels in older women: the RanchoBernardo study. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85: 645–5.
24. Hartmann B.W., Kirchengast S., Albrecht A. et al. Androgen Serum Levels in Women With Premature Ovarian Failure Compared to Fertile and Menopausal Controls. Gynecol Obstet Invest. 1997; 44: 127–31.
25. Overlie I., Moen M.H., Morkfid L. et al. The Endocrine Transition Around Menopause – a Five Years Prospective Study with Profiles of Gonadotropins, Estrogens, Androgensand SHBG Among Healthy Women. Acta Obstet Gynecol Scand. 1999; 78: 642–7.
26. Janssen I., Powell L.H., Kazlauskaite R., Dugan S.A. Testosterone and Visceral Fat inMidlife Women: The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) Fat Patterning Study. Obesity. 2010; 18: 604–10.
27. Janssen I., Powell L.H., Crawford S. et al. Menopause and the Metabolic Syndrome. The Study of Women's Health Across the Nation. Arch Intern Med. 2008; 168 (14): 1568–75.
28. Российская ассоциация по менопаузе «Практические рекомендации», ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им В.И. Кулакова Росмедтехнологий». Москва, 2010 г.
29. Stammler F. Терапия периферического облитерирующего эндартериита. Pharmed. 1996; 2: 9; 11.
30. Кац Я.А., Пархонюк Е.В., Акимова Н.С. Жесткость сосудистой стенки с позиции повреждения соединительной ткани при сердечно-сосудистых заболеваниях. Журнал «Фундаментальные дисциплины», 2013, № 5 (часть 1).

References

1. Physiopathology. Edited by Zayko N.N., prof. B'tsja. The 5-th edition, MEDpress-inform, 2008; 640 c.
2. Folkov B., Nil E. Blood Circulation. M.: Medicine, 1976: 463.
3. Dzidzizinskiy A.A., Protasov K.V., Sinkevich D.A. Concept of «vascular age» as a new approach to the estimation of cardiovascular ris. Sib. Med. Jorn. Irkutsk, 2011; 105 (6): 9–13.

4. Girnova O.A., Beresten N.F., Petrovskaja O.P., Bogdanova E.A. Non-invasive diagnosis of disorders of the elastic properties of the arteries. Electronic Journal ANGIOLOGIA.ru, 2011; 1.
5. Human physiology. In the 3th volumes., Shmidt R., Tevs. M.: Mir, 2005; 2: 314.
6. New opportunities of the estimation arterial stiffness – an early marker of cardiovascular disease. Materials simpoziuma. Publishing House «Russian Doctor», 2007. 48 p.
7. Aortic pulsewave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. Hypertension. 1999; 33: 1111–7.
8. Bystrova M.M., Britov A.N. Arterial'naia gipertoniiau zhenshchin v postmenopauze. Kardiologiia. 1999; 5: 72–80.
9. Oganov R.G., Maslennikova G.Ia. Gendernye razlichiia kardiovaskuliarnoi patologii. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2012; 11 (4): 101–4.
10. Kannel W.B. The Framingham Study: historical insight on the impact of cardiovascular risk factors in men versus women. J Gend Specif Med. 2002; 5 (2): 27–7.
11. Smetnik V.P. Female sex hormones and cardiovascular system. The journal «Medical Council». 2011; 3–4.
12. Majmudar N.G., Robinson S.C., Ford G.A. Effect of the Menopause, Gender and Hormone Replacement Therapy on Vascular Nitric Oxide Activity. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85 (4): 1577–83.
13. Collins P., Rosano G.M.C., Jiang C. et al. Cardiovascular protection by oestrogen – a calcium antagonist effect? Lancet. 1993; 341: 1264–5.
14. Lieberman E.H., Cerhard M.D., Uehata A. et al. Estrogens improves endothelium-dependent, flow-mediated vasodilatation in postmenopausal women. Ann Intern Med. 1994: 121: 936–42.
15. Wogensen L. Transforming growth factor beta1-induced glomerulopathy is prevented by 17beta-estradiol supplementation. Virchows Arch 2004; 444: 561–6.
16. Neugarten J., Acharya A., Lei J., Silbiger S. Selective estrogen receptor modulators suppress mesangial cell collagen synthesis. Am J Physiol Renal Physiol. 2000; 279: F309–18.
17. Fisman E.Z., Tenenbaum A., Pines A. Systemic hypertension in postmenopausal women: a clinical approach. Curr Hypertens Rep. 2002; 4 (6): 464–70.
18. Carr M.C. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88 (6): 2404–11.
19. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statementof The North American Menopause Society. Menopause. 2010; 17 (2): 242–55.
20. Staessen J.A., Bieniaszewski L., Brosens I., Fagard R. The epidemiology of menopauseand associated cardiovascular disease. In: Hypertension after menopause. M.Stimpel, A.Zanchetti (ed.). de Gruyter. Berlin-New-York, 1997; 21–9.
21. Malichenko S.B., Ovchinnikova S.G. Postmenopauzal'nyi metabolicheskii sindrom: novye vozmozhnosti terapii. Farmateka. 2004; 6 (84): 73–8.
22. Jiroutek M.R., Chen M.H., Johnston C.C., Longcope C. Changes in Reproductive Hormones and Sex Hormone-Binding Globulin in a Group of Postmenopausal Women Measured Over 10 Years. Menopause. 1998; 5: 90–4.
23. Laughlin G.A., Barrett-Connor E., Kritz-Silverstein D., Von Muhlen D. Hysterectomy,oophorectomy, and endogenous sex hormone levels in older women: the RanchoBernardo study. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85: 645–5.
24. Hartmann B.W., Kirchengast S., Albrecht A. et al. Androgen Serum Levels in Women With Premature Ovarian Failure Compared to Fertile and Menopausal Controls. Gynecol Obstet Invest. 1997; 44: 127–31.
25. Overlie I., Moen M.H., Morkfid L. et al. The Endocrine Transition Around Menopause – a Five Years Prospective Study with Profiles of Gonadotropins, Estrogens, Androgensand SHBG Among Healthy Women. Acta Obstet Gynecol Scand. 1999; 78: 642–7.
26. Janssen I., Powell L.H., Kazlauskaite R., Dugan S.A. Testosterone and Visceral Fat inMidlife Women: The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) Fat Patterning Study. Obesity. 2010; 18: 604–10.
27. Janssen I., Powell L.H., Crawford S. et al. Menopause and the Metabolic Syndrome. TheStudy of Women's Health Across the Nation. Arch Intern Med. 2008; 168 (14): 1568–75.
28. The Russian Association for Menopause «Best Practices», FSI «Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov Medical Technologies», Moscow, 2010.
29. Stammler F. Терапия периферического облитерирующего эндартериита. Pharmed. 1996; 2: 9;11.
30. Katz Ya.A., Parhonyuk E.V., Akimova N.S. The arterial stiffness from the perspective of the damage connective tissue in cardiovascular diseases. Journal «Fundamental disciplines». 2013, № 5 (Part 1).

Статья поступила 12.02.2016. Принята к печати 20.06.2016.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Методические рекомендации Министерства здравоохранения Московской области для врачей амбулаторной практики

№ 1. 2015

Артериальная гипертония (АГ) является одним из наиболее распространенных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, таких как инфаркт миокарда и нарушение мозгового кровообращения.

Классификация

В соответствии с международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (десятого пересмотра), АГ рассматривается как группа разнородных заболеваний, характеризующихся повышенным кровяным (артериальным) давлением (АД) (код I 10 – I 15):

Код по МКБ		Наименование
I 10		Эссенциальная (первичная) гипертензия
I 11		Гипертензивная болезнь сердца (артериальная гипертензия с преимущественным поражением сердца)
	I 11.0	Гипертензивная (гипертоническая) болезнь с преимущественным поражением сердца с (застойной) сердечной недостаточностью
I 13		Гипертензивная (гипертоническая) болезнь с преимущественные поражением сердца и почек
	I 13.0	Гипертензивная (гипертоническая) болезнь с преимущественные поражением сердца и почек с (застойной) сердечной недостаточностью
	I 13.2	Гипертензивная (гипертоническая)
		болезнь с преимущественным поражением сердца и почек с (застойной) сердечной недостаточностью и почечной недостаточностью
I 15		Вторичная гипертензия
	I 15.0	Реноваскулярная гипертензия
	I 15.1	Гипертензия вторичная по отношению к другим поражения почек
	I 15.2	Гипертензия вторичная по отношению к эндокринным нарушениям
	I 15.8	Другая вторичная гипертензия
	I 15.9	Вторичная гипертензия не уточненная

Этиология

Эссенциальная АГ – заболевание, основным проявлением которого является повышенное АД при отсутствии связи с заболеваниями, вызывающими вторичную (симптоматическую) АГ. Этот термин является синонимом принятого в России обозначения «гипертоническая болезнь». Эссенциальная АГ является причиной повышенного АД в 90–95% случаев.

В 5–10% от всех случаев повышение АД обусловлено **вторичными (симптоматическими) гипертензиями**, которые условно могут быть разделены на:

- **гемодинамические** (коарктация аорты, болезнь или синдром Такаясу (болезнь отсутствия пульса), атеросклероз аорты (ригидность аорты), приобретенные или врожденные пороки сердца). Основными методами диагностики являются ангиографические рентгенологические и ультразвуковые методы;
- **эндокринные** (болезнь и синдром Иценко-Кушинга, первичный гиперальдостеронизм – синдром Кона, акромегалия, феохромоцитома, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы). Основными методами диагностики являются исследования уровня гормонов гипофиза, надпочечников, щитовидной железы, исследование уровня глюкозы, калия и натрия в крови и др.; верифицирующие методы – компьютерная или магнитно-резонансная томография;
- **ренальные АГ:**
  - **реноваскулярные** (одно- или двухстороннее поражение почечных артерий) сужение просвета почечных артерий, атеросклероз, фибромускулярная гиперплазия, врожденные аномалии, добавочный сосуд и др. Основные методы диагностики – аортография, ренография, ангиосцинтиграфия, доплеровское исследование почечных артерий, раздельное определение ренина при катетеризации почечных вен;
  - **ренопаренхиматозные** (гломерулонефрит острый и хронический, пиелонефрит

хронический, туберкулез, поликистоз, системные заболевания с поражением почек, системная красная волчанка, склеродермия, васкулиты). Для диагностики необходимо проведение соответствующего лабораторного и ультразвукового (рентгенологического, сцинтиграфического) обследования;

- **нейрогенные** – органическое поражение центральной нервной системы, травмы, опухоли, отравления. Основные методы диагностики: компьютерная и магнитно-резонансная томография головного мозга;
- **вызванные приемом лекарственных средств,** таких, как нестероидные противовоспалительные средства, оральные контрацептивы, стероидные гормоны (особенно минералокортикоиды), средства для снижения аппетита, амфетамин, циклоспорин, дисульфирам, эритропоэтин, анестетики (местные или общие), антидиуретический гормон или ангиотензин, препараты, содержащие натрий (антациды, парентеральные антибиотики), симпатомиметики (капли в нос, бронходилататоры) или внезапная отмена терапии β-адреноблокаторами, клонидином, а также алкоголь, кокаин, кофеин.

Своевременное выявление вторичных форм АГ является одной из основных задач, которые позволяют принципиальным образом изменить судьбу пациентов.

Стратегия ведения пациентов с АГ включает в себя следующие направления:

- выявление повышенного АД и установление его причин;
- выявление других факторов риска, наличия поражения органов-мишеней, сочетанных заболеваний;
- стратификация (разделение) больных по степени риска;
- разработка плана мероприятий по снижению АД и влияния на другие факторы риска (тактика лечения);
- контроль эффективности проводимых мероприятий и их своевременная коррекция в зависимости от изменения ситуации.

Выявление повышения АД и правила измерения АД

Для правильного измерения АД следует соблюдать следующие условия:

- подготовка к измерению АД
  - измерение следует проводить в покое после не менее чем 5-минутного отдыха; в случае если процедуре измерения АД предшествовала эмоциональная или физическая нагрузка период отдыха может быть продлен до 15–30 минут;
  - следует обращать внимание на удобное положение больного, отсутствие напряжения руки во время измерения АД;
  - в течение 30 минут до измерения АД пациенту не следует курить; в течение 60 минут – употреблять напитки, содержащие кофеин (кофе, крепкий чай);
  - перед измерением пациент не должен использовать адреностимуляторы (включая глазные капли или капли в нос);
- наложение манжеты на плечо
  - нижний край манжеты должен быть на 2 см выше локтевого сгиба;
  - ширина резиновой части манжеты должна составлять около 2/3 длины плеча, а длина – не менее 3/4 его окружности (для лиц с большой или маленькой окружностью плеча должны быть использованы манжеты большего или меньшего размера, соответственно);
  - манжета накладывается так, чтобы она плотно прилегала к плечу, но не сдавливала его (палец исследователя может свободно разместиться между манжетой и плечом пациента до нагнетания воздуха и начала измерения);
- измерение АД
  - измерение следует проводить в положении сидя, при невозможности – лежа;
  - рука пациента во время измерения должна быть расположена таким образом, чтобы манжета находилась на уровне сердца вне зависимости от положения пациента (например, на столе – при измерении в положении сидя, на постели – при измерении в положении лежа);
  - после наложения манжеты необходимо пропальпировать пульс на плечевой артерии;
  - воздух в манжету накачивают на 20 мм рт.ст. выше уровня систолического АД (при котором исчезает пульс);
  - снижать давление воздуха в манжете следует медленно (примерно со скоростью, соответствующей снижению давления 2 мм рт. ст. в секунду).

Уровень АД, при котором появляется 1 тон (1 фаза тонов Короткова), соответствует систоли-

ческому АД. Уровень АД, при котором происходит исчезновение тонов, принимают за диастолическое АД (5 фаза тонов Короткова).

При впервые выявленном повышении АД для более точной оценки его уровня следует выполнить не менее трех измерений на каждой руке с интервалом не менее 1 минуты. При разнице 8 мм рт.ст. и более в измеряемых параметрах проводят дополнительные измерения. За конечное (регистрируемое) значение принимают среднее из 2 последних измерений.

АД измеряется с точностью согласно инструкции на применяемый аппарат.

При измерении АД учитывают возможность:

- «аускультативного провала», то есть периода временного отсутствия звука между 1 и 2 фазами тонов Короткова, который отмечается при высоком систолическом АД;
- феномена «бесконечного тона» (тоны выслушиваются до очень низких значений вплоть до нуля), который отмечается при аортальной недостаточности, состояниях с высоким сердечным выбросом, таких как тиреотоксикоз, лихорадка, беременность, анемия, сразу после тяжелой физической нагрузки, у больных на гемодиализе. В этих случаях для определения диастолического АД используют 4 фазу тонов Короткова, когда происходит существенное снижение звучности тонов;
- гипердиагностики повышенного АД, при гипертонии «белого халата» либо не выявления повышенного АД в случае «маскированной» АГ.

При первичном измерении АД произвести измерение следует на обеих руках и на ногах (особенно у пациентов молодого возраста для исключения гемодинамических вторичных форм АГ). Целесообразно измерять АД не только в положении сидя, но и в положении стоя для исключения ортостатической гипотонии, которая чаще выявляется у пожилых людей, у пациентов с сахарным диабетом (СД), при наличии варикозной болезни и может возникнуть в процессе проведения антигипертензивной терапии.

На основании полученных данных устанавливают степень повышения АД (*таблица 1*).

В том случае, если значения систолического и диастолического АД попадают в разные категории, степень повышения АД устанавливается по бóльшим значениям. Так, например, при АД 150 и 100 мм рт. ст. устанавливается 2 степень повышения АД.

Следует обратить внимание на то, что в настоящее время не используют термины легкая, мягкая, умеренная или тяжелая АГ, основываясь на уровне АД, так как установлено, что наибольшая частота неблагоприятных событий происходит у людей, имеющих 1–2 степень повышения АД.

Итак, установление факта наличия АГ возможно при

- **выявление повышенного АД > 140/90 мм рт. ст. при повторных измерениях на визите к врачу (по крайней мере, 3 раза через 1 неделю);**
- **при выявлении АД > 180 и 110 мм рт. ст., особенно при наличии поражения органов-мишеней.**

В ряде случаев мониторирование АД в течение суток (СМАД), так же как и измерение АД в домашних условиях (СКАД), может быть полезным для уточнения наличия АГ;

- **повышении по данным СМАД**
  - среднесуточного > 135/85 мм рт. ст.,
  - среднедневного > 140/90 мм рт. ст.,
  - средненочного > 125/80 мм рт. ст.
- **О наличии АГ свидетельствует повышение временного индекса нагрузки давлением более 30% по данным СМАД**

Таблица 1

Классификация артериального давления у взрослых людей

Категория	Систолическое АД, мм рт. ст.	Диастолическое АД, мм рт. ст.
Оптимальное	<120	<80
Нормальное	<130	<85
Высоко-нормальное	130–139	85–89
Гипертония		
1 степень повышения АД	140–159	90–99
2 степень повышения АД	160–179	100–109
3 степень повышения АД	> 180	>110
Изолированная систолическая АГ	>140	<90

- **АД > 140/90 мм рт. ст. при самоизмерении АД в домашних условиях – СКАД (в расчет принимают усредненные значения утреннего и вечернего измерения АД в последние 5 из 7 дней).**

СМАД проводят с целью определения уровня АД и его колебаний в течение суток.

Помимо значений АД в течение суток важно обращать внимание на высокую вариабельность АД, скорость и степень утреннего подъема АД, что является неблагоприятными факторами, влияющими на развитие возможных осложнений (*таблица 2*).

Оценивают при СМАД также и циркадный (циркадианный, или суточный) ритм АД: у здоровых людей АД в ночные часы на 10–20% ниже, чем днем. Этот тип суточного ритма обозначают как тип диппер. У пациентов с АГ наиболее часто встречающийся тип нарушения – нон-диппер (суточный индекс менее 10%). При таком типе чаще встречается поражение органов-мишеней, в частности развитие ГЛЖ. В ряде случаев в ночные часы может происходить более выраженное, чем в норме снижение АД и суточный индекс превышает 20%. Такой тип нарушения обозначают, как овер-диппер и в этом случае повышен риск возникновения ишемических эпизодов в ночные часы. У части людей отмечается суточный ритм типа найт-пикер, когда ночные значения АД выше, чем дневные, и суточный индекс имеет отрицательное значение. При таком типе нарушения чаще отмечается развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в частности инсультов, особенно в утренние часы.

СМАД не является обязательным методом обследования больных с АГ, хотя частота ошибочно поставленных диагнозов АГ при использовании этого метода значительно снижается. Несомненная польза от проведения этого исследования может быть получена в следующих случаях:

- установление наличия гипертонии «белого халата» (выявление высоких цифр АД без признаков поражения органов-мишеней и значительное расхождение в цифрах АД, определенных у врача на приеме и в других более привычных для человека условиях);
- оценка эффективности и безопасности (выявление асимптомных эпизодов гипотонии) терапии;
- подтверждение гипотонии при наличии клинической симптоматики, характерной для гипотонических состояний;
- выявление ситуационной гипертонии;
- выявление дисфункции автономной нервной системы.

В последние годы появляется все больше данных, свидетельствующих, что данные СМАД в большей степени, чем офисные значения АД отражают риск у пациентов с АГ.

Сопоставляя данные офисного и домашнего измерения АД можно устанавливать как явную, так и АГ маскированную или «белого халата» (*таблица 3*).

Выявление других факторов риска, наличия поражения органов-мишеней, сочетанных заболеваний

Помимо степени повышения АД на прогноз пациентов с АГ влияют и другие факторы риска (*таблица 4*), что требует соответствующего обследования. Часто у одного пациента могут встречаться

Таблица 2

Величина и скорость утреннего подъема АД

Показатель	Нормальные значения
Величина утреннего подъема систолического АД, мм рт. ст.	< 56 мм рт. ст.
Величина утреннего подъема диастолического АД, мм рт. ст.	< 36 мм рт. ст.
Скорость утреннего подъема систолического АД, мм рт. ст/ч	< 10 мм/ч
Скорость утреннего подъема диастолического АД, мм рт. ст/ч	< 6 мм/ч

Таблица 3

Типы АГ

АД	Офисное	Домашнее	
АГ явная	Повышенное	Повышенное	
Маскированная АГ	Нормальное	Повышенное	Чаще встречается у мужчин
АГ белого халата	Повышенное	Нормальное	Чаще встречается у женщин

Таблица 4

Факторы риска, влияющие на прогноз больных с АГ

Уровень АД (степень 1–3)
Высокий уровень пульсового АД у пожилых
Мужчины > 55 лет
Женщины > 65 лет
Курение
Общий холестерин (> 4,9 ммоль/л или 190 мг/дл)
Низкий холестерин ЛПВП (мужчины < 1 ммоль/л или < 40 мг/дл, женщины < 1,2 ммоль/л или < 48 мг/дл)
Высокий холестерин ЛПНП (> 3,0 ммоль/л или 115 мг/дл)
Высокие ТГ (> 1,7 ммоль/л или 150 мг/дл)
Глюкоза натощак (5,6–6,9 ммоль/л или 102–125 мг/дл)
Нарушенный глюкозотолерантный тест
Диабет (уровень глюкозы в крови тощаковый > 7 ммоль/л или 126 мг/дл, постпрандиальный > 11 ммоль/л или 198 мг/дл)
Ожирение абдоминальный вариант (окружность талии мужчины > 102 см, женщины > 88 см)
Неблагоприятный семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний (факты ранней смерти в семье – у мужчин < 55 лет, у женщин < 65 лет)

несколько факторов риска одновременно, что в еще большей степени ухудшает их прогноз. Своевременное выявление и коррекция модифицируемых факторов положительно влияет на дальнейшее течение заболевания.

Кроме того неблагоприятно влияют такие факторы, как

- высокий уровень С-реактивного белка (более 1,0 ммоль/л);
- высокий уровень фибриногена в крови;
- малоподвижный образ жизни;
- высокий этнический, социально-экономический, географический риск.

Для оценки степени риска важно оценивать наличие поражения органов-мишеней (*таблица 5*).

Важно также для оценки степени риска учитывать наличие сопутствующих (ассоциированных) сердечно-сосудистых заболеваний (*таблица 6*).

Стратификация риска проводится по *таблице 7* (для пациентов без ИБС может быть использована шкала SCORE, ее электронная версия представле-

Таблица 5

Признаки поражения органов-мишеней

• Гипертрофия левого желудочка – по ЭКГ индекс Соколова-Лайона (SV1+RV5/V6) > 38 мм, Корнельский вольтажный индекс (RaVL + SV3) > 28 мм у мужчин, > 20 мм у женщин, Корнельский индекс 2440 мм/мс, – по ЭХО-КГ ИММЛЖ для мужчин > 115 г/м^2, для женщин > 95 г/м^2 – рентгенологическим или радионуклидным методам исследования – Нарушение диастолической функции (тканевой допплер е' движение септальной стенки митрального кольца < 8 см/с, латеральной < 10 см/с). Индекс объема левого предсердия > 34 мл/м^2, давление наполнения левого желудочка Е/е' > 13.
• Утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий более 0,9 мм или наличие атеросклеротических бляшек – в сонных, подвздошных, бедренных артериях или аорте, по ультразвуку или радиологическим методам
• Пульсовое АД более 60 мм рт. ст. у пожилых
• Скорость пульсовой волны > 10 м/с
• Лодыжечно-плечевой индекс < 0,9
• Микроальбуминурия (30–300 мг в сутки, альбумин/креатининовое соотношение у мужчин > 22 мг/г, у женщин > 31 мг/г)
• ХБП с СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м^2 по формулам CKD-EPI или MDRD (см. *приложение 1*)

Таблица 6

Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, влияющие на прогноз больных с артериальной гипертонией

Цереброваскулярные заболевания	Ишемический или геморрагический инсульт, транзиторные ишемические атаки
Сердечные заболевания	Инфаркт, стенокардия, коронарная реваскуляризация, ХСН, включая СН с сохраненной фракцией выброса
Почечные заболевания	Диабетическая нефропатия, протеинурия > 300 мг в сутки или снижении СКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2
Сосудистые заболевания	Расслаивающая аневризма аорты, заболевания периферических артерий
Тяжелая ретинопатия	Геморрагии, экссудат, отек соска зрительного нерва

Таблица 7

Стратификация риска у пациентов с АГ

Другие факторы риска	**Артериальное давление, мм рт. ст.**			
	Высоко-нормальное	**1 степень**	**2 степень**	**3 степень**
	130–139/85–89	**140–159/90–99**	**160–179/100–109**	**> 180/110**
Нет	Незначимый	Низкий	Умеренный	Высокий
1–2 фактора риска	Низкий	Умеренный	От умеренного к высокому	Высокий
3 фактора риска	От низкого к умеренному	От умеренного к высокому	Высокий	Высокий
Поражение органов-мишеней, ХБП 3 ст., СД	От умеренного к высокому	Высокий	Высокий	От высокого к очень высокому
Сочетанные заболевания	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий

на на сайте www.heartscore.org, русскоязычная на сайте scardio).

Формулировка диагноза

Диагноз гипертонической болезни (эссенциальной АГ) устанавливается при отсутствии данных о вторичном (симптоматическом) генезе повышения АД.

Стадии заболевания:

I стадия устанавливается при отсутствии поражения органов-мишеней и сочетанных (ассоциированных) заболеваний;

II стадия – при наличии поражения органов-мишеней, но при отсутствии сочетанных (ассоциированных) заболеваний;

III стадия – при наличии сочетанных (ассоциированных) заболеваний.

Степень повышения АД устанавливается на основании уровня АД существующего в текущий момент времени (см. *таблицу 1*). У пациентов, получающих терапию, указывается, что данная степень АД достигнута в результате медикаментозной коррекции.

Степень риска АГ указывается в соответствии с результатами проведенного обследования по *таблице 7*.

Исходя из приведенных данных ясно, что в ряде случаев снижение уровня АД, устранение факторов риска, устранение поражения органов-мишеней может изменить степень риска у пациентов с АГ. Однако при наличии сочетанных с АГ заболеваний, к сожалению, степень риска изменить невозможно, в любом случае (даже при нормализации АД) эти пациенты должны быть отнесены к группе очень высокого риска.

Общие подходы к лечению АГ

Цель лечения – снижение общего риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти за счет снижения всех модифицируемых факторов риска путем немедикаментозных и медикаментозных воздействий.

К **модифицируемым факторам** риска относят повышенную массу тела, нарушения липидного и углеводного обмена, курение, гиподинамию и повышенное АД (см. *таблицу 4*).

Тактика терапии (*немедикаментозные и/или медикаментозные подходы к лечению*) зависит от индивидуальной степени риска пациента:

- немедикаментозные мероприятия по изменению стиля жизни должны проводиться у

всех больных независимо от сроков и характера медикаментозной терапии;

- медикаментозная терапия должна быть начата немедленно у больных с АГ, имеющих высокую и очень высокую степень риска, а также у пациентов с умеренной степенью риска, у которых в течение 4–12 недель не удается добиться стойкой нормализации АД немедикаментозными способами.

Меры немедикаментозного воздействия, направленные на снижение АД

- **Снижение или нормализация массы тела** (желательно до достижения индекса массы тела < 25 кг/м^2) за счет уменьшения общей калорийности пищи и потребления жиров.
- **Ежедневные** динамические аэробные **физические нагрузки** в течение 30–60 минут (например, прогулки быстрым шагом, катание на лыжах или плавание). Нежелательны изометрические нагрузки (поднятие тяжестей), особенно в сочетании с задержкой дыхания или натуживанием, которые могут вызвать подъем АД.
- **Ограничение потребления поваренной соли** (до 5 г в сутки или 2,0 г натрия). Уменьшение использования соли при приготовлении пищи или исключение продуктов, имеющих повышенное содержание соли (соленья, гастрономические продукты – копчености, сосиски, колбасы, мясо в панировке, консервы). Следует учитывать, что ограничение потребления поваренной соли приводит к наиболее выраженному снижению АД у женщин, у лиц пожилого возраста, при СД.
- **Использование диеты типа DASH** (*таблица 8*). Целесообразно включать в рацион питания продукты, богатые кальцием (молочные обезжиренные продукты), калием, магнием, микроэлементами, витаминами, пищевыми волокнами (овощи, фрукты, зелень, хлеб грубого помола, отруби). Пищевые добавки, содержащие калий и магний, не следует рекомендовать для снижения АД.
- **Ограничение приема алкоголя** (<30 г в сутки для мужчин и 20 г для женщин в пересчете на чистый алкоголь). Следует учитывать возможное нежелательное взаимодействие алкоголя с антигипертензивными лекарственными средствами.
- **Прекращение курения** – один из самых эффективных способов снижения общего риска сердечно-сосудистых заболеваний. Хотя сам по себе отказ от курения мало влияет на уровень АД.

Меры медикаментозного воздействия, направленные на снижение АД

Выбор тактики медикаментозного лечения зависит от клинической ситуации. Например, при обострении болезни (развитие гипертонического криза) используется тактика неотложного или немедленного вмешательства. Следует помнить, что частые кризы – плохое качество лечения АГ.

При стабильном течении в зависимости от степени тяжести АГ и риска развития осложнений назначается медикаментозное лечение в режиме монотерапии или комбинированной терапии антигипертензивных препаратов.

Задачи антигипертензивной терапии:

1. достижение целевых (*таблица 9*) или оптимальных для данного больного значений АД;
2. предотвращение или замедление прогрессирования поражения органов-мишеней;
3. предотвращение развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы;
4. снижение частоты смертельных исходов, связанных с АГ;
5. снижение смертности от других причин.

Таблица 8

Диета типа DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension)

Ингредиенты	Количество	Кратность
Зерна и зерновые продукты грубого помола, пищевые волокна	7–8 порций	ежедневно
Свежие овощи и свежие фрукты	4–5 порций	ежедневно
Молочные продукты, обезжиренные или с низким содержанием жира	2–3 порции	ежедневно
Мясо, курица или рыба	⩽ 2 порций	в день
Орешки, семечки, бобовые	4–5 порций	в неделю
Ограничение употребления жирной пищи, сладостей		

Примечание. * Порция – 100 г для всех продуктов, кроме семечек и орешков, для них порция – 35 г.

Таблица 9

Целевые значения АД при проведении антигипертензивной терапии

В общей популяции вне зависимости от степени риска	Менее 140–130 и 90–80 мм рт. ст.
У лиц старше 80 лет	Систолическое АД в диапазоне 140–150 мм рт. ст.

Для длительной терапии пациентов с АГ рекомендованы следующие группы антигипертензивных препаратов:

- диуретики тиазидные или тиазидоподобные;
- β-адреноблокаторы;
- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ);
- антагонисты рецепторов 1 типа ангиотензина II (сартаны или АРА);
- антагонисты кальция (АК);
- прямые ингибиторы ренина;
- α-адреноблокаторы;
- агонисты имидазолиновых рецепторов;
- агонисты центральных α_2-адренорецепторов.

Прежде всего лечение должно проводиться в режиме моно- или комбинированной терапии первыми пятью классами препаратов, которые доказали свою эффективность в отношении снижения сердечно-сосудистой заболеваемости или смертности, а лишь при их неэффективности к терапии должны добавляться α-адреноблокаторы, агонисты имидазолиновых рецепторов или агонисты центральных α_2-адренорецепторов. Хотя в определенных условиях и они могут быть препаратами первого выбора, в частности α-адреноблокаторы – у пациентов с аденомой простаты.

Переход от моно- к комбинированной терапии должен осуществляться достаточно быстро, а у некоторых категорий пациентов (см. *таблицу 10*) терапия сразу может начинаться с комбинаций нескольких препаратов. Далее следует идти по пути увеличения доз или числа комбинируемых препаратов (*рисунок 1*) до достижения целевых значений АД (*таблица 9*).

Рекомендовано достаточно быстрое снижение АД – в течение первого месяца не менее чем на 10-15% от исходного и далее в течение 6 месяцев – достижение целевых значений АД (при хорошей переносимости).

В настоящее время, по сути, для проведения двухкомпонентной комбинированной терапии ис-

Таблица 10

Категории пациентов, которым комбинированная терапия может потребоваться в качестве первого или очень быстрого шага в лечении

Лица, имеющие АД > 160/100 мм рт.ст.
Пациенты, имеющие поражения органов мишеней (ГЛЖ, поражение почек и др.)
Пациенты с СД, ИБС, ХПБ
Курящие, с ожирением, с нарушением дыхания во сне

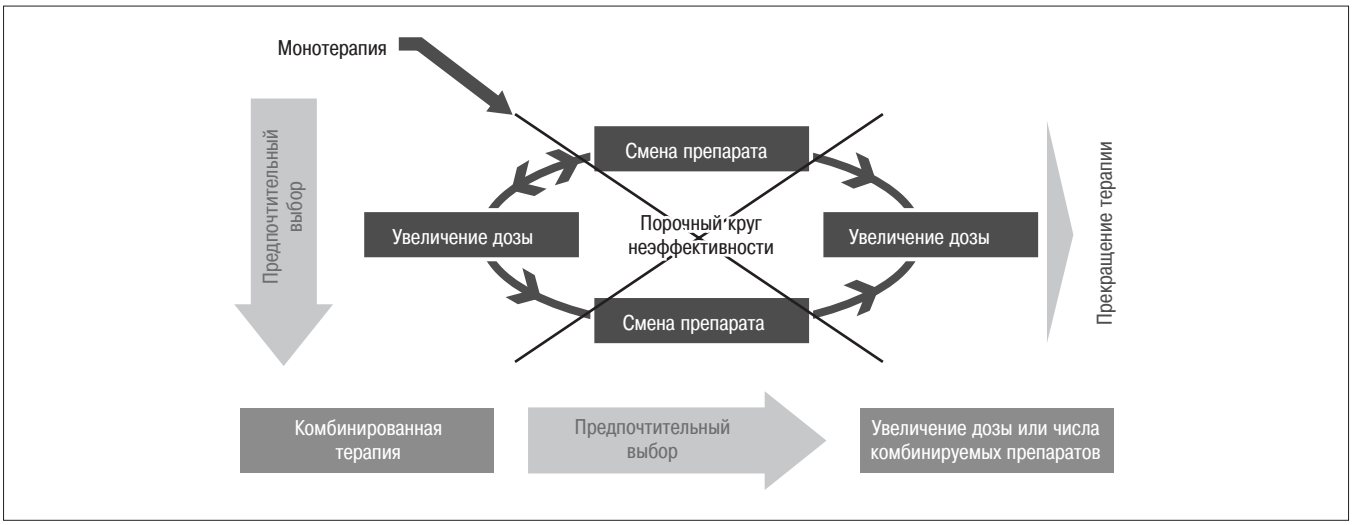

Рисунок 1. Процесс принятия решения при выборе тактики антигипертензивной терапии

пользуют два типа комбинаций (*рисунок 2*): диуретик + препарат другого класса, например, ИАПФ или АРА, либо АК и препарат другого класса – например, ИАПФ или АРА, либо все три группы препаратов назначают вместе.

Причем у целого ряда пациентов (ИБС, СД) комбинация АК с препаратами, блокирующими РААС, является предпочтительной вследствие большего снижения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (исследование ACCOMPLISH).

Кроме этого, у пациентов с ИБС к терапии при необходимости (ИБС, стенокардия, постинфарктный кардиосклероз – в первые три года после инфаркта, сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, нарушения ритма, особенно возникающие при нагрузке, при климаксе, мигренях) добавляют β-адреноблокаторы.

При неэффективности комбинированной 3–4-компонентной терапии к терапии целесообразно добавить антагонисты минералокортикоидных рецепторов – АМК (альдактон, верошпирон, эплеренон).

Рисунок 2. Рекомендуемые комбинации антигипертензивных препаратов

Алгоритм назначения антигипертензивных препаратов представлен на *рисунке 3*.

Резистентной к лечению считается АГ, которая не корригируется при назначении диуретика плюс препаратов из двух других классов антигипертензивных средств в адекватных дозах.

Не следует комбинировать следующие группы препаратов:

- ИАПФ с АРА или прямым ингибитором ренина алискереном;
- недигидропиридиновыми АК и бета-адреноблокаторами.

Для обеспечения лучших результатов лечения необходимо повышать приверженность пациентов к выполнению врачебных рекомендаций, как в отношении стиля жизни питания, самоконтроля АД, так и к приему лекарственных препаратов. Доказано, что обучение в школах увеличивает приверженность пациентов к лечению и позволяет достигнуть лучших результатов лечения. Режим назначения лекарственных препаратов должен быть простым, понятным для больного. Следует стремиться к назначению однократного приема препаратов и к меньшему числу назначаемых таблеток. Одно из возможных решений – использование лекарственных форм, содержащих фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов (*таблица 11*). Большинство препаратов выпускают с разным содержанием компонентов, что позволяет проводить титрацию доз до необходимого уровня с помощью одного препарата.

Особенности лечения больных АГ в сочетании с метаболическим синдромом и сахарным диабетом II типа

Препаратами выбора для лечения АГ у больных СД являются ИАПФ и АРА, в связи с их метаболической нейтральностью и нефропротективными

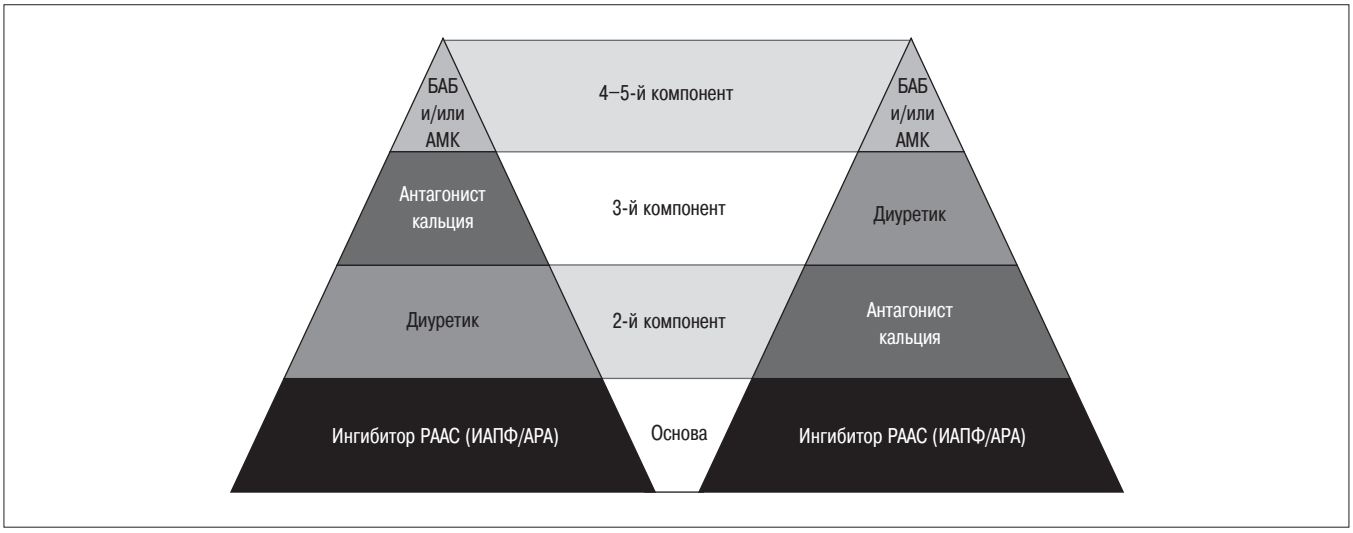

Рисунок 3. Алгоритм назначения антигипертензивных препаратов

Таблица 11

Примеры готовых лекарственных форм

Комбинируемые группы	Содержание препаратов	Торговые названия
Диуретик + ИАПФ		
	Гидрохлоротиазид + каптоприл	Капозид
	Гидрохлоротиазид + эналаприл	Ко-ренитек, Энап-Н,Энап-HL
	Гидрохлоротиазид + лизиноприл	Ко-Диротон
	Индапамид + периндоприл	Нолипрел А, Нолипрел А форте, Нолипрел А Би-форте
Диуретик + Антагонист к рецептору Ан II		
	Гидрохлоротиазид + лозартан	Гизаар, Лориста Н, Лориста HD, Лозап Н
	Гидрохлоротиазид + валсартан	Ко-Диован
	Гидрохлоротиазид + ирбесартан	КоАпровель
	Гидрохлоротиазид + кандесартан	Атаканд плюс
Антагонист кальция + Бета-блокатор		
	Фелодипин + метопролол-ЗОК	Логимакс
Антагонист кальция + ИАПФ		
	Верапамил + трандолаприл	Тарка
	Амлодипин + лизиноприл	Экватор
	Амлодипин + периндоприла аргинин	Престанс
	Лерканидипин + эналаприл	Корипрен
Антагонист кальция + Антагонист к рецептору Ан II		
	Амлодипин + валсартан	Эксфорж
	Гидрохлортиазид + амлодипин + + валсартан	Ко-Эксфорж

свойствами. У большинства пациентов для достижения адекватного контроля АД требуется назначение комбинации 2 и более препаратов (в среднем число препаратов составляет 3,7). В связи с этим к терапии блокаторами РААС могут быть добавлены АК, диуретики (лучше индапамид замедленного высвобождения), селективные β-адреноблокаторы (в частности небиволол), либо β-α-адреноблокаторы, а также агонисты I_2-имидазолиновых рецепторов.

В исследовании ADVANCE показано, что сочетанное назначение периндоприла с индапамидом (Нолипрел А форте/Би-форте) обеспечивает значимое снижение микро- и макрососудистых неблагоприятных событий, снижение сердечно-сосудистой и общей смертности при СД. α-адреноблокаторы могут вызывать ортостатическую гипотонию, не обладают выраженным кардио- и нефропротективным действием и могут быть рекомендованы в небольших дозах в комбинации с другими препаратами, при неэффективности терапии основными группами гипотензивных средств.

Нефропротективные свойства в большей степени выражены у недигидропиридиновых АК.

При лечении АГ у лиц с метаболическим синдромом, так же как и у других пациентов с высоким риском развития СД (пациенты, имеющие родственников 1 степени, страдающих СД 2 типа, женщины, имевшие гестационный диабет, женщины, родившие детей с массой тела более 4 кг) выбор лекарственных препаратов должен быть наиболее тщательным. У этих пациентов следует выбирать препараты метаболически нейтральные или положительно влияющие на углеводный обмен. ИАПФ, АРА и АК уменьшают риск развития новых случаев СД у пациентов с АГ. В меньшей степени на чувствительность тканей к инсулину влияют высокоселективные β-адреноблокатры (бисопролол, бетаксолол, метопролол сукцинат), а также небиволол, обладающий особыми свойствами и увеличивающий выработку оксида азота. В отличие от других β-адреноблокаторов, карведилол повышает чувствительность периферических тканей к инсулину. При необходимости назначения диуретических препаратов предпочтительнее применение тиазидоподобного диуретика индапамида, лучше в форме с замедленным высвобождением в

связи с меньшим влиянием его на обмен углеводов, липидов, мочевой кислоты.

Особенности лечения больных АГ в сочетании с дислипидемией

Препаратами выбора являются ИАПФ, АРА, АК, из тиазидоподобных диуретиков – лучше индапамид. При необходимости применения β-адреноблокаторов могут быть назначены селективные препараты, либо β-, α-адреноблокатор.

Особенности лечения больных АГ в сочетании с подагрой

Не рекомендуется назначение тиазидовых диуретиков. Целесообразно назначение петлевых, в частности торасемида или при необходимости при значительном снижении функции почек – фуросемида. Описан урикозурический эффект у АРА лозартана и ирбесартана. *Асимптомная гиперурикемия не является противопоказанием к назначению любых гипотензивных препаратов.*

Особенности лечения больных АГ в сочетании с бронхообструктивными заболеваниями

Используют антигипертензивные препараты, не влияющие на тонус бронхов: АК длительного действия, ИАПФ и АРА, диуретики. При недостаточной эффективности можно сочетать основные средства лечения АГ с моксонидином и α-адреноблокаторами. При необходимости назначения β-адреноблокаторов нужно отдавать предпочтение наиболее высоко селективным препаратам, минимально влияющим на бронхиальную проходимость или обладающим свойствами α- и β-адреноблокаторов.

АГ у беременных

В первые два триместра беременности противопоказаны к применению все антигипертензивные препараты, кроме метилдопы. В третьем триместре беременности возможно применение также пролонгированных форм нифедипина и кардиоселективных β-адреноблокаторов.

Строго противопоказано назначение ИАПФ и АРА в связи с возможным развитием врожденных уродств и гибели плода.

Особенности лечения АГ у лиц пожилого и старческого возраста

Антигипертензивная терапия у лиц пожилого и старческого возраста достоверно снижает риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, общей смертности пациентов, и снижает частоту развития деменции и выраженность снижения когнитивных функций.

Препаратами выбора являются тиазидные, тиазидоподобные диуретики (исследование HYVET у лиц старше 85 лет – препарат арифон-ретард) и АК дигидропиридинового ряда длительного действия. ИАПФ, так же как и АРА не уступают диуретикам и АК по способности снижать сердечно-сосудистую заболеваемость у лиц пожилого возраста и могут в большей степени предупреждать развитие инфаркта миокарда у пожилых мужчин. С учетом возрастного снижения функции почек лучше выбирать препараты, имеющие внепочечный путь выведения (из ИАПФ – фозиноприл, трандолаприл, спираприл).

АРА (лозартан) у лиц пожилого возраста с ГЛЖ лучше, чем β-адреноблокатор атенолол снижают сердечно-сосудистые осложнения, в частности риск развития инсульта. Снижается также риск развития повторных нефатальных инсультов (кандесартан). С учетом полиморбидности при необходимости использования β-адреноблокаторов лучше выбирать кардиоселективные препараты.

У пациентов с аденомой предстательной железы препаратами выбора являются α-адреноблокаторы, следует предупреждать пациентов о возможности развития ортостатической гипотонии.

Особенности лечения больных изолированной систолической АГ

Препаратами выбора являются тиазидные и тиазидоподобные диуретики, АК. Снижение систолического АД до целевых значений часто требует проведения комбинированной терапии, однако следует учитывать, что снижение диастолического АД ниже 70–60 мм рт. ст. может ухудшать исходы у этих больных.

АРА у лиц пожилого возраста с изолированной систолической гипертонией с ГЛЖ лучше, чем β-адреноблокаторы, снижают сердечно-сосудистые осложнения, в частности инсульт.

Особенности лечения больных АГ в сочетании с нарушения ритма

При суправентрикулярных нарушениях ритма используют преимущественно недигидропиридиновые АК и β-адреноблокаторы.

При желудочковых нарушениях ритма используют преимущественно β-адреноблокаторы. При опасных для жизни желудочковых нарушениях сердечного ритма можно применять соталол (препарат, объединяющий свойства неселективного β-адреноблокатора и антиаритмика III класса) или сочетание β-адреноблокаторов с амиодароном. При пароксизмальных формах мерцательной аритмии назначение ИАПФ или АРА (ирбезартан, кандесартан) уменьшает частоту и продлевает время до возникновения повторных пароксизмов. При использовании диуретиков необходим тщательный контроль уровня калия в крови.

Особенности лечения больных АГ в сочетании с ишемической болезнью сердца

У пациентов со стабильной стенокардией в качестве препаратов первого ряда целесообразно использовать β-адреноблокаторы. Важно при этом достигать целевых значений АД – менее 130 и 80 мм рт. ст. и частоты сердечных сокращений – 50–60 в 1 минуту. Это позволяет не только улучшить прогноз, но и уменьшить частоту приступов стенокардии, а соответственно улучшить качество жизни. ИАПФ (периндоприл, рамиприл) наряду с гипотензивным эффектом могут улучшать прогноз у пациентов со стабильной ИБС. В качестве альтернативных препаратов могут быть назначены длительно действующие АК, лучше недигидропиридинового ряда. Дигидропиридиновые АК длительного действия (амлодипин) могут быть использованы в комбинации с β-адреноблокаторами. Не следует назначать препараты нифидипина короткого действия у больных со стенокардией из-за возможного увеличения частоты ангинозных приступов. Фиксированная комбинация периндоприла с амлодипином (престанс) имеет официальное показание – АГ и ИБС.

У больных, недавно перенесших инфаркт миокарда, в качестве начальной терапии используют β-адреноблокаторы (липофильные), ИАПФ, АРА, АМК, так как эти классы препаратов могут предотвращать повторные инфаркты миокарда и смертность, а также постинфарктное ремоделирование сердца и задерживать наступление сердечной недостаточности.

Больные АГ в сочетании с ГЛЖ или диастолической дисфункцией

Больные АГ и ГЛЖ должны получать активную антигипертензивную терапию для снижения частоты сердечно-сосудистых событий. Наличие ГЛЖ не влияет на выбор начальной терапии, так, практически все группы препаратов (кроме прямых вазодилататоров) могут приводить к регрессу гипертрофии миокарда. Однако при использовании ИАПФ, АРА, АК недигидропиридинового ряда, некоторых β-адреноблокаторов (бисопролол, карведилол, небиволол) и диуретиков (индапамида, хлорталидона) регресс наступает быстрее и более выражен.

При диастолической дисфункции положительный эффект, главным образом, за счет уменьшения жесткости миокарда оказывают ИАПФ, АРА, антагонисты альдостерона.

β-адреноблокаторы, верапамил и дилтиазем могут улучшать диастолическую функцию сердца за счет отрицательного хронотропного эффекта и увеличения периода диастолического расслабления.

Особенности лечения АГ у больных с дисфункцией левого желудочка или сердечной недостаточностью

В качестве начальной терапии АГ должны быть рекомендованы ИАПФ или АРА (кандесартан, валсартан), β-адреноблокаторы (бисопролол, карведилол, метопролол ЗОК и небиволол), диуретики и АМК. Только в случае недостаточного антигипертензивного эффекта к комбинированной терапии вышеперечисленными препаратами может быть добавлен амлодипин. Недигидропиридиновые АК не используют из-за возможного ухудшения сократительной способности миокарда и усиления симптомов сердечной недостаточности.

Особенности лечения АГ у больных с цереброваскулярными заболеваниями

Снижение АД высокоэффективно в первичной и вторичной профилактике инсульта ишемического и геморрагического типа. Для первичной профилактики используют любые антигипертензивные препараты. В качестве средств вторичной профилактики предпочтение следует отдавать тиазидным и тиазидоподобным диуретикам в комбинации с ИАПФ (в исследованиях PATS, PROGRESS и HYVET была использована комбинация индапамида в медленно высвобождающейся форме с престариумом), дигидропиридиновым АК длительного действия и АРА (исследование MOSES).

Снижение АД должно проводиться постепенно с учетом индивидуальной переносимости, избегая эпизодов гипотонии (особый контроль целесообразен в ночные часы). Однако следует стремиться, при хорошей переносимости, достигнуть целевых значений АД (менее 130 и 80 мм рт. ст.).

Не следует применять антигипертензивные препараты, вызывающие ортостатическую гипотонию.

Особенности лечения АГ у больных с острым инсультом

В острую стадию инсульта и транзиторной ишемической атаки гипотензивную терапию проводят под строгим наблюдением врача за динамикой состояния больного при систолическом АД >180 мм рт. ст. и диастолическом – > 105 мм рт. ст., снижая его не более чем на 20% от исходного.

При ишемическом характере инсульта экстренное снижение необходимо только при систолическом АД, превышающем 220 и диастолическом – 120 мм рт. ст. При диастолическом АД, превышающем 140 мм рт. ст., возможно использование нитропруссида натрия.

Для оптимизации уровня давления при геморрагическом инсульте также используют нитроп-

руссид натрия. При субарахноидальном кровоизлиянии рекомендуют для снятия спазма использовать нимодипин.

Не получено данных о целесообразности лечения реактивной АГ, возникающей после инсульта.

Не следует назначать препараты, влияющие на коагуляцию и реологию крови (тромболитические препараты, антикоагулянты, дезагреганты), у пациентов с нестабильными высокими цифрами АД (систолическое АД более 180 мм рт. ст.) из-за повышенного риска кровотечений.

Применение АК не влияет на прогноз у больных с острым инсультом. Применение АРА (кандесартана), начатое в остром периоде инсульта, снижает в дальнейшем общую смертность и частоту развития сосудистых осложнений.

Особенности лечения больных АГ в сочетании со структурно-функциональными изменениями периферических сосудов

При увеличении толщины комплекса интима-медиа сонной артерии препаратами выбора являются АК, положительными эффектами на состояние эндотелиальной функции обладают также ИАПФ и АРА. При поражении сосудов нижних конечностей препаратами выбора также являются ИАПФ и АК. Не рекомендуется назначение неселективных β-адреноблокаторов. При гемодинамически значимом сужении просвета артерий необходимо рассмотреть вопрос о хирургическом лечении.

Особенности лечения АГ при хронической почечной недостаточности

Хроническая почечная недостаточность может быть проявлением терминального поражения почек при эссенциальной гипертонии, но при ее появлении должен быть проведен еще более тщательный поиск ренопаренхиматозных заболеваний, приводящих к АГ.

Для пациентов с недиабетическим поражением целевые значения АД такие же, как в общей популяции однако при выраженной протеинурии можно рассматривать достижение более низких значений АД < 130 мм рт. ст. При диабетической нефропатии целесообразно снижать диастолическое АД < 85 мм рт. ст.

Преимущество отдается назначению ИАПФ или АРА. Возможное при этом увеличение креатинина в начале лечения не должно вести к отмене препаратов, если уровень его не превышает 130 мкмоль/мл, а уровень калия – 5,5 ммоль/л. Для того чтобы избежать этого нежелательного явления, можно рекомендовать начинать лечение с препаратов, имеющих двойной путь выведения – через почки и желудочно-кишечный тракт. Начинать лечение с минимальных доз. Удвоение дозы следует проводить не ранее, чем через 2 недели при амбулаторном ведении пациентов; более быстрое увеличение дозы возможно у больных в стационаре при тщательном мониторировании состояния больного и функции почек. Следует стремиться к достижению целевых или, по крайней мере, максимально переносимых доз препаратов. Контроль сывороточных уровней мочевины, креатинина, калия следует проводить через 1–2 недели после начала терапии и через 1–2 недели после последнего повышения дозы, после чего – 1 раз в 4 месяца. При повышении уровня калия >5,5 ммоль/л, креатинина более, чем на 100% или >310 мкмоль/л (3,5 мг/дл), снижении рСКФ <20 мл/мин/1,73 м^2 блокаторы РААС следует отменить и направить пациента на консультацию к нефрологу.

При наличии задержки жидкости используют диуретики, при незначительном снижении функции почек – тиазидовые, при значительном – петлевые. Благоприятный эффект оказывают АК, особенно в сочетании с ИАПФ. Могут быть использованы β-адреноблокаторы, β-α-адреноблокаторы, а также другие препараты, обычно используемые для лечения АГ.

При развитии хронической почечной недостаточности изменяется клиренс большинства лекарственных препаратов, особенно гидрофильных или имеющих преимущественный путь выведения через почки, что требует изменения их дозировок.

Динамическое и диспансерное наблюдение

В начале медикаментозной терапии контрольные визиты следует провести в сроки от 2 до 4 недель, далее через 1–2 месяца для контроля эффективности, переносимости терапии и коррекции режима дозирования. По достижению целевого АД наблюдение и контроль проводится 2–4 раза в год в зависимости от определенной степени риска. Диспансерному наблюдению участковым врачом-терапевтом подлежат больные АГ с I–III стадией, при контролируемом АД вне зависимости от наличия или отсутствия поражения органов-мишеней или ассоциированных заболеваний. Пациенты с неконтролируемой АГ или при развитии осложнений направляются на консультацию к кардиологу и при необходимости врач-кардиолог осуществляют диспансерное наблюдение. Динамику основных факторов риска, признаков поражения органов-мишеней следует проводить не менее 1 раза в год.

Показания к госпитализации

- Возникновение осложненного гипертонического криза.
- Необходимость дополнительного (специального) обследования для уточнения характера (причины) повышения АД, которое невозможно провести в амбулаторных условиях.
- Трудность подбора терапии в амбулаторных условиях (резистентная и злокачественная АГ).

Критерии качества лечения пациентов с АГ

1. Частота достижения целевых значений АД из числа леченных пациентов.
2. Частота достижения целевых значений липидов, глюкозы.
3. Число пациентов, у которых уменьшилась или увеличилась степень риска по шкале SCORE.
4. Частота вызовов СМП или неотложной помощи в связи с гипертоническими кризами
5. Частота госпитализаций в связи развитием гипертонического криза.
6. Частота госпитализаций пациентов с АГ в связи с осложнениями ИБС (острые формы ИБС) или цереброваскулярных заболеваний (инсульты, ТИА).
7. Число пациентов с резистентной формой АГ, состоящих на диспансерном учете.
8. Число дней нетрудоспособности.

Номограмма определения стадии ХБП по формуле CKD-EPI (2009 г.), модификация 2011 г.

(http://medpro.ru/groups/khronicheskaya_bolezn_pochek_prilozhenie).

Женщины, европеоидная раса

Креатинин сыворотки, мкмоль/л	Возраст, лет							Стадии ХБП
	20	30	40	50	60	70	80	
40	144	135	125	117	109	102	95	1
50	134	125	117	109	101	94	88	2
60	126	118	110	102	95	89	83	
70	108	100	94	87	81	76	71	
80	92	85	80	74	69	65	60	
90	80	74	69	64	60	56	52	3а
100	70	65	61	57	53	49	46	
110	62	58	54	51	47	44	41	3б
120	56	52	49	45	42	40	37	
130	51	48	44	41	38	36	33	
140	47	43	40	38	35	33	31	
150	43	40	37	35	32	30	28	4
160	40	37	34	32	30	28	26	
170	37	34	32	30	28	26	24	
180	34	32	30	28	26	24	23	
190	32	30	28	26	24	23	21	
200	30	28	26	25	23	21	20	
210	29	27	25	23	22	20	19	
220	27	25	23	22	20	19	18	
230	26	24	22	21	19	18	17	
240	24	23	21	20	18	17	16	
250	23	22	20	19	17	16	15	
260	22	21	19	18	17	16	14	5
270	21	20	18	17	16	15	14	
280	20	19	18	16	15	14	13	
290	19	18	17	16	15	14	13	
300	19	17	16	15	14	13	12	
310	18	17	15	14	13	13	12	
320	17	16	15	14	13	12	11	
330	17	15	14	13	12	12	11	
340	16	15	14	13	12	11	10	
350	15	14	13	12	12	11	10	
360	15	14	13	12	11	10	10	
370	14	13	12	12	11	10	9	
380	14	13	12	11	11	10	9	
390	13	13	12	11	10	9	9	
400	13	12	11	11	10	9	9	
410	13	12	11	10	10	9	8	
420	12	11	11	10	9	9	8	
430	12	11	10	10	9	8	8	

Мужчины, европеоидная раса

Креатинин сыворотки, мкмоль/л	Возраст, лет							Стадии ХБП
	20	30	40	50	60	70	80	
40	163	152	141	132	123	114	107	1
50	148	138	129	120	112	104	97	
60	138	128	120	111	104	97	90	
70	129	120	112	105	98	91	85	2
80	122	114	106	99	92	86	80	
90	106	98	92	85	80	74	69	
100	93	87	81	75	70	65	61	
110	83	77	72	67	63	58	54	3а
120	75	69	65	60	56	52	49	
130	68	63	59	55	51	48	44	3б
140	62	58	58	50	47	44	41	
150	57	53	49	46	43	40	37	
160	53	49	46	43	40	37	35	
170	49	46	42	40	37	34	32	
180	46	43	40	37	34	32	30	
190	43	40	37	5	32	30	28	4
200	40	37	35	33	30	28	26	
210	38	35	33	31	29	27	25	
220	36	33	31	29	27	25	23	
230	34	32	29	27	26	24	22	
240	32	30	28	26	24	23	21	
250	31	29	27	25	23	22	20	
260	29	27	25	24	22	21	19	
270	28	26	24	23	21	20	18	
280	27	25	23	22	20	19	18	
290	26	24	22	21	19	18	17	
300	25	23	21	20	19	17	16	
310	24	22	21	19	18	17	16	
320	23	21	20	18	17	16	15	
330	22	20	19	18	17	15	14	5
340	21	20	18	17	16	15	14	
350	20	19	18	17	15	14	13	
360	20	18	17	16	15	14	13	
370	19	18	17	15	14	13	13	
380	18	17	16	15	14	13	12	
390	18	17	16	14	14	13	12	
400	17	16	15	14	13	12	11	
410	17	16	15	14	13	12	11	
420	16	15	14	13	12	12	11	
430	16	15	14	13	12	11	10	
440	15	14	13	13	12	11	10	
450	15	14	13	12	11	11	10	
460	15	14	13	12	11	10	10	
470	14	13	12	12	11	10	9	
480	14	13	12	11	11	10	9	
490	14	13	12	11	10	10	9	
500	13	12	12	11	10	9	9	

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 доверенность 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 заявляется».

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. участие авторов в работе может быть следующее: 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 особе 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 письменно 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 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±m; M±SD; Me; Mo; 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 транслитерованном варианте, что необходимо для повышения цитирования. Транслитерацию следует проводить с использованием официальных кодировок в следующем порядке: авторы и название журнала транслитерируются при помощи кодировок, 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:

Evsevyeva 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). Евсевьева М.Е., Ерёмин В.А., Ященко Т.В. и др. Соединительнотканный 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.

Diagnostics 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.: Силицея-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 «слепым» 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: redaktorpjz@yandex.ru
Телефон: 8 (903) 101-2751