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 2014) 0,208

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

М.Г. Глезер от лица участиков программы
Программа ПОТЕНЦИАЛ: суб-анализ эффективности использования комбинации перндоприла аргинина/амлодипина у женщин и мужчин при переводе с неэфективной терапии свободными комбинациями.....5

В.В. Скибицкий, А.А. Киселёв, А.В. Фендрикова
Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии с учетом солечувствительности пациентов с неконтролируемой артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2 типа.....15

Н.В. Изможерова, А.А. Попов, Н.А. Гетманова
Влияние тяжести остеоартроза на суточный профиль артериального давления у женщин в постменопаузе.....25

И.Т. Муркамилов, К.А. Айтбаев, Ф.А. Юсупов, В.В . Фомин
Анемический кардиоренальный синдром при хроническом гломерулонефрите у женщин.....32

В.Г. Волков, Н.Н. Гранатович
Материнская смертность от экстрагенитальных заболеваний в Тульской области.....42

С.Б. Пономарев, Н.М. Попова, А.М. Туленков
Оценка нарушений здоровья, не приведших к смертельному исходу у женщин, содержащихся в местах лишения свободы.....46

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В.В. Ветров, Д.О. Иванов
Этиопатогенез гемолитической болезни плода и новорожденного при резус-конфликте.....52

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

С.А. Болдуева, А.П. Махнов, Н.С. Третьякова
Клиническое наблюдение первичного системного амилоидоза с выраженными проявлениями сердечной недостаточности и геморрагическим синдромом.....61

А.С. Ольшанская, И.П. Артюхов, Н.А. Шнайдер, Д.В. Дмитренко, Е.В. Козина, Е.А. Донцева
Проблемы офтальмологического менеджмента туберозного склероза у женщин.....67

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

M.G. Glezer on behalf of program participants
«Potential» program: Sub-analysis of the effectiveness of using a combination perndoprila arginine/amlodipine for women and men in the translation from ineffective therapy free combinations **5**

V.V. Skibitsky, A.A. Kiselev, A.V. Fendrikova
The effectiveness of combination antihypertension therapy with considering the phenomenon of salt-sensitivity in patients with uncontrolled arterial hypertension and diabetes mellitus type **15**

N.V. Izmozherova, A.A. Popov, N.A. Getmanova
Osteoarthritis severity influence on 24-hour blood pressure profile in postmenopausa women **25**

I.T. Murkamilov, K.A. Aitbaev, F.A. Yusupov, V.V. Fomin
Anemic cardiorenal syndrome in women with chronic glomerulonephritis **32**

V.G. Volkov, N.N. Granatovich
Maternal mortality from extragenital diseases in the Tula region **42**

S.B. Ponomarev, N.M. Popova, A.M. Tulenkov
The years lost due to disability of women prisoners of the Volga federal district **46**

REVIEW

V.V. Vetrov, D.O. Ivanov
The aethiopathogenesis of haemolytic desease fetus and newborn by rhesus-conflict **52**

CLINICAL CASES

S.A. Boldueva, A.P. Makhnov, N.S. Tret'jakova
Clinical observation of primary systemic amyloidosis with the expressed implications of a heart failure and a hemorrhagic syndrome **61**

A.S. Olshanskaya, I.P. Artyukhov, N.A. Shnayder, D.V. Dmitrenko, E.V. Kozina, E.A. Dontceva
Problems of ophtalmological managment of tuberous sclerosis in women **67**

ПРОГРАММА ПОТЕНЦИАЛ: СУБ-АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОМБИНАЦИИ ПЕРИНДОПРИЛА АРГИНИНА/АМЛОДИПИНА У ЖЕНЩИН И МУЖЧИН ПРИ ПЕРЕВОДЕ С НЕЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ СВОБОДНЫМИ КОМБИНАЦИЯМИ

М.Г. Глезер от лица участников программы

Целью *настоящей работы было проанализировать наличие различий в эффективности лечения мужчин и женщин при замене ранее неэффективной терапии свободными комбинациями антигипертензивных препаратов на прием фиксированной комбинации периндоприла А и амлодипина (препарат Престанс) в различных дозировках.* ***Материал и методы.*** *В анализ включены данные мужчин и женщин с ранее неэффективной комбинированной терапией двумя и более антигипертензивными препаратами. Оценивали демографические показатели, данные офисного артериального давления (АД) и самоконтроля АД, который проводили 2 раза в день (утром и вечером). Неэффективную ранее терапию по решению врача полностью или частично заменяли на прием препарата Престанс (фиксированная комбинация периндоприла А/амлодипина) в дозировках соответственно 5/5, 5/10, 10/5 и 10/10 мг, которые можно было изменять в ходе терапии. В соотвествии с Программой было предусмотрено пять визитов – исходно, через 2 нед, 1, 2 и 3 мес после изменения терапии. Статистический анализ был проведен методами описательной статистики с использованием программы.* ***Результаты.*** *Женщины были существенно (p < 0,001) старше мужчин (61,7 ± 10,8 лет и 57,5 ± 11,0 лет), среди них был больший процент людей старше 65 лет (36,9% и 23,8%), они имели более высокий индекс массы тела (28,9 ± 4,6 и 27,9 ± 3,8 кг/м²). В то же время среди женщин было меньше (p < 0,001) курящих, меньше имели неблагоприятную наследственность по возникновению ранних случаев сердечно-сосудистых заболеваний, реже была в анамнезе ИБС (26,3 и 33,6%, p = 0,012 и, в частности, случаи перенесенного инфаркта миокарда: 5,5 и 14,2 p < 0,001. Не было различий в исходной величине АД, как систолического, так и диастолического у женщин 160,2 ± 10,4/92,4 ± 8 ,6 и мужчин 159,9 ± 12,1/93,2 ± 9,0 мм рт.ст. Не было различий в выраженности снижения АД. Женщины достигли в среднемАД126,6 ± 8,0/77,3 ± 6,2 мм рт. ст. и мужчины -127,4 ± 8,8/78,3 ± 6,6 мм рт. ст. Целевого уровня АД достигли к 3 месяцу лечения достоверно большее число женщин (94,5%), чем мужчин (91,2%, p = 0,037). Отчасти это может быть обусловлено меньшей частотой сопутствующей ИБС у женщин.* ***Заключение.*** *Назначение готовой лекарственной формы, содержащей фиксированные комбинации периндоприла А и амлодипина, позволяет достигнуть целевого уровня АД у 8–9 из 10 человек с ранее неэффективной терапией свободными комбинациями 2 и более препаратами разных групп. Наиболее часто (2/3 случаев) дозами, используемыми в клинической практике фиксированной комбинации периндоприла А и амлодипина, являются 5 и 5 мг или 10 и 10 мг.*

Ключевые слова: гендерные различия, артериальная гипертония, периндоприл А, амлодипин, фиксированные комбинации.

«Potential» program: Sub-analysis of the effectiveness of using a combination perndoprila arginine/amlodipine for women and men in the translation from ineffective therapy free combinations

M.G. Glezer on behalf of program participants

Objective. *To analyze the existence of differences in the effectiveness of treatment of men and women when replacing ineffective therapies previously free combinations of antihypertensive drugs on the receiving fixed combination of perindopril and amlodipine A (drug Prestans) in various dosages.* ***Material and Methods.*** *The analysis includes data for men and women with previously ineffective combination therapy with two or more antihypertensive drugs. Evaluated demographics, data office blood pressure (BP) and self-control of blood pressure, which was carried out 2 times a day (morning and evening). Previously ineffective therapy for medical solution fully or partially replaced by reception Prestans formulation (fixed combination perindopril A / amlodipine) respectively in doses 5/5, 5/10, 10/5 and 10/10 mg, which can be varied during therapy. In accordance with the Programme of five visits it was provided – at baseline, 2 weeks, 1, 2 and 3 months after changing therapy. Statistical analysis was performed by methods using descriptive statistics program.* ***Results.*** *Women were significantly (p <0.001) over men (61,7 ± 10,8 years and 57,5 ± 11,0 years), among them there was a higher percentage of people older than 65 years (36.9% and 23.8%) they had a higher body mass index (28,9 ± 4,6 and 27.9 ± 3.8 kg/m²). At the same time women were lower (p <0.001), smoking less and unfavorable heredity on the appearance of the earliest cases of cardiovascular disease, coronary heart disease was less common history (26.3 and 33.6% p = 0.012, and in particular cases, myocardial 5.5 infarction and 14.2 p <0.001. There were no differences in the initial value of blood pressure, both systolic and diastolic blood pressure in women 160,2 ± 10,4 / 92,4 ± 8,6i men 159.9 ± 12 1 / 93,2 ± 9,0 mm Hg There was no difference in the severity of blood pressure lowering. Women have achieved in srednem AD126,6 ± 8,0 / 77,3 ± 6,2 mm Hg and -127 men 4 ± 8,8 / 78,3 ± 6,6 mm Hg target BP reached a 3-month treatment was significantly more women (94.5%) than men (91.2%, p = 0.037). In part, this may be due to a lower incidence of CHD in women associated.* ***Summary:*** *Purpose of the formulation containing a fixed combination of perindopril and amlodipine, allows to reach the target level of blood pressure in 8-9 out of 10 people with previously ineffective treatment-free combinations of 2 or more different groups of drugs. The most common (03/02 cases) doses used in clinical practice, a fixed combination of amlodipine and perindopril A are 5 and 10 or 5 mg and 10 mg.*

Key words: gender differences, hypertension, perindopril A/amlodipine fixed combinations.

Артериальная гипертония (АГ) является одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Более выраженная степень и адекватная скорость снижения артериального давления (АД) являются факторами, обеспечивающими лучший прогноз у пациентов с АГ [1].

Данные об эффективности лечения АГ у женщин значимо разнятся в разных странах и в зависимости от периодов наблюдения. В многих исследованиях отмечают, что у женщин сложнее достигать целевых значений АД. Один из анализов NHANES (США) указывает на то, что контроль АД в 1999–2000 гг. у женщин был ниже, чем у мужчин [2]. Аналогичные данные о более низкой частоте достижения целевых значений АД у женщин, чем у мужчин (26% против 30%, $p < 0{,}01$), опубликованы в Швеции [3]. По Российским данным, женщины получают большее число антигипертензиных препаратов, однако частота достижения целевых значений АД остается низкой [4]. Целый ряд исследований последних лет указывает на то, что контроль АД у мужчин и женщин одинаков [5].

Возможно, это отчасти связано с изменением парадигмы лечения на использование комбинированной терапии, которая чаще позволяет достигать целевых значений АД у большего числа пациентов [6]. Хотя в ряде исследований было показано, что женщины реже достигают целевых значений АД, во всяком случае, по систолическому АД [7].

Целью настоящей работы было проанализировать наличие различий в эффективности лечения мужчин и женщин при замене ранее неэффективной терапии свободными комбинациями антигипертензивных препаратов на прием фиксированной комбинации

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Тип программы

Программа ПОТЕНЦИАЛ была постмаркетинговой, наблюдательной, открытой. Проведение Программы было утверждено на заседании Межвузовского Этического комитета Москвы, протокол №09-14 от 23.10.2014.

Основные результаты программы были опубликованы ранее [8]. Коротко описание основных положений и результатов Программы: в наблюдение **включали пациентов** с эссенциальной АГ, в возрасте старше 18 лет, с недостаточной эффективностью проводимой ранее антигипертензивной терапии двумя и более антигипертензивными препаратами в виде свободных комбинаций (клиническое АД 140–179/90–109 мм рт. ст.), подписавших информированное согласие на участие в Программе, в случае решения врача и замене терапии или ее части наприем препарата Престанс – фиксированная комбинация периндоприл аргинина и амлодипина в различных дозировках – соответственно 5/5, 5/10, 10/5 и 10/10 мг. **Не включали** больных с симптоматической АГ, перенесших в последний год инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию или нарушение мозгового кровообращения, имеющих признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН) III–IV функционального класса по NYHA, сахарный диабет (СД) 1 типа или декомпенсацию СД 2 типа, заболевания с выраженными нарушениями функций печени и почек.Применение фиксированной комбинации периндоприла А и амлодипина позволило достичь целевого АД к 3-му месяцу лечения у 90,8% больных. По данным домашнего самоконтроля АД, целевого уровня АД (<135/85 мм рт. ст.) удалось достичь у 63,5% пациентов. Прием препарата на ночь обеспечивал большее снижение АД. Терапия с применением фиксированной комбинации периндоприла А и амлодипина значительно увеличивала приверженность больных терапии, и оценка самочувствия пациентов увеличилась с 48,5 ± 18,3 до 84,3 ± 11,7 балла.

Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета программ SAS.

Рассматриваемая популяция пациентов описана методами описательной статистики: для количественных показателей, распределенных по нормальному закону, – среднее значение, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значение, медиана; для количественных показателей, не распределенных по нормальному закону, – среднее значение, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значение, а также медиана и первый и третий квартили. Для качественных показателей или количественных показателей, принимающих только небольшое число возможных значений, – абсолютную и относительную частоту

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Глезер Мария Генриховна, *д.м.н., профессор, кафедра профилактической и неотложной кардиологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, главный специалист кардиолог Министерства здравоохранения Московской области*

Адрес: *119992, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 1*

встречаемости каждого из возможных значений. При сравнении параметров до начала терапии и после терапии в одной и той же популяции или группе пациентов использованы следующие статистические критерии: для количественных параметров, распределенных по нормальному закону, – критерий Стьюдента для парных выборок; для количественных параметров, не распределенных по нормальному закону, – критерий Уилкоксона; При сравнении параметров в двух исследуемых группах использованы для количественных параметров, распределенных по нормальному закону, – критерий Стьюдента для двух независимых выборок; для количественных параметров, распределенных не по нормальному закону, – критерий Манна-Уитни; для качественных параметров – критерий $\chi 2$. Все используемые статистические критерии были двусторонними. Для всех используемых в статистическом анализе статистических критериев уровень значимости 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика включенных пациентов

Программа проводилась в 51 регионе Российской Федерации. Участие в ней приняли 243 врача. В анализ включены данные 408 мужчин (38,45%) и 653 женщин (61,55%). Их клиническая характеристика представлена в *таблице 1.*

Как видно из представленных данных (*табл. 1*), женщины были старше, чем мужчины, и число пациентов старше 65 лет в группе женщин было значимо большим. Средняя масса тела и ИМТ, так же как и число больных с ожирением, были статистически большими в группе женщин. Процент пациентов с ожирением у мужчин был статистически значимо меньше, чем у женщин (*P*). Курящих па-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных разного пола, включенных в программу ПОТЕНЦИАЛ

	Женщины	Мужчины	*P*
Возраст, лет	61,7 ± 10,8	57,5 ± 11,0	<0,001
Число лиц старше 65 лет, %	36,9	23,77	<0,001
Индекс массы тела, кг/м^2	28,9 ± 4,6	27,9 ± 3,8	<0,001
Избыточкая масса тела (25,0–29,9 кг/м^2), %	41,65	51,96	<0,001
Ожирение (> 30 кг/м^2), %	38,90	25,74	<0,001
Окружность талии, см	90,3 ± 12,2	95,4 ± 12,8	<0,001
Курение,%	5,05	31,37	<0,001
Неблагоприятная наследственность, %	25,11	33,58	<0,001
Наличие АГ у одного из родителей, %	48,39	48,77	нд
Наличие АГ у обоих родителей, %	22,66	23,28	нд
Степень АГ при включении: I степень II степень III степень	 10,57 88,06 0,31	 11,27 87,50 0,00	 нд нд нд
Время от установления диагноза АГ до включения в исследование, лет	9,9 ± 7,0	8,3 ± 5,9	<0,001
Время постоянного лечения, лет	6,4 ± 5,6	4,9 ± 4,3	<0,001
Разница между временем установления диагноза АГ до начала постоянного лечения, лет	3,5 ± 3,7	3,6 ± 3,7	0,806
Микроальбуминурия или протеинурия, %	28,33	29,17	нд
ИБС,%	26,34	33,58	0,012
Стабильная стенокардия, %	25,73	30,39	0,098
Перенесенный ИМ, %	5,51	14,22	<0,001
Перенесенное НМК, %	7,20	5,64	0,319
ХСН, %	45,33	43,63	0,588
НТГ,%	5,51	5,39	0,933
Сахарный диабет 2 типа, %	9,49	11,27	0,351

циентов в группе женщин было статистически значимо меньше, чем в группе мужчин. Среднее значение окружности талии пациентов в группе мужчин было значимо больше, чем в группе женщин. Повышенный риск осложнений, обусловленный абдоминальным ожирением (окружность талии не менее 94 см у мужчин и не менее 80 см у женщин), был выявлен в 22,97% случаев у женщин и 21,08% случаях у мужчин ($P < 0,001$), а высокий риск осложнений (окружность талии не менее 102 см у мужчин и не менее 88 см) у женщин установлен в 57,89% случаев и у мужчин – в 27,70% случаев ($p < 0,001$). Наличие в семье ранних проявлений сердечно-сосудистых заболеваний (инсульт или инфаркт миокарда у мужчин в возрасте до 55 лет или у женщин в возрасте до 65 лет) достоверно чаще наблюдалось у мужчин, чем у женщин ($P < 0,001$).

Время от установления диагноза АГ до включения в исследование было большим у женщин ($P < 0,001$). Медиана этого периода (Me) у женщин составила 8 (25 и 75 квартиль 5–15 лет) и у мужчин 7 (4,5–10 лет). Продолжительность времени с момента начала постоянной антигипертензивной терапии составила у женщин 5 (2–10) лет, у мужчин – 4 (2–7) лет ($P < 0,001$). ИБС в анамнезе была чаще у мужчин, и большим было число людей, перенесших инфаркт миокарда ($P < 0,001$), однако частота стенокардии у мужчин и женщин была одинаковой и отмечалась у каждого четвертого включенного пациента. У женщин несколько чаще в анамнезе был перенесенный инсульт, признаки ХСН, но различия не достигали статистической значимости и не выявлено разницы в частоте выявления нарушений толерантности к глюкозе и СД 2 типа.

У включенных в наблюдение женщин в анамнезе беременности и роды были у 90,7%. Средняя масса тела ребенка при рождении составила 3,40 ± 0,41 кг. Повышение АД во время беременности отмечено у 12,6%. Менопауза естественная была у 73,3%, хирургическая – у 4,7% женщин. Возраст наступления менопаузы составил 49,9 ± 3,7 лет.

Гормонозаместительную терапию на момент проведения исследования получали 2% женщин.

Согласно критериям включения, в данном регистре наблюдались люди, у которых при неэффективном лечении свободными комбинациями антигипертензивных препаратов было принято решение изменить терапию или ее часть на прием фиксированной комбинации периндоприла + амлодипина. Рассматривая предшествующую включению в наблюдение терапию (*табл. 2*), можно отметить, что у женщин достоверно чаще использовали в терапии диуретики, а у мужчин – бета-адреноблокаторы. Принципиальных различий в частоте назначения других групп антигипертензивных препаратов не выявлено. Женщины в среднем получали достоверно ($p = 0,003$) большее число препаратов различных групп (2,52 ± 0,67), чем мужчины (2,40 ± 0,66).

Из данных, представленных в *таблице 3,* видно, что изменение терапии повлекло за собой отчетливое снижение АД, причем в равной степени выраженное у мужчин и у женщин. На каждом следующем визите САД и ДАД статистически значимо снижалось ($P < 0,001$) по сравнению с предыдущим визитом в каждой из двух рассматриваемых групп пациентов.

Никаких статистически значимых различий по значению САД в двух рассматриваемых группах в течение всей терапии не выявлено. После 1 месяца терапии и к окончанию исследования ДАД было ниже у женщин, чем у мужчин.

Примерно равной была частота достижения целевого АД (менее 140 и 90 мм рт. ст.) у людей разного пола, однако к 3 мес лечения больший процент женщин достигал целевого уровня АД, чем мужчин (*рис. 1*). Важно, что уже через 2 недели терапии выраженный эффект лечения был отмечен у 1/3 пациентов. И далее по мере продолжения тера-

Таблица 2

Принимаемые группы антигипертензивных препаратов при включении

	Женщины	Мужчины	*P*
Ингибиторы АПФ	69,07	72,06	0,300
Диуретики	**71,06**	**51,23**	**<0,001***
Бета-блокаторы	**46,55**	**55,64**	**0,004***
Антагонисты кальция	34,92	34,80	0,970
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	27,26	24,02	0,242
Агонисты I_1-имидазолиновых рецепторов	3,52	1,96	0,142
Другие антигипертензивные препараты	0,15	0,25	0,737

Таблица 3

Изменение АД в ходе наблюдения

	Мужчины	Женщины	*P*	Мужчины	Женщины	*P*
Исходно	159,9 ± 12,1	160,2 ± 10,4	0,691	93,2 ± 9,0	92,4 ± 8,6	0,156
15 дней	142,0 ± 13,1	142,4 ± 13,0	0,682	85,1 ± 7,9	84,3 ± 8,7	0,167
1 месяц	134,1 ± 10,5	134,7 ± 11,1	0,379	81,3 ± 6,8	80,4 ± 7,4	0,033*
2 месяца	130,3 ± 10,1	130,1 ± 9,3	0,798	79,6 ± 6,3	79,2 ± 6,6	0,284
3 месяца	127,4 ± 8,8	126,6 ± 8,0	0,149	78,3 ± 6,6	77,3 ± 6,2	0,010*

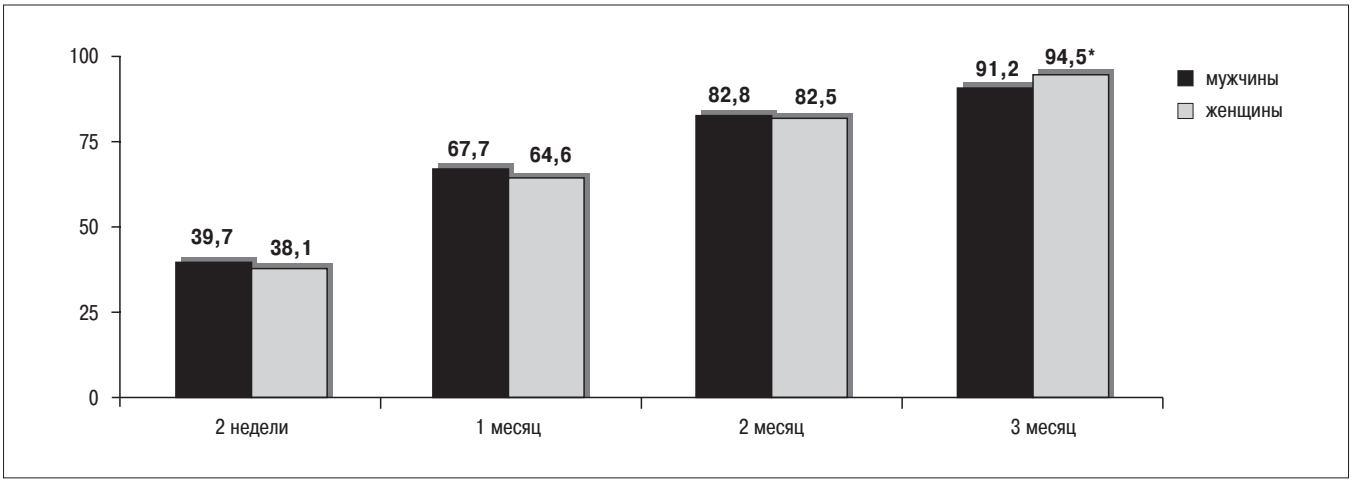

Рисунок 1. Динамика частоты достижения целевого АД (<140/90 мм рт.ст.) в течение 3 месяцев наблюдения у лиц разного пола

пии число больных, достигших целевого АД, закономерно увеличивалось.

Поскольку препарат ПРЕСТАНС выпускается в различных дозировках, мы проанализировали частоту назначения врачами тех или иных дозировок в комбинациях, выбираемых врачами на разных этапах лечения. Как видно из данных, представленных на *рисунке 2*, исходно и по окончанию лечения частота назначения различных доз не различалась у мужчин и женщин. На 2 и 3 визитах у женщин чаще, чем у мужчин, использовали дозу 10/5 мг (соответственно 40,3% и 35,05%, $p = 0,088$ и 38,9% и 33,2%, $p = 0,038$), однако на момент окончания наблюдения различий в частоте назначения различных доз не отличалась (*рис. 2*). Наиболее часто используют препарат в дозах 5,5, 10/5 и 10/10 мг,

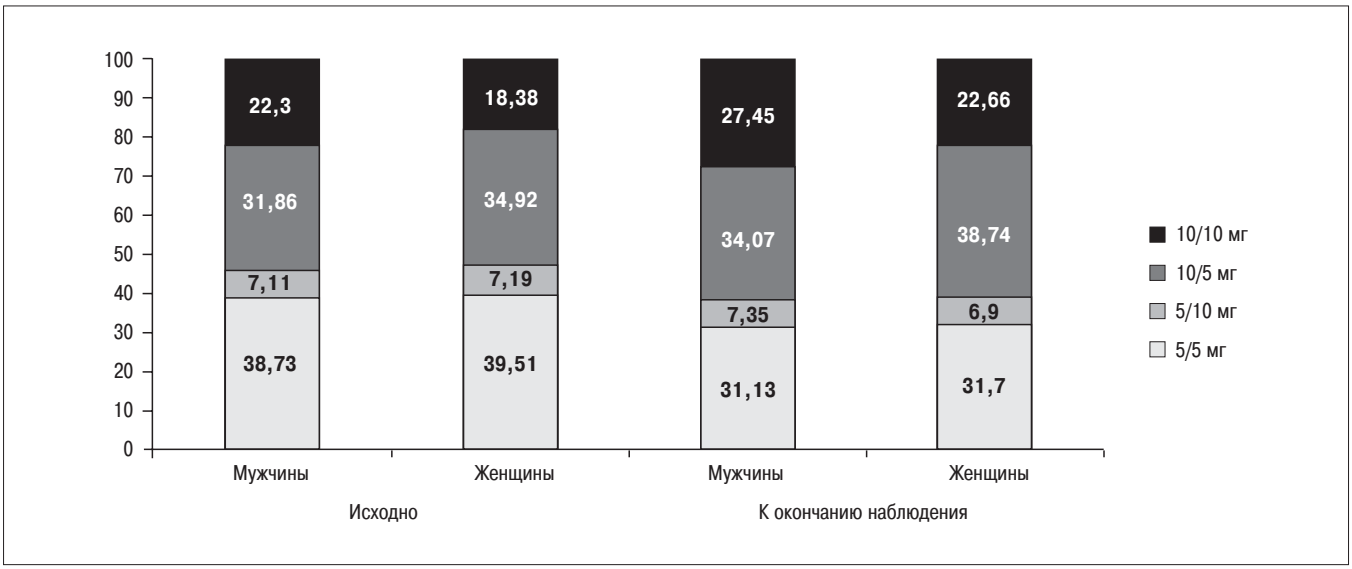

Рисунок 2. Частота использования различных дозировок Престанса в ходе программы.

причем по мере продолжения лечения частота использования дозы 5/5 мг уменьшается, а 10/10 мг увеличивается. Лишь у 2 мужчин и 4 женщин врачи использовали дозы менее 5/5 мг.

Согласно данным, приведенным в дневниках пациентов (*табл. 4*), АД достоверно снижалось в группах мужчин и женщин. Снижение ДАД на начальных этапах у женщин было более выраженным, чем у мужчин, но в дальнейшем была лишь тенденция к более низким значениям у женщин.

Видно, что значимо уменьшились различия между утренними и вечерними измерениями АД и разброс в получаемых данных (величина стандартного отклонения), что свидетельствует о меньшей вариабельности АД.

После 3 мес терапии процент пациентов, достигших целевого значения АД (САД < 135 мм рт. ст. и ДАД < 85 мм рт. ст. при измерении утром и вечером) по дневникам пациентов, в группе мужчин также был заметно меньше, чем в группе женщин, однако это различие не являлось статистически значимым (*табл. 5*).

Приверженность к терапии и оценка самочувствия

Приверженность и мужчин, и женщин к лечению по мере наблюдения значимо увеличилась (*рис. 3*) в соответствии с анкетой Мориски-Грина.

Оценка самочувствия пациентов также улучшалась. Число баллов по визуально-аналоговой шкале увеличилось у женщин от 46,4 ± 17,9 до 83,8 ± 12,3 баллов, у мужчин – от 50,6 ± 18,3 до 84,6±10,9. При этом можно отметить, что у женщин прирост оценки по ВАШ самочувствия бы достоверно выше (p = 0,009).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ показал, что женщины, включенные в наблюдение, составили 2/3 из об-

Таблица 4

Изменение САД и ДАД в ходе терапии по дневникам пациентов

	САД, мм рт. ст.			ДАД, мм рт. ст.		
Исходно	**Мужчины**	**Женщины**	***P***	**Мужчины**	**Женщины**	***P***
Утром	158,8 ± 14,1	157,7 ± 16,1	0,464	92,2 ± 9,5	90,8 ± 9,6	0,059*
Вечером	154,2 ± 15,3	153,8 ± 16,1	0,756	**90,1 ± 9,5**	**88,5 ± 10,2**	**0,030***
Через 2 недели						
Утром	141,7 ± 14,1	140,1 ± 15,5	0,130	**83,6 ± 8,0**	**82,3 ± 8,8**	**0,035***
Вечером	139,8 ± 14,1	139,4 ± 14,3	0,732	82,6 ± 8,3	81,7 ± 8,9	0,139
Через 1 месяц						
Утром	134,6 ± 12,7	134,7 ± 13,8	0,997	81,1 ± 7,1	80,1 ± 8,1	0,075
Вечером	134,2 ± 12,2	134,2 ± 12,9	0,972	80,6 ± 7,3	79,6 ± 8,0	0,076
Через 2 месяца						
Утром	130,6 ± 10,0	129,6 ± 11,0	0,193	79,3 ± 6,9	78,5 ± 7,4	0,153
Вечером	129,7 ± 10,2	129,0 ± 11,3	0,365	79,5 ± 6,9	77,9 ± 7,5	0,005*
Через 3 месяца						
Утром	126,9 ± 9,5 (126)	126,0 ± 9,5 (125)	0,258	77,9 ± 6,6	77,1 ± 7,3	0,165
Вечером	126,1 ± 9,2 (125)	125,8 ± 8,7 (125)	0,645	77,6 ± 6,6	77,2 ± 6,4	0,428

Таблица 5

Достижение целевого значения АД по дневникам пациентов

	Мужчины	**Женщины**	***P***
При включении	2,43	2,38	0,105
Через 15 дней	18,22	24,07	0,083
Через 30 дней	36,03	36,98	0,930
Через 60 дней	48,51	53,17	0,208
Через 90 дней	65,68	71,33	0,098

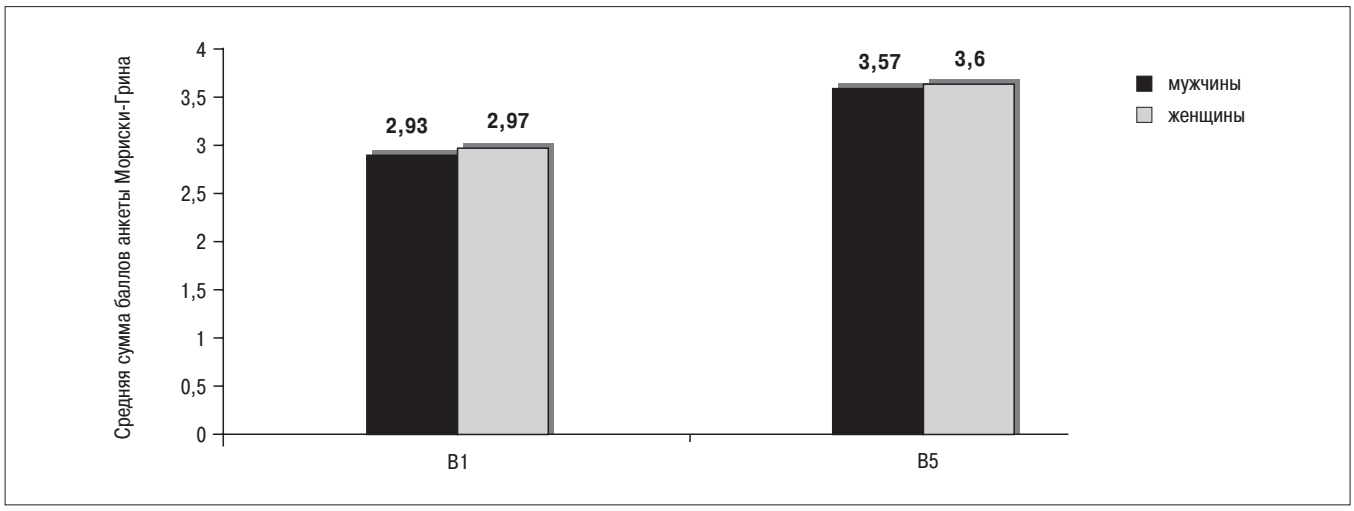

Рисунок 3. Динамика приверженности к лечению при терапии препаратом Престанс у мужчин и женщин

щей группы наблюдавшихся, что соответствует данным, приводимым об общей популяции пациентов с АГ в амбулаторной практике [4, 7, 9]. Число женщин может быть даже бóльшим, если речь идет о популяции пожилых людей или больных с СД [10, 11].

В группе наблюдавшихся в Программе ПОТЕНЦИАЛ женщин было больше людей, относящихся к старшей возрастной группе, и почти вдвое было большим число людей с высокой степенью риска осложнений в связи с абдоминальной формой ожирения. Наличие в семье ранних проявлений сердечно-сосудистых патологий (инсульт или инфаркт миокарда у мужчин в возрасте до 55 лет или у женщин в возрасте до 65 лет) достоверно чаще выявлено у мужчин, чем у женщин ($P < 0,001$). Интересно, что каждый 5–6-й больной вне зависимости от пола не мог сообщить сведений по данному вопросу и примерно в 9–10% случаях эти данные не были внесены в карты, что свидетельствует о том, что не только пациенты, но и врачи в ряде случаев не считают это значимым фактором риска. В то же время не выявлено различий в частоте случаев семейной АГ, и около 70% пациентов имели в семье АГ у одного или у обоих родителей. Аналогично и в других исследованиях, не выявлялось различий по полу в частоте наследственной отягощенности среди пациентов с АГ – более чем у 2/3 пациентов встречался этот фактор [12, 13]. Это важный факт, который следует учитывать при планировании и проведении мероприятий по первичной профилактике в семьях, где зафиксированы случаи АГ. Рассматривая частоту сопутствующих заболеваний у включенных в наблюдение пациентов, следует обратить внимание на то, что частота нарушения толерантности к глюкозе и СД у пациентов с некорригированным АД при комбинированной терапии была одинаковой у мужчин и женщин, хотя в общей популяции больных с АГ СД 2 типа значительно чаще (примерно в 1,5 раза) выявляется у женщин эеспет фортиссимо особенно при более высокой степени повышения АД и в старших возрастных группах [12]. Не выявлено различий в ХСН, перенесенном инсульте, хотя частота ИМ, как уже указывалось, больше у мужчин.

Таким образом, в популяции людей с неэффективно леченной АГ встречается больше женщин, среди которых больше людей, относящихся к старшим возрастным группам, имеющих ожирение абдоминального типа, но частота основных сопутствующих заболеваний, кроме ИБС, принципиально не отличается у женщин и мужчин.

Большее время от установления диагноза АГ до включения в исследование и продолжительность времени с момента начала постоянной антигипертензивной терапии у женщин связаны, по всей вероятности, просто с более старшим возрастом женщин. Однако обращают на себя внимание данные о том, что 3–5 и более лет проходит без лечения, что приводит к формированию поражения органов-мишеней и затруднению эффективного антигипетензивного лечения. Среди наших больных в 1/3 случаев зафиксировано наличие микроальбуминурии и протеинурии.

Большинство исследований, проведенных в том числе и Российской Федерации, указывают на то, что женщины более привержены к лечению, чаще посещают врачей и принимают в среднем больше антигипертензивных препаратов [4, 5]. Однако женщин оказалось значимо больше в отобранной группе неэффективно леченных пациентов. Рассматривая возможности получения положительно-

го эффекта от лечения различными группами антигипертензивных препаратов, следует указать, что мета-анализ 31 рандомизированного исследования (103 268 мужчин и 87 349 женщин) [14] показал, что у мужчин и женщин нет существенных различий в выраженности снижения АД и в профилактике неблагоприятных событий при различных типах терапии. Об этом свидетельствует и ряд других исследований [4, 9]. Таким образом, практически любые препараты могут быть использованы для достижения целевого уровня АД. Однако результаты могут зависеть от различий в комбинациях и используемых дозировках. Как видно из представленных данных, исходно практически все больные получали ИАПФ или сартаны, но среди них в основном это были коротко действующие препараты типа эналаприла или лозартана и произведенная смена этих препаратов на препарат, содержащий периндоприл, отчасти обусловила полученный нами эффект. Нет ничего странного или особенного, что женщины, наблюдавшиеся в Программе получали больше диуретиков, чем мужчины. Эта частая ситуация во всем мире [5, 6, 15, 16].

Но исходно включенные нами больные недостаточно часто получали антагонисты кальция (1/3 пациентов), хотя целый ряд исследований указывает, что включение АК в схему лечения обуславливает большее снижение сердечно-сосудистого риска, особенно в группах, исходно относящихся к группам высокого риска [17]. Кроме того, следует учитывать данные исследования ACCT, в котором при приеме амлодипина большее число женщин, чем мужчин, достигали целевых значений АД [18]. Более того, в двух крупных исследованиях (ALLHAT и VALUE) антагонисты кальция обеспечивали большее снижение АД у женщин [19]. Поэтому амлодипин, входящий в состав комбинированного препарата престанс, несомненно привел к столь значимому увеличению числа больных, достигших целевого уровня АД.

Одна из причин меньшей частоты достижения целевых значений АД у мужчин в данной Программе может быть не связана с полом, а обусловлена большой частотой встречаемости ИБС и в частности перенесенного инфаркта миокарда. Известно, что наличие поражения органов-мишеней и ИБС является частой причиной резистентной к лечению АГ [20–23].

Таким образом, изменение режима терапии, на прием длительно действующего ИАПФ периндоприла и антагониста кальция амлодипина обеспечивает снижение АД в большинстве случаев и должно рассматриваться в качестве преимущественного типа терапии, особенно у больных, относящихся к группам высокого риска или к группам с трудно достижимым уровнем целевого АД (поражение органов-мишеней, сочетанные заболевания). Конечно, следует преодолевать терапевтическую инертность, которая затягивает период неэффективного лечения. Несомненно, что определенное значение имеет и то, что использование фиксированных комбинаций увеличивает приверженность к терапии по сравнению с использованием свободных комбинаций, на что указывают и результаты, полученные по шкале Мориски-Грина.

Особо следует обратить внимание на то, что при проведении домашнего измерения АД частота достижения целевых уровней АД существенно меньше, чем при офисном измерении АД, и это требует, по-видимому, дальнейшей коррекции лечения. В то же время, по данным СКАД, значимо уменьшалась суточная вариабельность АД, что немаловажно для уменьшения степени риска сердечно-сосудистых осложнений.

ВЫВОДЫ

1. В популяции людей с неэффективно леченной АГ встречается больше женщин, среди которых больше людей, относящихся к старшим возрастным группам, имеющих ожирение абдоминального типа, но частота основных сопутствующих заболеваний, кроме ИБС, принципиально не отличается у женщин и мужчин.
2. Назначение готовой лекарственной формы, содержащей фиксированные комбинации периндоприла А и амлодипина, позволяет достигнуть целевого уровня АД у 8–9 из 10 человек с ранее неэффективной терапией свободными комбинациями 2 и более препаратами разных групп.
3. Выраженность эффекта у женщин превышает эффективность у мужчин, вероятнее всего, в связи с большей частотой сопутствующей ИБС, в частности перенесенного инфаркта миокарда.
4. Наиболее часто (2/3 случаев) дозами, используемыми в клинической практике фиксированной комбинации периндоприла А и амлодипина, являются 5 и 5 мг или 10 и 10 мг.

Литература

1. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A., et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2016; 387(10022): 957–67.

2. Hajjar I., Kotchen T.A. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000. JAMA. 2003; 290: 199–206.
3. Journath G., Hellenius M.L., Petersson U., et al. Hyper-Q Study Group Sweden. Sex differences in risk factor control of treated hypertensives: a national primary healthcare-based study in Sweden. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2008; 15(3): 258–62.
4. Беленков Ю.Н., Фомин И.В., Бадин Ю.В. и соавт. рабочей группы ВОССН. Гендерные различия в распространенности и эффективности лечения артериальной гипертензии в Европейской части Российской Федерации: результаты исследования ЭПОХА 2007. Проблемы женского здоровья. 2011; 6 (4): 5–11.
5. Van der Niepen P., Verbeelen D. Gender and hypertension management: a sub-analysis of the I-inSYST survey. Blood Press. 2011; 20(2): 69–76.
6. Qvarnström, B. Wettermark, C. Ljungman, R. et al. Antihypertensive treatment and control in a large primary care population of 21 167 patients. J Hum Hypertens. 2011; 25(8): 484–91.
7. Глезер М.Г., Карпов Ю.А. Программа ФОРТИССИМО: оценка эффективности и безопасности Нолипрела А Би-форте в лечении артериальной гипертонии у мужчин и женщин. Проблемы женского здоровья. 2013; 8 (3): 5–15.
8. Глезер М.Г. от лица участников программы Программа ПОТЕНЦИАЛ: использование фиксированной комбинации периндоприла А/амлодипина обеспечивает высокую пртверженность к терапии, эффективное и безопасное снижение артериального давления у пациентов с ранее неэффективной комбинированной терапией. Кардиология. 2015; 55(12): 119–26.
9. Глезер М.Г., Выгодин В.А., Авакян А.А., Прокофьева Е.Б. от лица участников исследования. Результаты Российской программы ЭКСПЕРТ: постмаркетинговое наблюдение за эффективностью и влиянием препарата ЭКВАТОР на качество жизни у пациентов с артериальной гипертоний в амбулаторной практике. Кардиология. 2014; 3: 15–22.
10. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Склизкова Л.А., Моисеев В.С. Лечение и обследование пожилых больных с артериальной гипертонией: представления врачей и реальная практика (по данным Российской научно-практической программы АРГУС). Артериальная Гипертензия. 2002; 8: 5.
11. ACCORD Study Group, Cushman W.C., Evans G.W., Byington R.P., et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010; 362(17): 1575–85.
12. Глезер М.Г. Результаты Российского исследования Полонез (эффективность и безопасность энаренала у пациентов с артериальной гипертензией). Тер архив. 2006; 4: 44–50.
13. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Результаты программы «Базовое лечение и антигипертензивный эффект: препарат Равел СР у пациентов с артериальной гипертонией» БОЛЕРО. Системные гипертензии 2008; 2: 31–6.
14. Turnbull F., Woodward M., Neal B., et al. and the Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. Eur Heart J. 2008; 29: 2669–80.
15. Thoenes M., Neuberger H.R., Volpe M., et al. Antihypertensive drug therapy and blood pressure control in men and women: an international perspective. J Hum Hypertens. 2010 May; 24(5): 336–44.
16. Klungel O.H., de Boer A., Paes A.H., et al. Sex differences in antihypertensive drug use: determinants of the choice of medication for hypertension. J Hypertens. 1998; 16(10): 1545–53.
17. Bakris G., Briasoulis A., Dahlof B., et al. and ACCOMPLISH Investigators.Comparison of benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide in high-risk patients with hypertension and coronary artery disease. Am J Cardiol. 2013; 112(2): 255–9.
18. Kloner R.A., So Wers J.R., DiBona G.F., et al. Sex- and age related antihypertensive effects of amlodipine Amlodipin Cardiovascular Community Trial. Amer J Cardiol. 1996; 77: 713–22.
19. Ljungman C., Mortensen L., Kahan T., Manhem K. Treatment of mild to moderate hypertension by gender perspective: a systematic review. Womens Health (Larchmt). 2009; 18(7): 1049–62.
20. Armario P., Oliveras A., Hernandez Del Rey R. et al.; Grupo de Investigadores del Registro de Hipertension refractaria de la Sociedad Espanola de Hipertension/ Liga Espanola para la Lucha contra la Hipertension Arterial (SEH-LELHA). Prevalence of target organ damage and metabolic abnormalities in resistant hypertension. Med Clin (Barc). 2011; 137: 435–9.
21. Oliveras A., Armario P., Hernandez-Del Rey R. et al. Urinary albumin excretion is associated with true resistant hypertension. J Hum Hypertens. 2010; 24: 27–33.
22. Salles G., Cardoso C.R.L., Fiszman R., Muxfeldt E.S. Prognostic impact of baseline and serial changes in electrocardiographic left ventricular hypertrophy in resistant hypertension. Am Heart J. 2010; 159: 833–40.
23. Egan B.M., Zhao Y., Li J., Brzezinski W.A. et al. Prevalence of optimal treatment regimens in patients with apparent treatment-resistant hypertension based on office blood pressure in a community-based practice network. Hypertension. 2013; 62: 691–7.

References

1. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A., et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2016; 387(10022): 957–67.
2. Hajjar I., Kotchen T.A. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000. JAMA. 2003; 290: 199–206.

3. Journath G., Hellenius M.L., Petersson U., et al. Hyper-Q Study Group Sweden. Sex differences in risk factor control of treated hypertensives: a national primary healthcare-based study in Sweden. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2008; 15(3): 258–62.
4. Belenkov Yu., Fomin I.V., Badin Y. et al. Working Group VOSSN. Gender differences in the prevalence and effectiveness of the treatment of hypertension in the European part of the Russian Federation: results of EPOPHA study 2007 Problems of Women Health. 2011; 6 (4): 5–11.
5. Van der Niepen P., Verbeelen D. Gender and hypertension management: a sub-analysis of the I-inSYST survey. Blood Press. 2011; 20(2): 69–76.
6. Qvarnström, B. Wettermark, C. Ljungman, R. et al. Antihypertensive treatment and control in a large primary care population of 21 167 patients J Hum Hypertens. 2011; 25(8): 484–91.
7. Glezer M.G., Karpov Yu.A. Program Fortiissimo: Evaluationg the safety and efficacy of noliprel A BI-FORTE in treatment arterial hypertension in men and women. Problems of Women Health. 2013; 8 (3): 5–15.
8. Glezer M.G. on behalf of program participants Theuse of fixedperindoprilA/amlodipine combination provides high-compliance to therapy, effective and safe arterial pressure lowering in patients with previous in fferctive therapy. The POTENTIAL Program. Kardiologiia 2015; 55(12): 119–26.
9. Glezer M.G., Vygodin V.A., Avakyan A.A., Prokofieva E.B. on behalf of participants o fresearch. Results of the Russian EKSPERT Program: Post-Marketing Supervision Over Efficacy and Influence of the Preparation Ekvatoron Quality of Lifeat Out-Patients With Arterial Hypertensi on Kardiologiia. 2014; 3: 15–22.
10. Kobalava J.D., Kotovskaya J.V., Sklizkova L.A., Moiseev V.S. Treatment and examination of elderly patients with hypertension: representation of doctors and actual practice (according to the Russian scientific-practical program ARGUS). Arterial Hypertension. 2002; 8: 5.
11. ACCORD Study Group, Cushman W.C., Evans G.W., Byington R.P., et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010; 362(17): 1575–85.
12. Glezer M.G. Russian research results Polonase (Enarenal efficacy and safety in patients with arterial hypertension). Terarchive. 2006; 4: 44–50.
13. Glezer M.G., Saygitov R.T. Results of the program «Basic treatment and antihypertensive effect: the drug Ravel SR in hypertensive patients» BOLERO. Systemic Hypertension 2008; 2: 31-6.
14. Turnbull F., Woodward M., Neal B., et al. and the Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. Eur Heart J. 2008; 29: 2669–80.
15. Thoenes M., Neuberger H.R., Volpe M., et al. Antihypertensive drug therapy and blood pressure control in men and women: an international perspective. J Hum Hypertens. 2010 May; 24(5): 336–44.
16. Klungel O.H., de Boer A., Paes A.H., et al. Sex differences in antihypertensive drug use: determinants of the choice of medication for hypertension. J Hypertens. 1998; 16(10): 1545–53.
17. Bakris G., Briasoulis A., Dahlof B., et al. and ACCOMPLISH Investigators. Comparison of benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide in high-risk patients with hypertension and coronary artery disease. Am J Cardiol. 2013; 112(2): 255–9.
18. Kloner R.A., So Wers J.R., DiBona G.F., et al. Sex- and age related antihypertensive effects of amlodipine Amlodipin Cardiovascular Community Trial. Amer J Cardiol. 1996; 77: 713–22.
19. Ljungman C., Mortensen L., Kahan T., Manhem K. Treatment of mild to moderate hypertension by gender perspective: a systematic review. Womens Health (Larchmt). 2009; 18(7): 1049–62.
20. Armario P., Oliveras A., Hernandez Del Rey R. et al.; Grupo de Investigadores del Registro de Hipertension refractaria de la Sociedad Espanola de Hipertension/ Liga Espanola para la Lucha contra la Hipertension Arterial (SEH-LELHA). Prevalence of target organ damage and metabolic abnormalities in resistant hypertension. Med Clin (Barc). 2011; 137: 435–9.
21. Oliveras A., Armario P., Hernandez-Del Rey R. et al. Urinary albumin excretion is associated with true resistant hypertension. J Hum Hypertens. 2010; 24: 27–33.
22. Salles G., Cardoso C.R.L., Fiszman R., Muxfeldt E.S. Prognostic impact of baseline and serial changes in electrocardiographic left ventricular hypertrophy in resistant hypertension. Am Heart J. 2010; 159: 833–40.
23. Egan B.M., Zhao Y., Li J., Brzezinski W.A. et al. Prevalence of optimal treatment regimens in patients with apparent treatment-resistant hypertension based on office blood pressure in a community-based practice network. Hypertension. 2013; 62: 691–7.

Статья поступила 10.12.2016. Принята к печати 15.01.2017.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ С УЧЕТОМ СОЛЕЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ПАЦИЕНТОВ С НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

В.В. Скибицкий, А.А. Киселёв, А.В. Фендрикова
ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар

Цель. *Оценка эффективности комбинированной антигипертензивной терапии с учетом феномена солечувствительности у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертонией (АГ) и сахарным диабетом (СД) 2 типа.* ***Материалы и методы.*** *130 пациентов с неконтролируемой АГ и СД 2 типа (81 женщина и 49 мужчин), медиана возраста – 59 (38–72) лет. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от солечувствительности (группа 1 и 2), затем рандомизированы на 2 подгруппы в зависимости от варианта терапии: индапамид-ретард и рамиприл утром, амлодипин вечером (подгруппа 1А и 2А) или индапамид-ретард и амлодипин утром, рамиприл вечером (подгруппа 1Б и 2Б). Исходно и через 24 недели гипотензивной терапии проводилось сравнение степени изменения показателей суточного мониторирования АД (СМАД) в каждой подгруппе. Затем сравнивали два режима дозирования у солечувствительных и солерезистентных больных.* ***Результаты.*** *Через 24 недели во всех подгруппах наблюдалась достоверная положительная динамика изменения суточного профиля АД. В группе солечувствительных пациентов прием тиазидного диуретика (ТД) + антагониста кальция (АК) утром и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) вечером обеспечивал достоверно более значимое снижение всех параметров СМАД по сравнению с приемом ТД + иАПФ утром и АК вечером. У солерезистентных пациентов утренний прием ТД + АК и вечерний прием иАПФ оказался более эффективен в отношении уменьшения нагрузки давлением и вариабельности АД в ночные часы. Снижение остальных показателей СМАД сопоставимо при обоих вариантах дозирования.* ***Заключение.*** *Наше исследование показало значимое преимущество утреннего приема ТД+АК и вечернего приема иАПФ у солечувствительных больных с СД 2 типа. В группе солерезистентных пациентов с АГ и СД 2 типа оба режима дозирования сопоставимы.*

Ключевые слова: солечувствительность, солерезистентность, антигипертензивная терапия, артериальная гипертония, хронотерапия, сахарный диабет 2 типа.

The effectiveness of combination antihypertension therapy with considering the phenomenon of salt-sensitivity in patients with uncontrolled arterial hypertension and diabetes mellitus type 2

V.V. Skibitsky, A.A.Kiselev, A.V. Fendrikova
«Kuban State Medical University» Ministry of Health of Russia, Krasnodar

Objective. *Evaluating the effectiveness of combination antihypertensive therapy, taking into account the phenomenon of salt sensitive patients with uncontrolled arterial hypertension (AH) and diabetes mellitus (DM) type 2.* ***Materials and methods.*** *130 patients with uncontrolled AH and DM type 2 (81 women and 49 men), median age – 59 (38–72) years. Patients were divided into two groups depending on salt-sensitivity (group 1 and 2), then randomized into two groups according to the embodiment of therapy: indapamid-retard and ramiprilin the morning, amlodipine atbed-time (subgroup 1A and 2A) or indapamide-retard and amlodipine in the morning, ramiprilatbed-time (subgroup 1B and 2B). At baseline and after 24 weeks of antihypertensive therapy compared the rate of change indicators of ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) in each subgroup.* ***Results.*** *After 24 weeks in all groups there was a significant positive change in the dynamics of circadian blood pressure profile. In the group of salt sensitive patients receiving thiazide diuretic (TD) + calcium antagonist (CA) in the morning and an angiotensin converting enzyme (ACE) at bed-time provided a significantly greater reduction of ABPM parameters compared with the reception of TD + ACE in the morning and AC atbed-time. Salt-resistance patients receiving TD + AK in the morning and evening reception of ACE was more effective in reducing load pressure and blood pressure variability in the night-time. Reducing the remaining indicators ABPM comparable in both dosing options.* ***Conclusion.*** *Our study showed a significant advantage of the morning reception TD + AK and evening reception of ACE in salt sensitive patients with DM type 2. In the group of salt resistance patients with AH and DM type 2, both dosing regimens are comparable.*

Key words: salt sensitive, salt resistance, antihypertensive therapy, arterial hypertension, chronotherapy, diabetes mellitus type 2.

Результаты клинических и эпидемиологических исследований свидетельствуют о частом сочетании таких социально значимых заболеваний, как сахарный диабет (СД) 2 типа и артериальная гипертония (АГ) [1]. Так, у пациентов с СД 2 типа АГ диагностируется в 60–80% случаев [2, 3]. Такое сосуществование не только взаимно отягощает течение АГ и СД, но и многократно увеличивает риск развития кардиоваскулярных осложнений [4]. Более того, в данной клинической ситуации, как правило, требуется проведение комбинированной антигипертензивной терапии [5]. В то же время даже на фоне применения многокомпонентных комбинаций контролировать артериальное давление (АД) удается не более чем у трети больных с СД 2 типа [1, 2]. Одна из возможных причин недостаточного контроля АГ – феномен солечувствительности, под которым подразумевается повышение АД в ответ на избыточное потребление соли. Наличие солечувствительности у пациентов с АГ и СД 2 типа ассоциировано не только с трудностями в подборе эффективной антигипертензивной терапии, но и более выраженном поражении органов-мишеней [6]. В то же время эффективность различных антигипертензивных препаратов и их комбинаций у солечувствительных и солерезистентных пациентов с АГ и СД 2 типа практически не исследована.

В последние годы большое внимание уделяется вопросам хронофармакотерапии как одного из возможных путей повышения эффективности лечения АГ, в том числе оптимизации основных параметров суточного мониторирования АД (СМАД). Тем не менее при сочетании АГ с нарушениями углеводного обмена и, в частности, СД 2 типа эффективность назначения антигипертензивных препаратов в различное время суток изучена недостаточно. Более того, возможности хронотерапии больных АГ с различной солечувствительностью не исследованы.

В этой связи целью нашего исследования явилась оценка эффективности комбинированной антигипертензивной терапии с учетом феномена солечувствительности у пациентов с неконтролируемой АГ и СД 2 типа.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения. В исследование включено 130 пациентов с неконтролируемой АГ и СД 2 типа, медиана возраста которых составила 59 (38–72) лет.

Критерии невключения. В исследование не включались больные, имевшие хотя бы один из следующих критериев: острый коронарный синдром; суточный профиль АД с избыточным его снижением в ночные часы (тип «over-dipper»); геморрагический или ишемический инсульт в анамнезе; вторичные АГ; инфаркт миокарда в анамнезе; стенокардия напряжения III–IV функционального класса (ФК); сложные нарушения ритма и проводимости; хроническая сердечная недостаточность II–IV ФК (NYHA); пороки сердца; хроническая болезнь почек 3б–5 стадии, соматические сопутствующие заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз на ближайшее время; в анамнезе непереносимость тиазидоподобных диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), дигидропиридиновых антагонистов кальция (АК).

Распределение пациентов по группам. В каждой группе пациенты были рандомизированы методом «конвертов» на подгруппы А и Б в зависимости от получаемого варианта антигипертензивной терапии: 1А и 2А – солечувствительные пациенты, которым был назначен индапамид ретард (арифон ретард, Servier) 1,5 мг и рамиприл (хартил, EGIS) 10 мг утром, амлодипин (нормодипин, GedeonRichter) 10 мг вечером; 1Б и 2Б – солерезистентные пациенты, которые получали индапамид ретард (арифон ретард, Servier) 1,5 мг и амлодипин (нормодипин, Gedeon Richter) 10 мг утром, а рамиприл (хартил, EGIS) 10 мг вечером.

МЕТОДЫ

Всем пациентам исходно и через 6 мес проводилось СМАД с использованием аппаратного комплекса BPLabVasotens (ООО «Петр Телегин», Россия). Оценивали среднее систолическое АД (САД) за сутки (САДср.сут.), за день (САДд), в ночные часы (САДн), диастолическое АД (ДАД) за сутки (ДАДср.сут.), в дневные часы (ДАДд) и в ночное

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Скибицкий Виталий Викентьевич, *д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ*
Адрес: *350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4*

Киселёв Алексей Александрович, *ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВОКубГМУ МЗ РФ*
Адрес: *350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4*

Фендрикова Александра Вадимовна, *к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВОКубГМУ МЗ РФ*
Адрес: *350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4*

время (ДАДн), вариабельность АД днем (ВарАДд) и ночью (ВарАДн), индекс времени (ИВ) АГ, величину и скорость утреннего подъема (ВУП и СУП) АД, суточный индекс (СИ). С учетом величины СИ выделяли 4 типа суточных кривых АД: «dipper», «non-dipper», «over-dipper» и «nigth-peaker».

Оценка солечувствительности проводилась с использованием пробы В.И. Харченко [7]. После исходного СМАД в течение 7 дней ограничивалось потребление поваренной соли до 2 г, жидкости до 1,5 л в сутки. Затем на фоне однократной солевой нагрузки (пациенты получали 150 мл дистиллированной воды с растворенным хлоридом натрия (0,22 г/кг)) повторно проводилось СМАД. Оценивались среднесуточные САД и ДАД, при повышении одного из этих показателей более чем на 5 мм рт. ст. пациенты расценивались как солечувствительные (группа 1), при отсутствии повышения – как солерезистентные (группа 2).

Через 4 недели оценивали достижение целевого уровня (ЦУ) офисного АД: снижение САД ниже 140 мм рт. ст. и ДАД ниже 85 мм рт. ст. [8]. При недостаточной эффективности медикаментозной терапии проводилась смена времени приема рамиприла и амлодипина, а еще через 4 недели – повторная оценка АД, и при уровне АД более 140/85 мм рт. ст. пациент исключался из дальнейшего наблюдения. Дизайн исследования представлен на *рис. 1.*

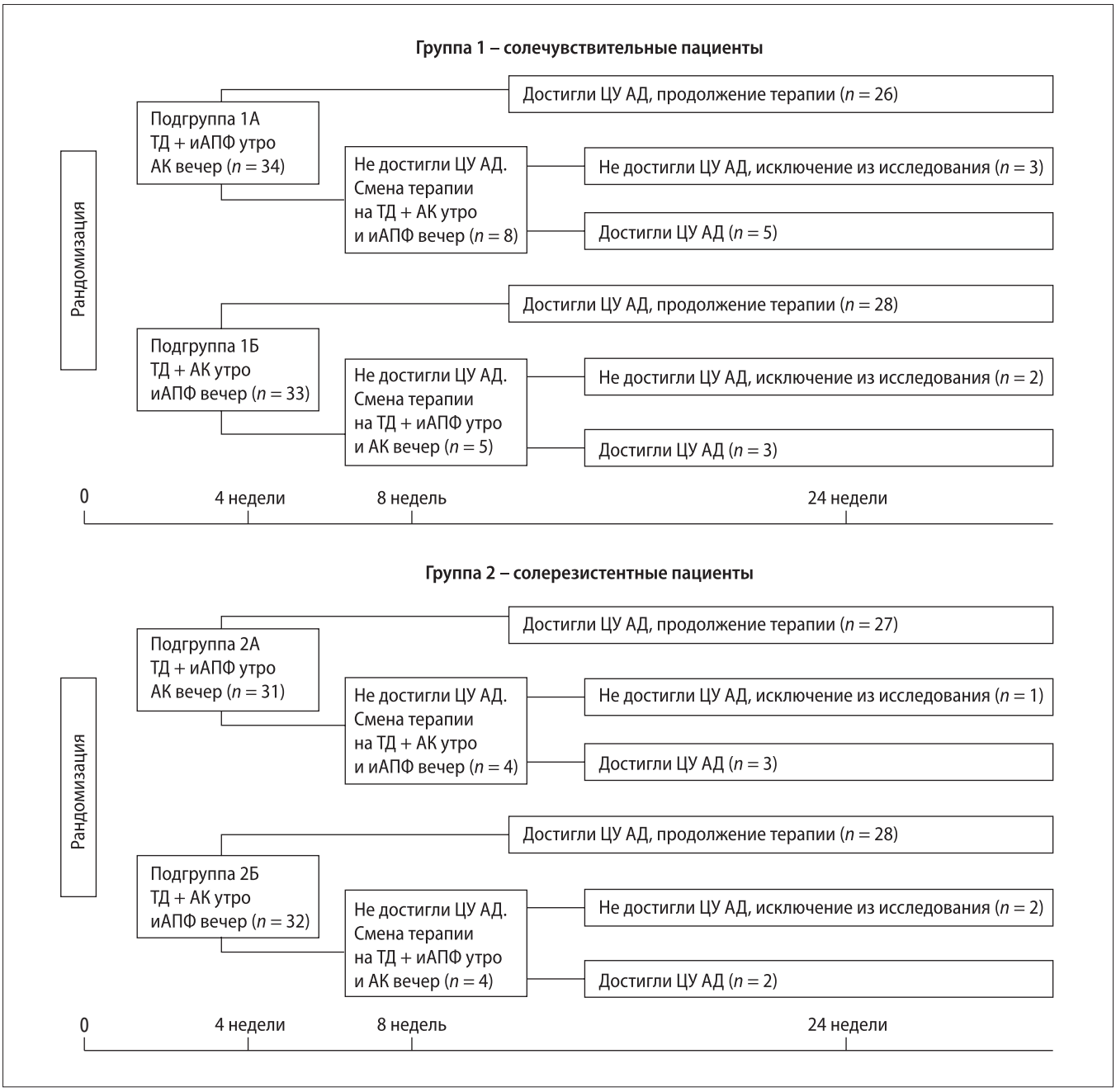

Рисунок 1. Дизайн исследования

Статистическая обработка данных. Результаты исследования обработаны с использованием программы Statistica 6.1 (StatSoftInc, США). Количественные признаки представлены медианами и интерквартильными интервалами. Сравнение выборок по количественным показателям произведено с помощью U-критерия Манна-Уитни (для двух независимых групп), метода Краскела-Уоллиса и медианного теста (для трех и более независимых групп), критерия Вилкоксона (для зависимых групп), по качественным – построения таблиц сопряженности и их анализа с применением критерия $\chi 2$ в модификации Пирсона. Исходно установленный уровень статистической значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На момент включения в исследование солечувствительные и солерезистентные пациенты были сопоставимы по анамнестическим и клиническим параметрам (*табл. 1*).

Через 4 недели от начала исследования из 34 солечувствительных пациентов, получавших ТД + иАПФ утром и АК вечером (подгруппа 1А), у 26 (76%) был зарегистрирован уровень АД менее 140/85 мм рт.ст. и они продолжили терапию. Остальным 8 (24%) больным (не достигшим целевых значений АД) произведена смена режима дозирования комбинированной антигипертензивной терапии (*рис. 1*). Через 4 недели после коррекции терапии у 5 из 8 пациентов АД снизилось до целевых значений, а остальные 3 человека были исключены из дальнейшего наблюдения.

В подгруппе 1Б из 33 больных, получавших в течение 4 недель ТД + АК утром и иАПФ вечером, 28 (85%) достигли целевого АД, а у 5 (15%) произведена смена режима дозирования. Через 8 недель от начала исследования из этих 5 пациентов 3 достигли уровня АД менее 140/85 мм рт. ст., а 2 были исключены из дальнейшего наблюдения.

В свою очередь, через 4 недели в подгруппе 2А (солерезистентные пациенты) на фоне применения ТД + иАПФ утром и АК вечером, 27 больных (87%) из 31 достигли целевых значений АД и продолжили дальнейшее наблюдение, а остальным 4 (13%) произведена смена режима дозирования и еще через 4 недели у 3 из них зафиксирован целевой уровень АД, 1 пациент исключен из исследования. В подгруппе 2Б (солерезистентные пациенты, получавшие ТД + АК утром и иАПФ вечером) из 32 больных 28 (88%) достигли целевого АД и продолжили терапию; остальным 4 (12%) произведена смена режима дозирования и еще через 4 недели у 2 из них имели место целевые значения АД, а 2 исключены из наблюдения. Количество пациентов с зарегистрированным целевым АД через 4 и 8 недель терапии оказалось сопоставимым во всех четырех группах.

При сравнении эффективности двух режимов дозирования у солечувствительных пациентов (подгруппа 1А и 1Б) через 24 недели лечения наблюдалось статистически значимое снижение исходно повышенных параметров СМАД (*табл. 2*). Однако при приеме ТД + АК утром и иАПФ вечером (подгруппа 1Б) имело место достоверно большее, чем в подгруппе 1А, снижение этих показателей, причем следует отметить, что динамика ВарСАДн, ВарДАДн, ВУПСАД и СУПСАД оказалась особенно значимой.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Параметры	Солечувствительные пациенты (группа 1, *n* = 67)	Солерезистентные пациенты (группа 2, *n* = 63)
Возраст, годы	62 (39–78)	57 (38–74)
Длительность АГ, годы	15 (9–16,5)	12 (8,5–14)
Длительность СД, годы	8 (3–11)	6 (4,5–10)
HbA1c, %	6,8 (5,7–7,1)	6,5 (5,5–6,8)
Число мужчин, *n* (%)	20 (29,8)	27 (42,9)
Число женщин, *n* (%)	47 (70,2)	36 (57,1)
Офисное САД, мм рт.ст.	168 (154–176)	161 (152–168)
Офисное ДАД, мм рт.ст.	104 (94–111)	98 (93–104)
ЧСС, уд/мин.	87 (82–90)	82 (78–86)
ИМТ, кг/м^2	32,4 (30,1–36,3)	31,1 (29,7–34,1)

Примечание: ЧСС – число сердечных сокращений, ИМТ – индекс массы тела, HbA1c – гликозилированный гемоглобин.

Таблица 2

Сравнение двух вариантов антигипертензивной терапии у солечувствительных пациентов

Вариант терапии	ТД + иАПФ утром и АК вечером, (группа 1А, *n* = 31)			ТД + АК утром и иАПФ вечером, (группа 1Б, *n* = 31)			Δ1А–1Б
Показатели СМАД	Исходно	Через 24 недели	Δ А%	Исходно	Через 24 недели	Δ Б%	
САДср. сут., мм рт. ст.	158 (134–169)	130 (121–135)	-17,5*	160 (137–171)	121 (117–137)	-24,4*	p = 0,013
ДАДср. сут., мм рт. ст.	96 (87–101)	82 (74–89)	-14,6*	99 (89–102)	77 (74–83)	-22,1*	p = 0,001
САДд, мм рт. ст.	162 (152–167)	133 (124–135)	-17,8*	164 (154–173)	125 (120–139)	-24,1*	p = 0,013
ДАДд, мм рт. ст.	101 (94–103)	86 (82–90)	-14,8*	101 (91–102)	80 (76–85)	-20,9*	p = 0,016
САДн, мм рт. ст.	134 (123–141)	118 (112–123)	-11,8*	138 (123–154)	114 (111–122)	-17,4*	p = 0,001
ДАДн, мм рт. ст.	98 (87–96)	80 (74–81)	-18,3*	99 (91–104)	74 (70–77)	-25,6*	p = 0,013
ИВСАДд, %	90 (88–96)	49 (41–52)	-45,4*	92 (90–97)	42 (41–45)	-54,3*	p = 0,021
ИВДАДд, %	88 (82–90)	47 (38–49)	-46,4*	86 (84–89)	39 (37–42)	-54,6*	p = 0,016
ИВСАДн, %	92 (82–95)	53 (45–56)	-42,2*	89 (79–92)	44 (40–49)	-51,2*	p = 0,024
ИВДАДн, %	87 (81–89)	46 (38–49)	-46,8*	85 (76–88)	38 (32–43)	-54,7*	p = 0,027
ВарСАДд, мм рт. ст.	25 (19–28)	15 (12–16)	-40,2*	23 (19–28)	11 (10–13)	-52,9*	p = 0,018
ВарДАДд, мм рт. ст.	17 (14–19)	11 (9–13)	-35,4*	19 (18–19,5)	10 (9–12)	-47,8*	p = 0,013
ВарСАДн, мм рт. ст.	17 (15–20)	14 (12–16)	-17,2*	18 (17–20)	11,5 (10–14)	-38,1*	p = 0,017
ВарДАДн, мм рт. ст.	18 (16–19)	13 (10–14)	-27,1*	19 (17–21)	11 (9–13)	-42,2*	p = 0,001
ВУПСАД, мм рт. ст.	44 (42–49)	36 (31–38)	-18,1*	49 (45–52)	32 (30–34)	-34,6*	p = 0,018
ВУПДАД, мм рт. ст.	37 (33–40)	26 (22–29)	-29,8*	37 (33–39)	23 (20–27)	-37,9*	p = 0,021
СУПСАД, мм рт. ст./ч	13 (11–14)	10 (8–11)	-23,7*	16 (12–18)	10 (9–12)	-37,5*	p = 0,025
СУПДАД, мм рт. ст./ч	14 (11–15)	11 (8–12)	-21,2*	13,5 (12–14)	9 (9–10,5)	-28,1*	p = 0,012

Примечание: ΔА% – разница (в %) между показателями до и через 24 недели лечения в группе утреннего приема иАПФ и вечернего приема АК; Δ% – разница (в %) между показателями до и через 24 недели лечения в группе вечернего приема иАПФ и утреннего приема АК; *– $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями до и через 24 недели лечения; $p\Delta_{1А–1Б}$ – достоверность различий степени изменения показателей СМАД через 24 недели комбинированной антигипертензивной терапии у солечувствительных пациентов в обеих подгруппах.

Нами оценено изменение числа солечувствительных пациентов с различными вариантами суточного профиля АД на фоне лечения. Исходно в обеих подгруппах преобладал суточный профиль АД «non-dipper», который регистрировался у 64% больных в подгруппе 1А и 65% – в подгруппе 1Б (*рис. 2*). На фоне приема ТД + иАПФ утром и АК вечером (подгруппа 1А) количество пациентов с оптимальным типом суточной кривой «dipper» увеличилось с 16% до 74% ($p < 0,05$), в группе 1Б –

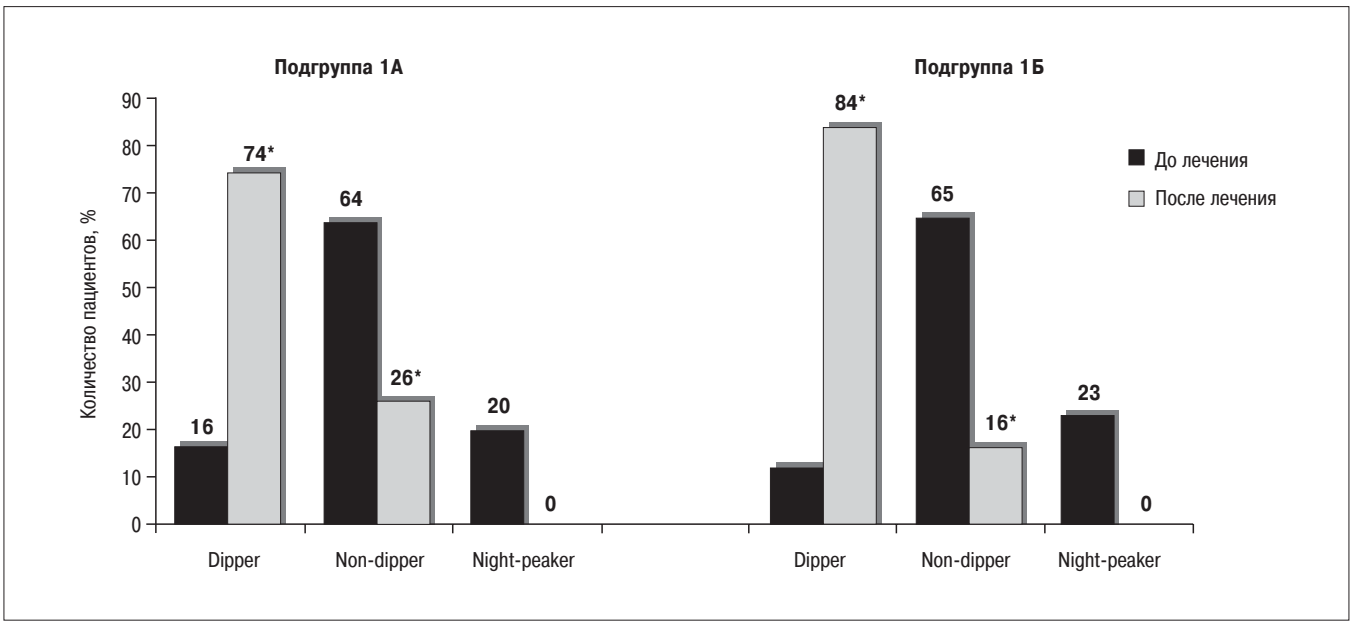

Рисунок 2. Динамика суточного профиля АД у солечувствительных пациентов на фоне приема различных вариантов антигипертензивной терапии

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями до и через 24 недели лечения.

с 12% до 84% ($p < 0,05$). Доля больных с профилем «non-dipper» статистически значимо снизилась в подгруппах 1А и 1Б с 64% до 26% и с 65% до 16% соответственно. Пациенты с типом суточной кривой «night-peaker» исходно составляли 20% в подгруппе 1А и 23% в подгруппе 1Б, а на фоне лечения данный профиль АД не регистрировался (см. *рис. 2*). Следует отметить, что через 24 недели число пациентов с профилями «dipper» и «non-dipper» в обеих подгруппах оказалось сопоставимым.

В группе солерезистентных больных через 24 недели на фоне применения обоих режимов комбинированной антигипертензивной терапии (подгруппа 2А и 2Б) регистрировалась достоверная и практически сопоставимая положительная динамика основных показателей СМАД (*табл. 3*). Вместе с тем в группе вечернего приема иАПФ и утреннего приема АК (подгруппа 2Б) степень снижения ИВСАДн, ИВДАДн, ВарСАДн, ВарДАДн оказалась достоверно большей по сравнению с ут-

Таблица 3

Сравнение двух вариантов антигипертензивной терапии у солерезистентных пациентов

Вариант терапии	ТД + иАПФ утром и АК вечером, (группа 2А, *n* = 30)			ТД + АК утром и иАПФ вечером, (группа 2Б, *n* = 30)			Δ2А–2Б
Показатели СМАД	Исходно	Через 24 недели	Δ А%	Исходно	Через 24 недели	Δ Б%	
СрСАДс, мм рт. ст.	152 (138–163)	122 (117–136)	-19,9*	152 (135–167)	120 (117–133)	-21,8*	нд
СрДАДс, мм рт. ст.	98 (88–101)	77 (73–82)	-21,9*	97 (86–103)	78 (71–79)	-19,7*	нд
СрСАДд, мм рт. ст.	158 (154–173)	127 (121–137)	-19,2*	159 (153–169)	127 (121–136)	-20,8*	нд
СрДАДд, мм рт. ст.	99 (90–102)	81 (77–85)	-18,1*	99 (89–105)	81 (79–84)	-18,7*	нд
СрСАДн, мм рт. ст.	132 (121–148)	114,5 (110–128)	-12,6*	128 (126–149)	107 (101–111)	-16,3*	нд
СрДАДн, мм рт.ст.	96 (91–99)	77 (70–79)	-19,9*	93 (86–95)	71 (70–76)	-23,2*	нд

Окончание таблицы на стр. 21

Окончание таблицы. Начало на стр. 20

Вариант терапии	**ТД + иАПФ утром и АК вечером, (группа 2А, *n* = 30)**			**ТД + АК утром и иАПФ вечером, (группа 2Б, *n* = 30)**			**Δ2А–2Б**
Показатели СМАД	**Исходно**	**Через 24 недели**	**Δ А%**	**Исходно**	**Через 24 недели**	**Δ Б%**	
ИВСАДд, %	93 (90–98)	42 (41–44)	-54,8*	91 (90–95)	41 (40–44)	-54,9*	нд
ИВДАДд, %	88 (84–89)	39 (37–41)	-55,6*	86 (83–89)	37 (35–41)	-54,7*	нд
ИВСАДн, %	85 (79–88)	52 (43–60)	-38,9*	88 (84–94)	46 (36–49)	-47,8*	*p* = 0,023
ИВДАДн, %	84 (77–89)	54 (48–57)	-35,9*	87 (82–89)	45 (37–48)	-49,3*	*p* = 0,021
ВарСАДд, мм рт. ст.	22 (19–28)	12,5 (11–14)	-45,0*	24 (18–27)	12 (10–13,5)	-48,0*	нд
ВарДАДд, мм рт.ст.	18 (15,5–19)	11 (9–12)	-38,8*	18 (14–20)	10 (8–12)	-44,4*	нд
ВарСАДн, мм рт. ст.	19 (18–20)	16 (14–17)	-15,8*	18 (17–21)	12 (11–13,5)	-33,9*	*p* = 0,001
ВарДАДн, мм рт. ст.	17 (16–18)	13 (12–15)	-23,7*	18 (16,5–19)	11 (10,5–12)	-39,1*	*p* = 0,001
ВУПСАД, мм рт.ст.	48 (45–51)	35 (32–38)	-27,7*	47 (44–51)	33 (30–35)	-25,1*	нд
ВУПДАД, мм рт. ст.	37 (33–40)	27 (22–29)	-27,0*	38 (34–41)	27 (24–28)	-29,0*	нд
СУПСАД, мм рт. ст./ч	15 (13–16)	10 (9–11,5)	-32,5*	14 (12–15,5)	10 (8–10,5)	-28,5*	нд
СУПДАД, мм рт. ст./ч	12 (11–13,5)	9,5 (9–10)	-24,8*	13 (12–13,5)	9 (9–10)	-26,5*	нд

Примечание: ΔА% – разница (в %) между показателями до и через 24 недели лечения в группе утреннего приема иАПФ и вечернего приема АК; ΔБ% – разница (в %) между показателями до и через 24 недели лечения в группе вечернего приема иАПФ и утреннего приема АК; *– $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями до и через 24 недели лечения; $p\Delta_{2А-2Б}$ – достоверность различий степени изменения показателей СМАД через 24 недели комбинированной антигипертензивной терапии у солерезистентных пациентов в обеих подгруппах, нд – недостоверно.

ренним приемом иАПФ и вечернего приема АК (подгруппа 2А).

Кроме того, исходно у солерезистентных пациентов чаще регистрировался суточный профиль АД «non-dipper»: в 60% случаев в подгруппе 2А и 67% – в подгруппе 2Б. Через 24 недели применения обоих вариантов терапии наблюдалось статистически значимое и сопоставимое увеличение количества больных с суточным профилем «dipper»: в подгруппе 2А – с 12% до 60%, в подгруппе 2Б – с 15% до 67%. В то же время имело место достоверное уменьшение доли пациентов с профилем «non-dipper» с 62% до 40% в подгруппе 2А и с 64% до 33% в подгруппе 2Б, причем в результате количество лиц с данным профилем в подгруппах 2А и 2Б значимо не различалось. На фоне проводимого лечения пациенты с профилем «night-peaker» в обеих подгруппах не выявлялись (*рис. 3*).

Таким образом, как в группе солечувствительных, так и солерезистентных пациентов с АГ и СД 2 типа терапия сопровождалась сопоставимым увеличением количества больных с целевыми значениями АД, а также достоверной позитивной динамикой всех исследуемых показателей СМАД. Вместе с тем при солечувствительности более эффективным оказался режим дозирования «ТД + АК утром и иАПФ вечером», поскольку способствовал более значимому улучшению всех параметров СМАД по сравнению с назначением ТД и иАПФ утром, а АК вечером. В группе солерезистентных пациентов оба режима дозирования комбинированной терапии оказались сопоставимыми по выраженности уменьшения большинства показателей СМАД, однако при приеме ТД + АК утром и иАПФ вечером снижение ИВСАДн, ИВДАДн, ВарСАДн, ВарДАДн было достоверно бо-

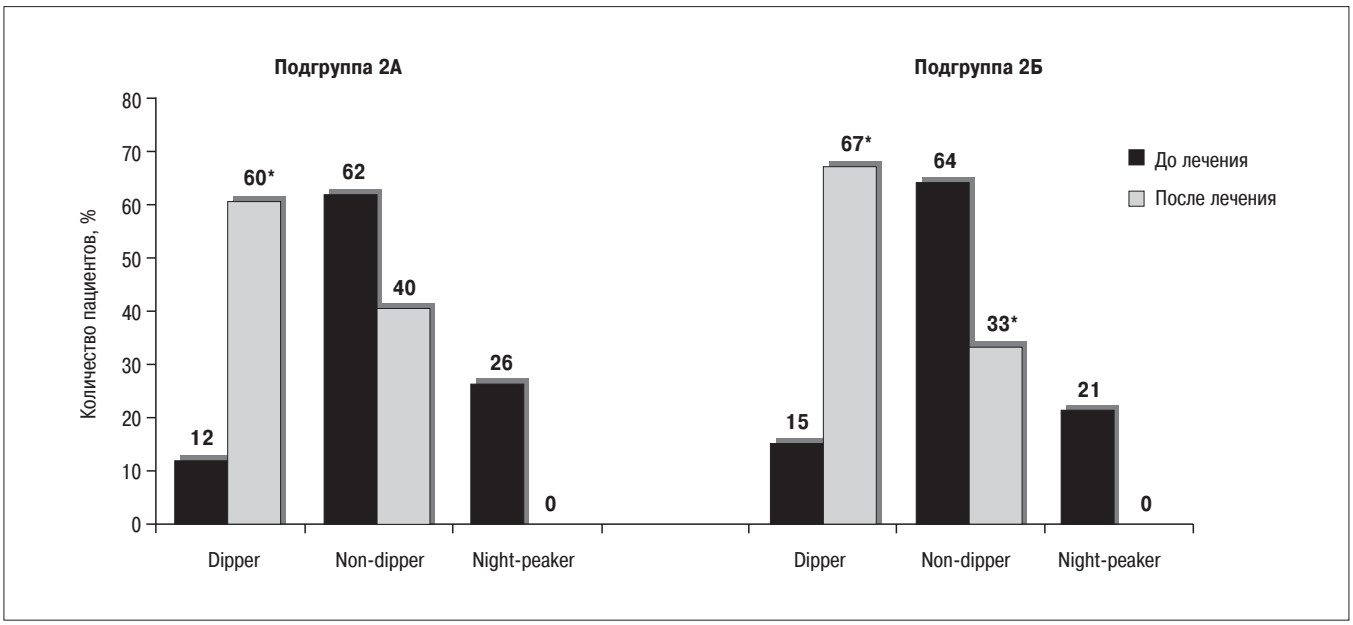

Рисунок 3. Динамика профиля СМАД у солерезистентных пациентов при различных вариантах антигипертензивной терапии

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями до и через 24 недели лечения.

лее значимо.Увеличение количества пациентов с оптимальным типом суточной кривой АД «dipper» оказалось сопоставимым независимо от режима дозирования и феномена солечувствительности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Различия в эффективности комбинированной антигипертензивной терапии у солечувствительных и солерезистентных пациентов с АГ и СД 2 типа практически не исследованы. В нашей работе предпринята попытка сравнения двух режимов применения комбинированной антигипертензивной терапии больных с АГ и СД 2 типа в зависимости от солечувствительности.

Известно, что у солечувствительных пациентов с СД 2 типа нарушен физиологический суточный ритм активности ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпато-адреналовой систем (РААС и САС) [9, 10, 11]. В норме пик активности как САС, так и РААС приходится на утренние часы. Максимальная концентрация ренина, как правило, определяется в 8 часов утра, а ангиотензина II – несколькими часами позже [12]. При наличии солечувствительности, особенно в сочетании с нарушениями углеводного обмена, активность РААС несколько снижена в течение суток, однако концентрация ренина постепенно нарастает к ранним предутренним часам [13, 14]. Кроме того, у данной категории больных отмечается и увеличение тонуса САС преимущественно в ночные часы, что препятствует физиологическому снижению АД в это время [15, 16]. Вместе с тем, можно предполагать, что у солечувствительных пациентов немаловажную роль в поддержании высокого АД в течение суток играет гиперволемия, обусловленная нарушением выведения натрия с мочой [17].

Вероятно, продемонстрированную в нашем исследовании достоверно большую эффективность назначения ТД + АК утром, а иАПФ вечером у солечувствительных больных с СД 2 типа и АГ можно попытаться объяснить длительным равномерным в течение суток влиянием индапамида ретард на объем-зависимый механизм формирования АГ. Более того, существуют исследования, подтверждающие равнозначную эффективность индапамида независимо от времени приема (утром или перед сном) [18]. В то же время пик действия иАПФ рамиприла отмечается через 3–6 часов после приема [19, 20]. По всей видимости, вечерний прием иАПФ потенцирует влияние ТД и нейтрализует возрастающую активность РААС в ранние предутренние часы. Антигипертензивный эффект АК в течение суток при длительном приеме не имеет значимых колебаний.

У солерезистентных больных с СД 2 типа формирование АГ в большей степени обусловлено гиперактивностью САС в течение всех суток, РААС – в ночные часы и, отчасти, развивающейся гиперволемией [21]. Возможно, в данной ситуации сопоставимые позитивные изменения показателей СМАД, показанные в нашей работе у солерезистентных пациентов, обусловлены именно длитель-

ным (более 24 часов) антигипертензивным эффектом как диуретика, так и АК. В свою очередь, можно полагать, что вечерний прием иАПФ блокировал возрастающую активность РААС в ночные часы, чем объясняется более выраженная динамика ИВСАД, ИВДАД, ВарСАД и ВарДАД в ночные часы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с неконтролируемой АГ и СД 2 типа целесообразно определение солечувствительности для персонификации терапии и выбора наиболее эффективного режима дозирования комбинированной антигипертензивной терапии.

Назначение трехкомпонентной комбинации обеспечивало достижение целевых значений АД у большинства больных с СД 2 типа независимо от солечувствительности. Вместе с тем применение у солечувствительных пациентов ТД и АК утром и и АПФ вечером имело преимущество перед утренним приемом ТД и и АПФ и вечерним приемом АК, поскольку первый режим дозирования в большей степени обеспечивал снижение основных показателей СМАД. В то же время у солерезистентных пациентов оба режима дозирования антигипертензивной терапии показали сопоставимую эффективность в отношении большинства показателей СМАД.

Как у солечувствительных, так и солерезистентных больных с АГ и СД 2 типа оба режима применениях течение суток антигипертензивных препаратов обеспечивали нормализацию суточного профиля АД в большинстве случаев.

Таким образом, дифференцированный выбор режима назначения антигипертензивной терапии в течение суток позволял обеспечить контроль АД и нормализалацию его суточного профиля, что может способствовать потенциальному снижению риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ и СД 2 типа.

Литература

1. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследований. Профилактическая Медицина. 2013; 6: 25–34.
2. International Diabetes Federation 2011. Global Burden: Prevalence and Projections, 2011 and 2030.
3. Wijkman M., Lanne T., Engvall J. et al. Masked nocturnal hypertension: a novel marker of risk in type 2 diabetes. Diabetologia. 2009; 52: 1258–64.
4. Patel A. ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S., Chalmers J. et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet. 2007; 370: 829–40.
5. Mancia G., Schumacher H., Redon J. et al. Blood pressure targets recommended by guidelines and incidence of cardiovascular and renal events in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). Circulation. 2011; 124: 1727–36.
6. Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Троицкая Е.А. Потребление поваренной соли и артериальная гипертония: есть ли основания для смены позиций? Кардиология. 2013; 11: 75–83.
7. Харченко В.И., Люсов В.А., Рифаи М.А. и др. Солевые, водные нагрузки и водно-натриевый обмен у больных гипертонической болезнью. Терапевтический архив. 1984; 56(12): 48–55.
8. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens. 2013; 31(10): 1925–38.
9. Feldstein CA. Salt intake, hypertension and diabetes mellitus. J Hum Hypertens. 2002;16 (1): 48–51.
10. Sharma S. Inhibition of Renin-Angiotensin System: Implications for Diabetes Control and Prevention. JInvestig Med. 2013; 61(3): 551–7.
11. Takahashi H., Yoshika M., Komiyama Y. et al. The central mechanism underlying hypertension: a review of the roles of sodium ions, epithelial sodium channels, the reninangiotensin-aldosterone system, oxidative stress and endogenous digitalis in the brain. Hypertens. Res. 2011; 11(34): 1147–60.
12. Isobe S., Ohashi N., Fujikura T. at al. Disturbed circadian rhythm of the intrarenal renin-angiotensin system: relevant to nocturnal hypertension and renal damage. ClinExpNephrol. 2015; 19(2): 231–9.
13. Dewan S.A. Majid, Minolfa C. et al. Salt-Sensitive Hypertension: Perspectives on Intrarenal Mechanisms. CurrHypertens Rev. 2015; 11(1): 38–48.
14. Zhou M.S., Schulman I.H., Zeng Q. Link between the renin-angiotensin system and insulin resistance: Implications for cardiovascular disease. VascMed. 2012; 17(5): 330–41.
15. Forst T., Pfützner A., Jahn C. et al. Decreased sympatho-adrenal activity in diabetic patients with autonomic dysfunction following mental stress. J AutonNervSyst. 1996; 61(1): 31–6.
16. Пашенцева А.В. Роль симпатоадреналовой системы и адипокинов в развитии артериальной гипертензии при сахарном диабете 2 типа и ожирении. Ожирение и метаболизм. 2012; 1: 14–8.
17. Кошельская О.А., Карпов Р.С. Связь изменений суточного профиля артериального давления с длительностью заболевания и нарушением ренальной гемодинамики у больных сахарным диабетом. Артериальная гипертензия. 2008; 1(14): 77–86.

18. Huangfu W., Duan P., Xiang D. et al. Administration time-dependent effects of combination therapy on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects. Int J ClinExpMed. 2015; 8(10): 19156–61.
19. Hermida R.C., Ayala D.E., Smolensky M.H. et al. Chronotherapy with conventional blood pressure medications improves management of hypertension and reduces cardiovascular and stroke risks. Hypertens Res. 2016; 39 (5): 277–92.
20. Hermida R.C., Ayala D.E., Smolensky M.H. et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring Recommendations for the Diagnosis of Adult Hypertension, Assessment of Cardiovascular and other Hypertension-associated Risk and Attainment of Therapeutic Goals Chronobiology International. 2013; 30(3): 355–410.
21. Garg R., Sun B., Williams J. Effect of lowsaltdiet on insulinresistanceinsalt-sensitive versussalt-resistant hypertension. Hypertension. 2014; 64(6): 1384–7.

References

1. Scientific Organizing Committee of the RF-ESSAY. Epidemiology of cardiovascular disease in different regions of Russia (ESSAY-RF). Rationale and study design. Preventive Medicine. 2013; 6: 25–34.
2. International Diabetes Federation 2011. Global Burden: Prevalence and Projections, 2011 and 2030.
3. Wijkman M., Lanne T., Engvall J. et al. Masked nocturnal hypertension: a novel marker of risk in type 2 diabetes. Diabetologia. 2009; 52: 1258–64.
4. Patel A. ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S., Chalmers J. et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet. 2007; 370: 829–40.
5. Mancia G., Schumacher H., Redon J. et al. Blood pressure targets recommended by guidelines and incidence of cardiovascular and renal events in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). Circulation. 2011; 124: 1727–36.
6. Kobalava Zh.D., Villevalde S.V., Troitskaya E.A. Consumption of salt and hypertension: is there any reason to change positions? Kardiologiia. 2013; 11: 75–83.
7. Kharchenko V.I., Luce V.A., Rifai M.A. et al. Salt, water stress and water-sodium metabolism in patients with essential hypertension. Terapevticheskii arkhiv 1984; 56 (12): 48–55.
8. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens. 2013; 31(10): 1925–38.
9. Feldstein C.A. Salt intake, hypertension and diabetes mellitus. J Hum Hypertens. 2002;16 (1): 48–51.
10. Sharma S. Inhibition of Renin-Angiotensin System: Implications for Diabetes Control and Prevention. J Investig Med. 2013; 61(3): 551–7.
11. Takahashi H., Yoshika M., Komiyama Y. et al. The central mechanism underlying hypertension: a review of the roles of sodium ions, epithelial sodium channels, the reninangiotensin-aldosterone system, oxidative stress and endogenous digitalis in the brain. Hypertens. Res. 2011; 11(34): 1147–60.
12. Isobe S., Ohashi N., Fujikura T. at al. Disturbed circadian rhythm of the intrarenal renin-angiotensin system: relevant to nocturnal hypertension and renal damage. ClinExpNephrol. 2015; 19(2): 231–9.
13. Dewan S.A. Majid, Minolfa C. et al. Salt-Sensitive Hypertension: Perspectives on Intrarenal Mechanisms. CurrHypertens Rev. 2015; 11(1): 38–48.
14. Zhou M.S., Schulman I.H., Zeng Q. Link between the renin-angiotensin system and insulin resistance: Implications for cardiovascular disease. VascMed. 2012;17(5): 330–41.
15. Forst T., Pfützner A., Jahn C. et al. Decreased sympatho-adrenal activity in diabetic patients with autonomic dysfunction following mental stress. J AutonNervSyst. 1996; 61(1): 31–6.
16. Pashhenceva A.V. The role of the sympathoadrenal system and adipokines in the development of arterial hypertension in type 2 diabetes mellitus and obesity. Obesity and Metabolism. 2012; 1: 14–8.
17. Koshelskaya O.A., Karpov R.S. Relationship of 24-hour blood pressure profile to the durationof diabetes and to disturbances in renalhaemodynamics in hypertensive diabetic patients. Arterial Hypertension. 2008; 1(14): 77–86.
18. Huangfu W., Duan P., Xiang D. et al. Administration time-dependent effects of combination therapy on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects. Int J ClinExpMed. 2015; 8(10): 19156–61.
19. Hermida R.C., Ayala D.E., Smolensky M.H. et al. Chronotherapy with conventional blood pressure medications improves management of hypertension and reduces cardiovascular and stroke risks. Hypertens Res. 2016; 39 (5): 277–92.
20. Hermida R.C., Ayala D.E., Smolensky M.H. et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring Recommendations for the Diagnosis of Adult Hypertension, Assessment of Cardiovascular and other Hypertension-associated Risk and Attainment of Therapeutic Goals Chronobiology International. 2013; 30(3): 355–410.
21. Garg R., Sun B., Williams J. Effect of lowsaltdiet on insulinresistanceinsalt-sensitive versussalt-resistant hypertension. Hypertension. 2014; 64(6): 1384–7.

Статья поступила 10.11.2016. Принята к печати 10.01.2017.

ВЛИЯНИЕ ТЯЖЕСТИ ОСТЕОАРТРОЗА НА СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Н.В. Изможерова, А.А. Попов, Н.А. Гетманова
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург

Цель. *Оценка влияния тяжести остеоартроза на показатели суточного мониторирования артериального давления (АД) у женщин с артериальной гипертензией (АГ)* ***Пациенты и методы.*** *В одномоментное исследование включены 82 женщины (медиана возраста 59 лет; 25–75 процентили: 55,0÷62,00, длительность постменопаузы 9 лет; 25–75 процентили: 4,0÷14,0). Пациентки разделены на 2 группы: первую составили 53 человека с умеренными функциональными ограничениями (1–7 баллов индекса Лекена), вторую – 29 женщин с тяжелым остеоартрозом (8 баллов и выше).* ***Результаты.*** *Во второй группе преобладала АГ 3 степени (51,7% против 22,6% в первой группе, $\chi 2 = 6,842$, $p = 0,033$), были выше максимальные значения САД (179,0 мм рт. ст. (169,3÷190,8) против 167,0 (154,0÷185,0), $p = 0,019$) и среднего АД (147,0 (132,5÷157,8)/134,0 (121,8÷155,0), $p = 0,020$), индекс времени САД днем (52,0 (25,0÷74,0) против 28,0 (8,0÷62,0), $p = 0,049$), вариабельность САД (16,0 (13,0÷19,0) против 13,0 (11.0÷16,0), $p = 0,021$) и ДАД днем (12,0 (10,0÷17,0) против 10,0 (8,0÷12,0)), $p=0,021$), вариабельность САД (13,0 (9,0÷16,0) против 10,0 (8,0÷13,0) $p = 0,021$) и ДАД ночью (10,0 (9,0÷12,0) против 8,0 (7,0÷10,0), $p = 0,025$), вариабельность пульсового АД (10,9 (9,9÷12,2) против 9,0 (7,8÷10,9), $p = 0,006$), большая выраженность менопаузального синдрома, тревоги, депрессии и когнитивной дисфункции.* ***Заключение.*** *Тяжелое течение остеоартроза ассоциируется с повышением систолического АД, вариабельности АД в течение суток. Психоэмоциональные расстройства могут негативно влиять на эффективность антигипертензивной терапии.*

Ключевые слова: остеоартроз, артериальная гипертензия, постменопауза, женщины, суточное мониторирование артериального давления.

Osteoarthritis severity influence on 24-hour blood pressure profile in postmenopausa women

N.V. Izmozherova, A.A. Popov, N.A. Getmanova
Ural state medical University of the Ministry of health Russian Federation, Ekaterinburg

Aim: *to assess osteoarthritis (OA) severity influence influence on 24-hour blood pressure (BP) profile in hypertensive postmenopausal women* ***Methods:*** *a cross sectional study included 82 postmenopausal women. Age median: 59; 25%–75%: 55÷62, postmenopausal period median: 9 years; 25%–75%: 4÷14. The subjects were divided into two groups. Group 1 (53 pts) had slight to moderate OA associated functional limitation (Lesquene Index values: from 1 to 7). Group 2 included 29 pts with severe OA (Lesquene Index values: 8 or more).* ***Results:*** *3 degree hypertension was more frequent in Group 2 ($\chi 2 = 6,842$, $p = 0,033$), maximal systolic BP levels were also higher in group 2 (179.0 mm Hg (169.3÷190.8) against 167.0 (154.0÷185.0), $p = 0.019$) in Group 1, also mean BP (147.0 (132.5÷157,8) against 134.0 (121.8÷155.0), $p = 0.02$), daytime SPD index (52.0 (25.0÷74.0) against 28.0 (8.0÷62.0), $p=0.049$), SBP variability (16.0 (13.0÷19. 0) against 13.0 (11.0÷16.0), $p = 0.021$), daytime diastolic (DBP) (12.0 (10.0÷17.0) against 10.0 (8.0÷12.0)), $p = 0.021$), DBP variability (13.0 (9.0÷16.0) against 10.0 (8.0÷13.0) $p = 0.021$), nighttime DBP (10.0 (9.0÷12.0) against 8,0 (7.0÷10.0), $p = 0.025$). Also Group 2 demonstrated more severe menopausal, depression and anxiety symptoms and cognitive dysfunction then group 1. Thus, severe OA is associated with excessive SBP 24-hour variability. Emotional, affective and cognitive impairment may decrease antihypertensive treatment in severe OA patients.*

Key words: osteoarthritis, arterial hypertension, postmenopause, women, ambulatory blood pressure monitoring.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Изможерова Надежда Владимировна, *д.м.н., заведующая кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО УГМУ Министерства здравоохранения РФ*
Адрес: *620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3*

Попов Артем Анатольевич, *д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО УГМУ Министерства здравоохранения РФ*
Адрес: *620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3*

Гетманова Нина Александровна, *аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО УГМУ Министерства здравоохранения РФ*
Адрес: *620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3*

Остеоартроз (ОА) является самым частым заболеванием опорно-двигательного аппарата, определяющим значительную долю случаев временной и стойкой утраты трудоспособности и обусловливающим значительные затраты ресурсов здравоохранения. Наличие хронического болевого синдрома, характерного для ОА, может негативно сказываться на течении таких широко распространенных коморбидных заболеваний как артериальная гипертензия (АГ) [1, 2]. Сочетание ОА и АГ встречается в популяции достаточно часто, что обусловлено как наличием ряда общих факторов риска (ожирение, низкая физическая активность, наступление менопаузы), некоторых общих патогенетических механизмов (дефицит эстрогенов и гестагенов, инсулинорезистентность, активация симпато-адреналовой системы и др.), а также потенциальным негативным влиянием приема нестероидных противовоспалительных препаратов [3, 4, 5].

В постменопаузальном периоде более тяжелое течение АГ и ОА может определяться и рядом социальных и эмоциональных проблем, обусловленных социальной дезадаптацией женщин [5].

Указанные факторы могут определять высокую вариабельность артериального давления (АД), обусловливающую возникновение определенных сложностей в диагностике АГ, так и недостаточную эффективность антигипертензивной терапии [6]. В связи с этим в обсуждаемой группе пациенток становится актуальным проведение суточного мониторирования АД (СМАД) [7].

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния тяжести остеоартроза на показатели суточного мониторирования АД у женщин с АГ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Пациенты. В одномоментное исследование на основе добровольного информированного согласия были включены 82 пациентки в постменопаузе, проходящие амбулаторное лечение. Медиана возраста составила 59 лет (55,0÷62,0), длительность менопаузы – 9 лет (4,0÷14,0 лет).

На момент включения в исследование пациентки не получали антигипертензивной терапии как минимум 4 недели, несмотря на наличие показаний (наличие поражения органов-мишеней). В исследование были включены пациентки, самостоятельно отменившие или никогда не получавшие лечения. Причиной отмены явилось выраженное колебание АД в течение суток, что рассматривалось как показание к проведению СМАД [6].

Использованные методики. Сбор анамнеза осуществляли с помощью унифицированного протокола. Обследование включало общий клинический осмотр, антропометрию с измерением массы тела, роста с последующим вычислением индекса массы тела. Диагностика АГ проводилась согласно «Европейским рекомендациям по профилактике и лечению артериальной гипертензии» 2013 г., оценивалось наличие поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний [6]. Всем женщинам было проведено СМАД системой «BP LAB». Монитор разработан и производится компанией «Петр Телегин». Медицинский соисполнитель разработки – Российский кардиологический научно-производственный комплекс РФ, г. Москва (руководитель отдела новых методов диагностики НИИ Кардиологии им. Мясникова профессор А.Н. Рогоза). Измерение АД проводилось в течение суток осциллометрическим методом с использованием заданного режима: измерения проводились по стандартной методике [7] в течение 24 ч с интервалом в 15 минут днем и 30 мин ночью.

Остеоартроз диагностировали согласно диагностическим критериям ACR – Американской коллегии ревматологов [8, 9, 10]. Выраженность функциональных ограничений, обусловленных остеоартрозом, оценивали с помощью альго-функционального индекса Лекена [11]. Интенсивность боли в суставах оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

Тяжесть менопаузального синдрома оценивали в баллах модифицированного менопаузального индекса (ММИ) [12].

Диагностику когнитивных нарушений проводили с помощью шкалы MMSE (Mini Mental State Examination). Диагностику тревоги и депрессии осуществляли с помощью вопросника Бека, госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) [13, 14].

Статистическая обработка данных. Проведена с помощью программ Paradox 5.0, Statistica 6.0. Описательная статистика включала расчеты медианы, 25-го и 75-го процентилей. Проведение исследования одобрено Этическим комитетом Центральной городской больницы №6 г. Екатеринбурга.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам оценки индекса Лекена участницы исследования были разделены на 2 группы: в первую вошли 53 пациентки с минимальными и умеренными проявлениями (1–7 баллов индекса Лекена), во вторую – 29 женщин с выраженными функциональными ограничениями (значения индекса Лекена 8 баллов и выше). Группы не различа-

лись по возрасту. Женщины второй группы имели большие значения массы тела, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ) (*табл. 1*) и более выраженные клинические проявления менопаузального синдрома, значимо большую интенсивность болей в суставах, спине, головных болей. Женщины с выраженным остеоартрозом демонстрируют более тяжелые когнитивные нарушения, также тяжесть остеоартроза влияла на выраженность симптомов тревоги и депрессии.

У женщин второй группы преобладала АГ 3 степени, тогда как в первой группе тяжелая АГ зафиксирована только у каждой пятой пациентки (см. *рис. 1*). По минимальным, средним цифрам систолического,

Таблица 1

Характеристика групп в зависимости от выраженности остеоартроза. Медиана (25-й и 75-й процентили)

Показатель	Группа 1 (*n* = 53), медиана (25-й и 75-й процентили)	Группа 2 (*n* = 29), медиана (25-й и 75-й процентили)	*p*
Возраст, лет	59,0 (56,0÷62,0)	58,0 (55,0÷61,0)	0,477
Масса тела, кг	74,5 (66,0÷83,0)	85,0 (70,0÷93,0)	0,026
ИМТ, кг/м^2	29,9 (26,4÷32,7)	33,3 (28,7÷36,6)	0,009
ОТ, см	94,0 (85,8÷98,0)	103,0 (90,0÷107,0)	0,019
ОБ, см	108,0 (101,0÷113,3)	115,0 (103,0÷121,0)	0,003
Индекс Лекена (коленный сустав), баллы	3,0 (1,0÷5,0)	12,0 (9,0÷17,0)	< 0,001
Индекс Лекена (тазобедренный сустав), баллы	1,0 (0,0÷4,0)	11,0 (9,0÷17,0)	< 0,001
Нейровегетативные симптомы, баллы	15,0 (10,8÷19,0)	20,0 (17,0÷23,5)	< 0,001
Обменно-эндокринные симптомы, баллы	7,0 (6,0÷8,0)	10,0 (8,0÷12,0)	< 0,001
Психоэмоциональные симптомы, баллы	9,0 (6,0÷12,0)	14,0 (10,0÷15,5)	0,002
Модифицированный менопаузальный индекс, баллы	30,5 (24,8÷37,3)	43,0 (38,0÷48,0)	< 0,001
ВАШ боли в суставах, баллы	5,0 (3,0÷5,0)	6,0 (4,0÷8,0)	< 0,001
ВАШ боли в спине, баллы	5,0 (3,0÷6,0)	6,0 (4,0÷8,0)	0,010
Опросник MMSE, баллы	27,0 (26,0÷28,0)	25,0 (24,0÷28,0)	0,005
Шкала депрессии Бэка, баллы	11,0 (7,0÷16,5)	19,5 (13,0÷24,0)	0,001
Госпитальная шкала тревоги, баллы	6,0 (3,0÷8,3)	8,0 (6,0÷11,0)	0,011
Госпитальная шкала депрессии, баллы	5,0 (3,8÷7,0)	9,0 (5,5÷11,5)	< 0,001

Примечание: ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедра.

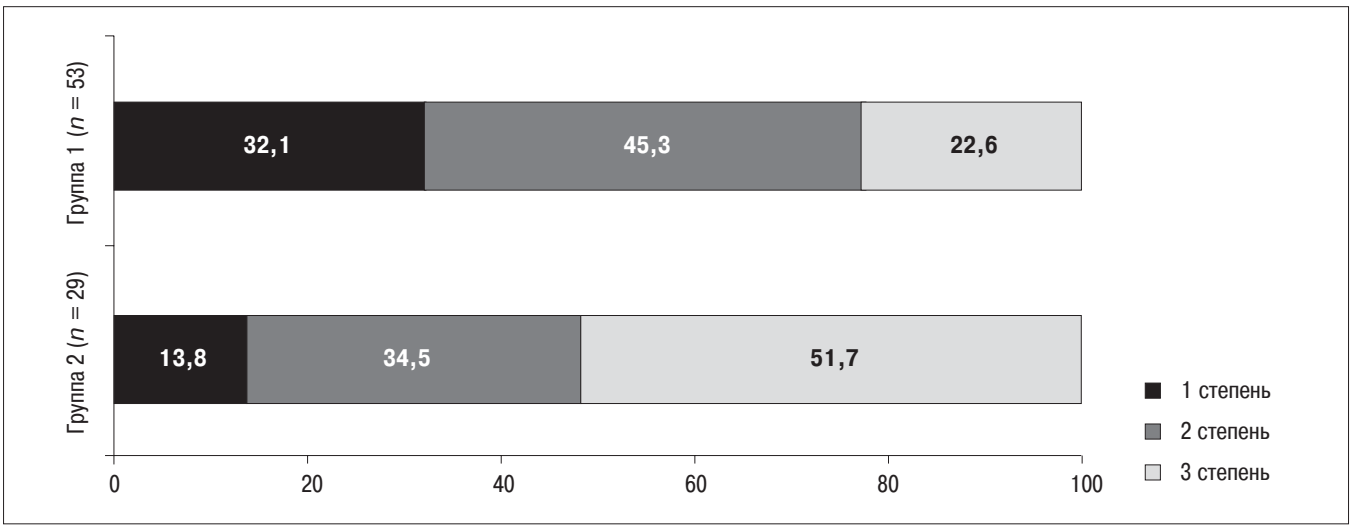

Рисунок 1. Распределение женщин по степени артериальной гипертензии в зависимости от выраженности остеоартроза, % ($\chi 2$ = 6,842, *p* = 0,033).

диастолического и пульсового АД, полученным при СМАД, группы не различались. В группе 2 было выше максимальное значение САД, максимальное среднее АД, а также индекс времени САД днем и САД ночью, вариабельность САД и ДАД днем, САД и ДАД ночью, среднего АД, пульсового АД (см. *табл. 2–5*). При этом наиболее выраженные изменения касаются цифр систолического АД.

Хотя статистически значимых различий между группами в суточном ритме АД выявлено не было, в обеих группах преобладали женщины с недостаточным снижением АД ночью (non-dipper, см. *рис. 2*), что также повышает риск сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистой смертности [15].

ОБСУЖДЕНИЕ

Остеоартроз, проявляющийся болевым синдромом и ограничением подвижности, ассоциируется с повышенным риском преждевременной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [16]. Первая, вероятно, наиболее значимая причина об-

Таблица 2

Средние параметры суточного мониторирования артериального давления обследованных

Показатель	Группа 1 (*n* = 53), медиана (25-й и 75-й процентили)	Группа 2 (*n* = 29), медиана (25-й и 75-й процентили)	*p*
Среднесуточные показатели СМАД			
Среднее САД	132,0 (122,0÷143,0)	135,5 (127,8÷143,0)	0,203
Среднее ДАД	81,0 (74,0÷88,0)	80,0 (76,8÷87,5)	0,752
Среднее АД	99,5 (91,8÷111,0)	101,0 (94,8÷107,7)	0,726
Среднедневные показатели СМАД			
Среднее САД	133,0 (126,0÷143,0)	137,0 (132,0÷145,0)	0,173
Среднее ДАД	84,0 (77,0÷92,0)	83,0 (79,0÷89,0)	0,845
Средненочные показатели СМАД			
Среднее САД	120,0 (113,0÷136,0)	125,0 (116,0÷142,0)	0,431
Среднее ДАД	73,0 (67,0÷78,0)	75,0 (71,0÷80,0)	0,320

Примечание. САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

Таблица 3

Максимальные и минимальные параметры суточного мониторирования артериального давления обследованных

Показатель	Группа 1 (*n* = 53), медиана (25-й и 75-й процентили)	Группа 2 (*n* = 29), медиана (25-й и 75-й процентили)	*p*
Утренний подъем			
САД	37,5 (28,0÷57,8)	37,5 (19,5÷49,5)	0,373
ДАД	33,0 (27,0÷43,8)	35,0 (21,3÷42,5)	0,333
Максимальное АД			
САД	167,0 (154,0÷185,0)	179,0 (169,3÷190,8)	0,019
ДАД	117,0 (98,0÷130,0)	119,5 (110,0÷133,5)	0,165
Среднее	134,0 (121,8÷155,0)	147,0 (132,5÷157,8)	0,020
Минимальное АД			
САД	103,0 (93,0÷113,0)	105,0 (96,8÷110,0)	0,791
ДАД	58,0 (51,0÷62,0)	55,5 (48,8÷62,5)	0,251
Среднее	71,0 (66,5÷79,3)	69,0 (63,8÷79,3)	0,288
Пульсовое АД			
Среднее суточное	51,0 (45,0÷56,0)	53,0 (49,0÷57,5)	0,559
Минимальное	29,0 (23,8÷33,0)	28,0 (23,8÷34,8)	0,551
Максимальное	78,0 (67,8÷84,8)	86,0 (72,5÷96,5)	0,310

Примечание. САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

Таблица 4

Показатели вариабельности артериального давления при суточном мониторировании артериального давления обследованных

Показатель	Группа 1 (*n* = 53), медиана (25-й и 75-й процентили)	Группа 2 (*n* = 29), медиана (25-й и 75-й процентили)	*p*
Среднесуточные показатели СМАД			
САД	14,6 (12,9÷17,8)	16,2 (14.4÷18,5)	0,595
ДАД	11,7 (9,9÷13,1)	12,5 (11,1÷15,9)	0,144
Пульсовое	9,0 (7,8÷10,9)	10,9 (9,9÷12,2)	**0,006**
Среднедневные показатели СМАД			
САД	13,0 (11,0÷16,0)	16,0 (13,0÷19,0)	**0,021**
ДАД	10,0 (8,0÷12,0)	12,0 (10,0÷17,0)	**0,021**
Средненочные показатели СМАД			
САД	10,0 (8,0÷13,0)	13,0 (9,0÷16,0)	**0,021**
ДАД	8,0 (7,0÷10,0)	10,0 (9,0÷12,0)	**0,025**

Примечание. САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

Таблица 5

Показатели нагрузки артериального давления при суточном мониторировании артериального давления обследованных

Индекс времени (ИВ), %	Группа 1 (*n* = 53), медиана (25-й и 75-й процентили)	Группа 2 (*n* = 29), медиана (25-й и 75-й процентили)	*p*
Среднедневные показатели СМАД			
ИВ САД	28,0 (8,0÷62,0)	52,0 (25,0÷74,0)	0,049
ИВ ДАД	24,0 (6,0÷57,0)	26,0 (14,0÷53,0)	0,520
Средненочные показатели СМАД			
ИВ САД	38,0 (5,0÷91,0)	70,0 (43,0÷90,0)	0,058
ИВ ДАД	40,0 (13,0÷77,0)	48,0 (32,0÷69,0)	0,557

Примечание. САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

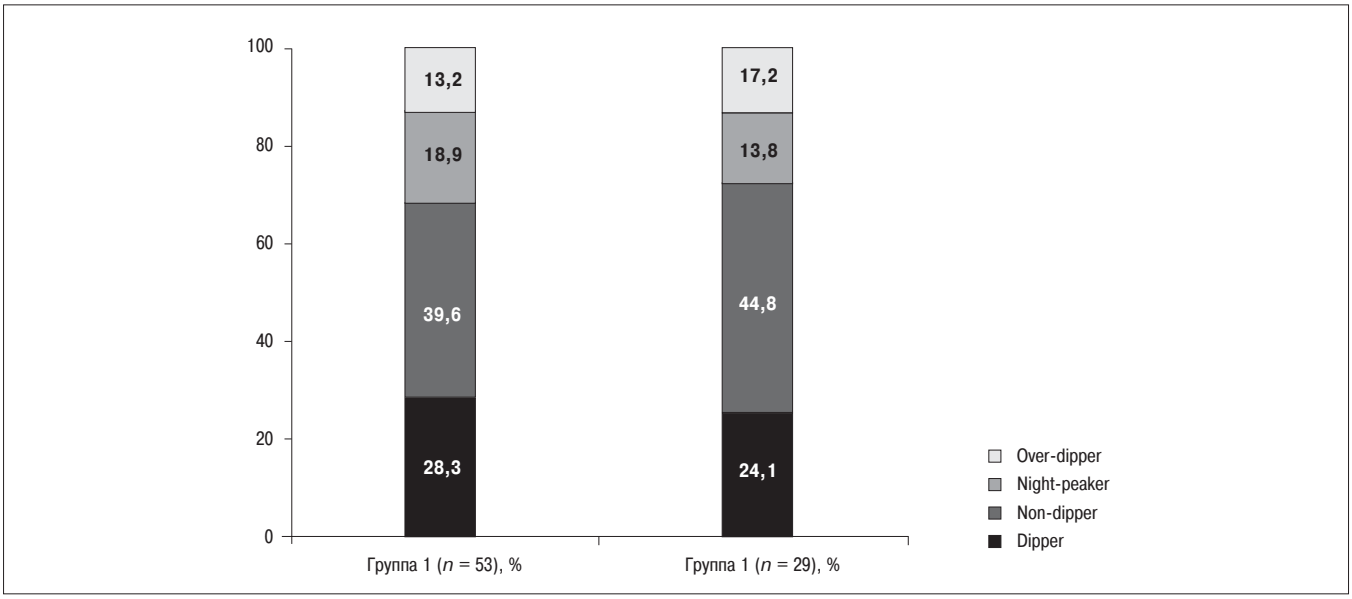

Рисунок 2. Суточный профиль артериального давления в зависимости от выраженности остеоартроза ($\chi 2$=0,735, *p* = 1,000).

суждаемого явления, – низкая физическая активность, вызванная болью в суставах при движении. В нашей работе более высокие цифры систолического АД наблюдались у женщин с выраженным ограничением подвижности. Показано, что у пожилых пациентов низкая физическая активность вследствие ОА увеличивает частоту сердечно-сосудистых заболеваний и сокращает продолжительность жизни [17]. Еще одним фактором сокращения продолжительности жизни может являться хроническое субклиническое воспаление: роль которого в формировании эндотелиальной дисфункции достаточно широко обсуждается [18]. Прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у пациентов с ОА также увеличивает риск сосудистых событий [19, 20]. Терапия НПВП приводит к повышению АД в среднем на 5,0 мм рт. ст. за счет подавления системного и локального внутрипочечного синтеза простагландинов. Кроме того, прием НПВП снижает эффективность ряда антигипертензивных препаратов, в основе действия которых лежат простагландин-зависимые механизмы.

Также обращает на себя внимание большая интенсивность клинических проявлений менопаузального синдрома, тревоги, депрессии и когнитивной дисфункции у пациенток с выраженными функциональными ограничениями. Ассоциация этих факторов может приводить дополнительно к существенному снижению эффективности антигипертензивной терапии.

ВЫВОДЫ

1. АГ у женщин с тяжелым ОА характеризовалась более высокими процентами индекса времени САД днем и САД ночью, большей вариабельностью САД и ДАД днем и ночью, среднего и пульсового АД, более высокими цифрами максимального САД и максимального среднего АД, а также недостаточным снижением АД ночью по данным СМАД.
2. При тяжелом ОА выявлена повышенная вариабельность АД в течение суток, в том числе увеличивается амплитуда пульсового давления.
3. Тяжелое течение ОА может негативно влиять на эффективность антигипертензивной терапии.

Прозрачность исследования

Исследование запланировано по инициативе авторов и не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования, сборе и обработке первичной информации и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью. Декларируется отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Le T.K., Montejano L.B, Cao Z. et al. Health care costs in US patients with and without a diagnosis of osteoarthritis. J Pain Res. 2012; 5: 23–30.
2. Rahman M.M., Kopec J.A., Cibere J., et al. The relationship between osteoarthritis and cardiovascular disease in a population health survey: a cross-sectional study. BMJ Open. 2013 May 14; 3 (5).
3. Маколкин В.И., Пак Ю.В., Меньшикова И.В. Коксартроз – вопросы этиологии, эпидемиологии, клинических проявлений и новых подходов к лечению. Тер. архив 2007: 81–5.
4. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний – реальный путь улучшения демографической ситуации в России. Кардиология 2007; 1: 4–7.
5. Druley Y.A., Stephens M.A., Martire LM et al. Emotional congruence in older coping -with wives' osteoarthritis: exacerbating effects of pain behavior. Psychol Aging. 2003; 18(3): 406–14.
6. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. J. Hypertens. 2013; 31 (7): 1281–357.
7. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методологические аспекты и клиническое значение. Ред. Моисеев В.С. М., 1999; 234.
8. Altman R., Alarcon G., Appelrouth D. et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. Arthritis Rheum. 1990; 33: 1601–10.
9. Altman R., Alarcon G., Appelrouth D. et al. The American College of Rheumatology Criteria for the Classification and Reporting of Osteoarthritis of the Hip. Arthritis Rheum. 1991; 34: 505–14.
10. Altman R., Asch E., Bloch D. et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Arthritis Rheum. 1986; 29: 1039–49.
11. Lequesne M.G. The algofunctional indices for hip and knee osteoarthritis. J Rheumatol. 1997; 24: 779–81
12. Климактерический синдром: Руководство по эндокринной гинекологии. Под ред. Е.М. Вихляевой. М.: Медицинское информационное агентство, 1997; 603–50.

13. An inventory for Measuring Depression. A.T. Beck, C.H. Ward, M. Mendelson, J. Mock, J. Erbaugh. Arch Gen Psych. 1961; 4.
14. Калягин В.А. Логопсихология: учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений. В.А.Калягин, Т.С.Овчинникова. М.: Академия, 2006: 320.
15. Алексенко Е. Ю. Первичный остеоартроз: клинико-патогенетическая взаимосвязь с артериальной гипертензией и прогнозирование сердечно-сосудистых нарушений: дис.... д-ра мед. наук : 14.01.04: 2011. Алексенко Елена Юрьевна; Читинская государственная медицинская академия. Ч., 2011: 266.
16. Hawker G.A., Croxford R., Bierman A.S. et al. (2014) All-Cause Mortality and Serious Cardiovascular Events in People with Hip and Knee Osteoarthritis: A Population Based Cohort Study. PLoS ONE. 2014 Mar 7; 9(3): e 91286. doi: 10.1371/journal.pone.0091286.
17. Landi F., Liperoti R., Russo A., et al. Disability, more than multi morbidity, was predictive of mortality among older persons aged 80 years and older. J Clin Epidemiol. 2010; 63: 752–9.
18. Sellam J., Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol., 2010; 6: 625–35.
19. Mcgettigan P., Henry D. Cardiovascular Risk and Inhibition of Cyclooxygenase. JAMA 2006, 296: 1633–44.
20. Trelle S., Reichenbach S., Wandel S., et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. BMJб 2011; 342: c7086.

References

1. Le T.K., Montejano L.B, Cao Z. et al. Health care costs in US patients with and without a diagnosis of osteoarthritis. J Pain Res. 2012; 5: 23–30.
2. Rahman MM, Kopec JA, Cibere J, et al. The relationship between osteoarthritis and cardiovascular disease in a population health survey: a cross-sectional study. BMJ Open. 2013 May 14; 3(5).
3. Makolkin V.I., Pak Iu.V, Men'shikova I.V. [Coxarthrosis: etiology, epidemiology, clinical manifestations and new approaches to therapy]. Ter. Arkh. 2007; 79(1): 81–5.
4. Oganov R.G., Maslennikova G.Ia. [Prevention of cardiovascular diseases – real way to improvement of demographic situation in Russia]. Kardiologiia. 2007; 47(1): 4–7.
5. Druley Y.A., Stephens M.A., Martire LM et al. Emotional congruence in older coping -with wives' osteoarthritis: exacerbating effects of pain behavior. Psychol Aging. 2003; 18(3): 406–14.
6. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. J. Hypertens. 2013; 31 (7): 1281–357.
7. Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V. [Blood pressure monitoring: methodological aspects and clinical value]. Ed. By V.S. Moiseyev. M., 244 p.
8. Altman R., Alarcon G., Appelrouth D. et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. Arthritis Rheum. 1990; 33: 1601–10.
9. Altman R., Alarcon G., Appelrouth D. et al. The American College of Rheumatology Criteria for the Classification and Reporting of Osteoarthritis of the Hip. Arthritis Rheum. 1991; 34: 505–14.
10. Altman R., Asch E., Bloch D. et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classifica-tion of osteoarthritis of the knee. Arthritis Rheum. 1986; 29: 1039–49.
11. Lequesne M.G. The algofunctional indices for hip and knee osteoarthritis. J Rheumatol. 1997; 24: 779-781
12. Climacteric syndrome. In: Endocrine gynecology manual]. Ed. By Ye.M. Vikhlyaeva. M.: MIA, 1997:. 603–50.
13. An inventory for Measuring Depression. A.T. Beck, C.H. Ward, M. Mendelson, J. Mock, J. Erbaugh. Arch Gen Psych. 1961; 4.
14. Kalyagin V.A. [Logopsychology: manual for higher education students]. V.A. Kalyagin, T.S. Ovchinnikova. M.: Academia, 2006; 320.
15. Aleksenko Ye.Yu. [Primary osteoarthritis: clinical and pathogenetic association with arterial hypertension and cardiovascular events prognosis]. Doctor of science dissertation. 14.01.04: 2011. Aleksenko Yelena Yurievna; Chita State Medical Academy. Chita, 2011; 266.
16. Hawker G.A., Croxford R., Bierman A.S. et al. (2014) All-Cause Mortality and Serious Cardiovascular Events in People with Hip and Knee Osteoarthritis: A Population Based Cohort Study. PLoS ONE. 2014 Mar 7; 9(3): e 91286. doi: 10.1371/journal.pone.0091286.
17. Landi F., Liperoti R., Russo A., et al. Disability, more than multi morbidity, was predictive of mortality among older persons aged 80 years and older. J Clin Epidemiol. 2010; 63: 752–9.
18. Sellam J., Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol. 2010; 6: 625–35.
19. Mcgettigan P., Henry D. Cardiovascular Risk and Inhibition of Cyclooxygenase. JAMA 2006, 296:1633-44.
20. Trelle S., Reichenbach S., Wandel S., et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. BMJ 2011; 342: c7086.

Статья поступила 01.11.16. Принята к печати 10.01.2017.

АНЕМИЧЕСКИЙ КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ У ЖЕНЩИН

И.Т. Муркамилов[1], К.А. Айтбаев[2], Ф.А. Юсупов[3], В.В.Фомин[4]
[1] Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Кыргызстан;
[2] Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины, Бишкек, Кыргызстан;
[3] Ошский государственный университет, Кыргызстан;
[4] Первый Московский государственный медицинский университет имени М.И. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Цель исследования. *Изучить клинико-функциональные особенности анемии и структурной перестройки сердца у женщин с хроническим гломерулонефритом на преддиализной стадии заболевания.* ***Пациенты и методы.*** *Проведено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование 146 женщин с хроническим гломерулонефритом (ХГН) на додиализной стадии заболевания. Средний возраст пациенток на момент начала исследования составил 38,1 ± 12,5 лет. В зависимости от концентрации гемоглобина больные были разделены на две сопоставимые по возрасту группы, 1-я группа – женщины с ХГН без анемического синдрома (n = 86), 2-я группа – с ХГН и анемическим синдромом (n = 60). Всем больным проводилось ультразвуковое исследование с определением линейных размеров сердца, толщины межжелудочковой и задней стенки левого желудочка (ЛЖ) с расчетом индекса массы миокарда – ЛЖ, типов структурной перестройки сердца. Функция почек оценивалась путём измерения расчетной скорости клубочковой фильтрации.* ***Результаты.*** *Для женщин, страдающих ХГН и анемией, были характерны достоверно более выраженные показатели ухудшения азотовыделительной функции почек, – снижения уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и частоты выявления прогностически неблагоприятных типов структурной перестройки сердца. Установлена также отрицательная корреляционная взаимосвязь между показателями индексированной массы миокарда левого желудочка и скоростью клубочковой фильтрации.* ***Заключение.*** *У женщин с ХГН анемический синдром ассоциируется с замедлением скорости клубочковой фильтрации, снижением содержания холестерина ЛПВП и развитием структурных изменений миокарда левого желудочка.*

Ключевые слова: женский пол, хроническая болезнь почек, хронический гломерулонефрит, анемия.

Anemic cardiorenal syndrome in women with chronic glomerulonephritis

I.T Murkamilov[1], K.A. Aitbaev[2], F.A. Yusupov[3], V.V. Fomin[4]
[1] Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Ahunbaev, Kyrgyzstan;
[2] Research Institute of Molecular Biology and Medicine, Bishkek, Kyrgyzstan;
[3] Osh State University, Kyrgyzstan;
[4] M.I. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Purpose of the study. *To investigate the clinical and functional aspects of anemia and restructuring of the heart in women with chronic glomerulonephritis at the predialysis stage of the disease.* ***Patients and methods.*** *Complex clinical, laboratory and instrumental examination of 146 patients (women) with chronic glomerulonephritis (CGN) at predialysis stage of the disease was conducted. Average age of women at the time of the study was 38,1 ± 12,5 years. Depending on the concentration of hemoglobin, patients were divided into two sample groups, comparable by age: 1st group – women with CGN without anemic syndrome (n = 86), group 2 – with CGN and anemic syndrome (n = 60). All patients underwent ultrasound heart examination to define linear dimensions, thickness of the interventricular and posterior wall of the left ventricle (LV) with the calculation of LV myocardial mass index, heart structural adjustment types. Renal function was assessed by measuring the estimated glomerular filtration rate.* ***Results.*** *Women with CGN and anemia had significantly more explicit rate of deterioration of nitrogen excretion renal function, reduction of high density lipoprotein cholesterol levels (HDL), and the detection rate of prognostically unfavorable types of structural heart reconstruction. Negative correlation between parameters of indexed left ventricular mass and glomerular filtration rate were also found.* ***Conclusion.*** *In women with chronic glomerulonephritis, anemic syndrome is associated with a slowdown in the glomerular filtration rate, decrease in HDL cholesterol and development of structural changes of the left ventricular myocardium.*

Key words: female gender, chronic kidney disease, chronic glomerulonephritis, anemia.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Муркамилов Илхом Торобекович, *к.м.н., ассистент кафедры терапии с курсом семейной медицины КГМА имени И.К. Ахунбаева*
Адресс: *Киргизия, г. Бишкек, ул. Т.Молдо, 3; 72 00 40.*

Айтбаев Кубаныч Авенович, *д.м.н., профессор НИИ молекулярной биологии и медицины*
Адресс: Киргизия, г. Бишкек, ул. Т.Молдо, 34; 72 00 40

ВВЕДЕНИЕ

Исследованиями последних лет установлено, что сердечно-сосудистые нарушения являются основной причиной смерти больных с хронической болезнью почек (ХБП), причем риск летального исхода от сердечно-сосудистой патологии (ССП) намного превышает риск развития терминальной стадии ХБП [1, 2]. Полагают, что в основе тесной взаимосвязи этих двух патологий лежат некоторые общие патогенетические механизмы, одним из которых может быть анемия [3, 4, 5].

И действительно, результаты исследований показывают, что хотя ССП и ХБП чаще встречаются среди лиц мужского пола, чем среди женщин, тем не менее смертность от ССП у женщин, которые в большей степени страдают анемией [6, 7], существенно выше, чем в среднем у мужчин (55% и 43% соответственно) [8]. Другой немаловажный факт, свидетельствующий о связи анемии с ХБП и ССП, – анемия при хроническом гломерулонефрите (ХГН) выявляется задолго до развития почечной недостаточности (еще на второй стадии ХБП) и прогрессирует по мере ее развития [9]. Более того, многие клинико-эпидемиологические и обсервационные исследования продемонстрировали самостоятельную прогностическую роль анемии у лиц, страдающих ХБП [10, 11]. В других исследованиях показано, что персистирующая анемия служит не только маркером тяжести почечной дисфункции, но и определяет исход нефропатии [12, 13] вследствие избыточного роста промитогенных, профиброгенных и других потенциально вредных факторов, ускоряющих ССП [14, 15]. В этой связи, учитывая неуклонный рост числа пациентов, страдающих как почечной дисфункцией, требующей в последующим заместительной почечной терапии, так и сердечно-сосудистыми заболеваниями, ряд авторов считают, что назрела необходимость создания концепции анемического-кардиоренального синдрома [3, 4, 16, 17].

В исследовании показано, что женщинам свойственны некоторые клинико-диагностические отличительные характеристики при ХБП [18, 19]. В частности, согласно последним рекомендациям, критерием наличия анемии у женщин при ХБП является концентрация гемоглобина менее 120 г/л [12]; гипертрофию ЛЖ диагностируют при ИММЛЖ менее 95 г/м^2 [20]. Кроме того, у женщин возможно раннее развитие латентного дефицита железа (менструальный цикл) и анемии при ХГН [8]. Это объясняется тем, что от вида и содержания половых гормонов зависят такие гендерные характеристики почек, как их общий размер, объем и количество клубочков, различия в клубочковой гемодинамике [21]. Опосредованные механизмы влияния половых гормонов на почечную ткань включают их воздействие на функционирование ангиотензин-ренин-альдостероновой системы, на синтез коллагена и сигнальных молекул (например, оксида азота NO, эндотелина-1, свободных радикалов кислорода, цитокинов и факторов роста) [22]. С другой стороны, известно, что женщины имеют более выраженную защиту от повреждающих почки механизмов за счет более адекватного синтеза оксида азота [23]. Однако при ХБП ослабленная продукция оксида азота отмечается уже на доазотемической стадии почечной дисфункции [24].

Общеизвестно, что гломерулонефритом традиционно больше страдают лица молодого и трудоспособного возраста. Данный факт, а также то обстоятельство, что в последние годы отмечается возрастающая тенденция распространенности ХБП, выдвигают проблему борьбы с этой патологией на одно из ведущих мест в системе здравоохранения большинства стран. Необходимость учета изложенных выше гендерных особенностей при разработке терапевтических вмешательств по борьбе с ХГН и послужила основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования. Изучить клинико-функциональные особенности анемии и структурной перестройки сердца у женщин с хроническим гломерулонефритом на преддиализной стадии заболевания.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Исследование кросс-секционное открытое.

За период с 2009 г. по 2016 г. (май) в исследование включено 146 пациенток с ХГН. В соответ-

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Юсупов Фурхад Абдулахатович, *д. м.н., заведующий кафедрой неврологии и психиатрии медицинского факультета Ошского государственного университета*
Адресс: *Киргизия, г. Ош, ул. Ленина, 331; 723500*

Фомин Виктор Викторович, *д.м. н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой факультетской терапии № 1, директор клиники факультетской терапии им. В.Н. Виноградова*
Адресс: *119991, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4*

ствии с целями настоящей работы все обследованные женщины были разделены на две группы: 1-я группа – пациентки с ХГН (n = 86) и 2-я группа – пациентки с ХГН в сочетании с анемией (n = 60).

Пациенты. Обследованы женщины с ХГН в возрасте от 17 до 67 лет (средний возраст 38,1 ± 12,5 лет), медиана длительности ХГН составила 4,5 (2,0; 10,0) года. Характеристика пациентов, включенных в исследование по клиническим типам ХГН, приведена в *табл. 1.*

Критерии включения. Женщины с ХГН на преддиализной стадии заболевания.

Критерии невключения: пациенты с ХГН в сочетании с постгеморрагическими, аутоиммунными и гемолитическими анемиями; находящиеся на диализной терапии; принимающие эритропоэз-стимулирующие агенты; пациенты мужского пола.

Место проведения исследования. Национальный центр кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова; кафедра терапии общей практики с курсом семейной медицины им. академика Мирсаида Миррахимова Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом КГМА им. И.К. Ахунбаева. Все пациенты подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Методы исследования. Диагноз ХГН устанавливали на основании комплекса клинико-лабораторных данных, предложенного И.Е. Тареевой [24]. Изучали анамнез пациенток, проводили общие клинические и биохимические исследования. У всех пациенток определяли уровень артериального давления (АД) и число сердечных сокращений (ЧСС), измеряли рост и вес с оценкой индекса массы тела (ИМТ). Инструментальные методы обследования включали проведение электро- и эхокардиографии (ЭхоКГ), ультразвукового исследования внутренних органов, в том числе почек. Структурно-функциональные параметры левого желудочка (ЛЖ) оценивали с помощью аппарата «Sequoia 512» корпорации «Siemens-Acuson» (Германия, США). Определяли толщину межжелудочковой перегородки (см), задней стенки ЛЖ (см), конечный систолический размер ЛЖ (см) и диастолический размер ЛЖ (см), массу миокарда ЛЖ (г), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м^2). Гипертрофию ЛЖ диагностировали при ИММЛЖ, превышающем 95 г/м^2 [20, 25]. Выделяли типы структурной перестройки ЛЖ: концентрическое ремоделирование, концентрическую и эксцентрическую гипертрофию. Лабораторно определяли показатели гемоглобина (Hb) и гематокрита (Ht), количество эритроцитов и среднее содержание гемоглобина (MCH) в периферической крови. Исследовали липидный спектр, содержание железа, альбумина, общего и С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, электролитов, мочевой кислоты и креатинина сыворотки крови на биохимическом автоанализаторе «Beckman» (США). Функция почек оценивалась по величине скорости клубочковой фильтрации (СКФ), вычисляемой по формуле CKD-EPI [26]. Кроме того, всем обследованным пациенткам проведено исследование суточной протеинурии. Анемию у обследованных женщин с ХГН диагностировали по критериям, предложенным NKF/DOQI Hb <120 г/л [27].

Статистическая обработка. Статистическую обработку количественных показателей проводили с использованием программы «STATISTICA 6.0» для Windows с использованием параметрических и непараметрических методов. Рассчитывали среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение (SD), достоверность различий оценивали с помощью теста Манна-Уитни. Оценку связей между исследуемыми показателями проводили с помощью параметрического корреляционного анализа по Пирсону. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1

Распределение пациентов по клиническим проявлениям хронического гломерулонефрита

Типы хронического гломерулонефрита	1-я группа, (n = 86), n (%)	2-я группа, (n = 60), n (%)	p
Смешанный тип	14 (16,2)	7 (11,7)	0,498
Гипертонический тип	34 (39,6)	35 (58,3)	0,033
Нефротический тип	21 (24,4)	9 (15,0)	0,185
Латентный тип	17 (19,8)	9 (15,0)	0,439

Примечания. ХГН – хронический гломерулонефрит; p – достоверность.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В *табл. 1* представлены клинические типы ХГН. Из нее видно, что в обеих группах преобладает доля лиц с гипертоническим и нефротическим типами. Однако в группе женщин «ХГН и анемия» достоверно чаще встречался гипертонический вариант ХГН по сравнению с 1-й группой «ХГН без анемии». Следовательно, средние уровни систолического и диастолического АД были существенно выше во 2-й группе (*табл. 2*).

При рассмотрении анамнестических и антропометрических данных двух групп обследованных женщин каких-либо статистически значимых различий между ними выявлено не было (*табл. 2*). Согласно критериям включения в исследование, исходно пациентки сравниваемых между собой групп различались по параметрам периферической крови (Hb, эритроциты) и содержанию железа сыворотки крови. Здесь важно отметить, что во 2-й группе показатели скорости оседания эритроцитов имели более высокие значения, достигая статистически значимой разницы 22,5 мм/ч (13,0; 35,0) против 15,0 мм/ч (8,0; 26,0); p = 0,004) по сравнению с 1-й группой. Исходные результаты

Таблица 2

Клиническая характеристика женщин, включенных в исследование

Параметры	**1-я группа, *n* = 86**	**2-я группа, *n* = 60**	***p***
Возраст, лет	38,3 ± 13,1	37,9 ± 11,8	0,874
Длительность болезни*, годы	4 (2;8)	5 (2;11)	0,220
Вес, кг	67,4 ± 17,0	66,3 ± 14,0	0,693
ИМТ, кг/м^2	26,4 ± 5,8	26,2 ± 6,7	0,837
ЧСС, уд. в мин.	76 ± 8	77 ± 9	0,851
Систолическое АД, мм рт. ст.	134 ± 23	144 ± 28	0,016
Диастолическое АД, мм рт. ст.	86 ± 14	90 ± 15	0,053
Гемоглобин, г/л	131,8 ± 13,3	97,8 ± 12,3	0,000
Эритроциты, 10^{12}/л	4,38 ± 0,35	3,62 ± 0,26	0,000
Цветной показатель, ед.	0,83 ± 0,04	0,78 ± 0,03	0,000
Гематокрит, %	43,9 ± 4,10	32,6 ± 4,46	0,000
МСН, пг	30,0 ± 1,52	26,9 ± 1,60	0,000
СОЭ*, мм/ч	15,0 (8,0; 26,0)	22,5 (13,0; 35,0)	0,004
Железо сыворотки, мкмоль/л	16,2 ± 6,88	12,1 ± 5,55	0,000
Холестерин*, ммоль/л	5,33 (4,45; 7,25)	5,13 (4,24; 5,64)	0,059
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,29 ± 0,47	1,11 ± 0,39	0,046
ХС-ЛПНП*, ммоль/л	3,49 (2,64; 5,19)	3,08 (2,66; 3,98)	0,192
Триглицериды*, ммоль/л	2,01 (1,36; 2,78)	1,85 (1,06; 2,22)	0,138
Общий белок, г/л	56,9 ± 12,09	60,4 ± 12,09	0,118
Альбумин, г/л	30,1 ± 9,02	33,4 ± 10,30	0,092
Калий, ммоль/л	4,44 ± 0,62	4,74 ± 0,56	0,013
Кальций, ммоль/л	1,43 ± 0,45	1,32 ± 0,62	0,313
Натрий, ммоль/л	137,8 ± 5,41	138,2 ± 3,92	0,604
Мочевая кислота, ммоль/л	0,334 ± 0,10	0,363 ± 0,09	0,149
С-реактивный белок, *n* (%)	16 (18,6)	18 (30,0)	0,062
Фибриноген*, мг/л	5217 (3996; 6660)	5328 (3996; 6660)	0,463
Креатинин плазмы*, мкмоль/л	96 (74; 132)	147 (98; 306)	0,000
Скорость КФ*, мл/мин	76,0 (46,4; 95,9)	40,5 (19,0; 76,5)	0,000
Протеинурия*, г/сут	2,178 (0,759; 4,475)	1,409 (0,748; 2,933)	0,218

Примечания. ХГН – хронический гломерулонефрит; ИМТ – индекс массы тела; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; АД – артериальное давление; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; *p* – достоверность; (*) – данные представлены как медиана (25%–75%).

биохимических анализов продемонстрировали, что по содержанию фибриногена, альбумина, общего белка, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), мочевой кислоты и электролитов плазмы крови пациентки обеих групп были схожи (*табл. 2*). Обращает на себя внимание тот факт, что у женщин с ХГН и анемией уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) был достоверно ниже (1,11 ± 0,39 ммоль/л против 1,29 ± 0,47 ммоль/л; p = 0,046) по сравнению с таковым в группе женщин с ХГН без анемии (*табл. 2*). В этой же группе отмечался статистически незначимый рост числа пациентов с высоким уровнем СРБ сыворотки (p = 0,062, *табл. 2*).

Анализ азотовыделительной функции почек показал, что у женщин с ХГН и анемией наблюдается снижение величины рСКФ (40,5 мл/мин (19,0; 76,5) против 76,0 (46,4; 95,9) мл/мин; p = 0,000), что сопровождалось нарастанием содержания креатинина в плазме (147 (98; 306) мкмоль/л против 96 (74; 132) мкмоль/л; p = 0,000) по сравнению с больными ХГН без сопутствующей анемии (*табл. 2*). ЭхоКГ индексы обследованных женщин с ХГН, отраженные в *табл. 3*, демонстрируют увеличение конечного систолического (3,29 ± 0,60 см против 3,05 ± 0,35 см; p = 0,002), диастолического (5,00 ± 0,44 см против 4,77 ± 0,42 см; p = 0,002) размера ЛЖ и ИММЛЖ во 2-й группе, т.е. у женщин с ХГН и анемией по сравнению с группой женщин без анемии.

Дальнейший структурный анализ по типам перестройки ЛЖ у обследованных нами женщин показал, что во 2-й группе пациенток с ХГН и анемией наличие гипертрофии ЛЖ отмечается у семи, а концентрический ремоделинг – у пяти пациенток. Среди пациенток с гипертрофией ЛЖ практически одинаково часто встречались концентрические и эксцентрические типы структурной перестройки миокарда (*табл. 3*). Однако, как видно из *табл. 3*, среди женщин 1-й группы наличие эксцентрического типа гипертрофии выявлено не было.

При проведении корреляционного анализа установлено, что в общей группе обследованных на развитие гипертрофии ЛЖ оказывает значительное влияние величина СКФ, т.е. замедление клубочковой фильтрации способствует росту массы миокарда ЛЖ (*табл. 4*). Каких-либо корреляционных сдвигов со стороны Ht, Hb, общего белка и холестерина ЛПВП в наших исследованиях получено не было. Этот факт, возможно, объясняется малочисленностью группы женщин, включенных в исследование.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анемия относится к числу наиболее часто возникающих осложнений ХБП [24, 27, 28]. Основной причиной развития при почечной патологии является ослабленная продукция эритропоэтина [25, 27]. Доказано, что с развитием анемии у пациентов с ХБП ускоряется формирование ССП, которые, в свою очередь, определяют их выживаемость [27,

Таблица 3

Параметры эхокардиографии у обследованных женщин

Параметры	1-я группа, n = 86	2-я группа, n = 60	p
Левое предсердие, см	3,18 ± 0,47	3,33 ± 0,47	0,074
Конечный диастолический размер, см	4,77 ± 0,42	5,00 ± 0,44	0,002
Конечный систолический размер, см	3,05 ± 0,35	3,29 ± 0,60	0,002
Фракция выброса левого желудочка, %	65,1 ± 3,9	63,9 ± 6,5	0,173
Толщина МЖП, см	0,88 ± 0,17	0,93 ± 0,15	0,171
Толщина ЗСЛЖ, см	0,87 ± 0,19	0,91 ± 0,14	0,189
Индексированная масса МЛЖ*, г/м^2	52,3 (44,5; 63,1)	62,7 (49,3; 71,6)	0,011
ОТС, ед.	0,35 ± 0,05	0,36 ± 0,07	0,417
Гипертрофия левого желудочка, n (%)	4 (4,6)	7 (11,6)	0,000
Концентрическое ремоделирование, n (%)	3 (3,4)	5 (8,3)	0,000
Концентрическая гипертрофия ЛЖ, n (%)	4 (4,6)	4 (6,6)	0,018
Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, n (%)	0 (0)	3 (5)	0,000

Примечания. ХГН – хронический гломерулонефрит; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; МЛЖ – миокард левого желудочка; ОТС – объем толщины стенок; левый желудочек; p – достоверность; (*) – данные представлены как медиана (25%–75%).

Таблица 4

Корреляционные взаимосвязи между компонентами артериальной ригидности и клинико-лабораторными данными в общей группе

Показатели	ИММЛЖ, г/м²	
	r	*p*
Гемоглобин, г/л	-0,178	0,098
Гематокрит, %	-0,178	0,098
Общий белок, г/л	0,193	0,073
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	-0,444	0,683
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	-0,316	0,003

Примечания. ИММЛЖ – индексированная масса миокарда левого желудочка; *r* – ранговый коэффициент корреляции; *p* – достоверность.

24, 12]. В то же время меры, направленные на нормализацию уровня гемоглобина, не только замедляют прогрессирование патологии почек [12, 27, 29], но и приостанавливают развитие структурных изменений в сердце [25, 12, 28]. При этом установлено, что концентрация Hb тесно коррелирует с величиной СКФ, а на стадии выраженного снижения функции почек анемия встречается практически у каждого второго пациента [12]. В нашем исследовании у женщин с ХГН и анемией значения СКФ, как и следовало ожидать, оказались ниже, в то же время уровень АД значительно выше. Повышение АД у пациенток с ХГН и анемией является закономерным процессом, так как низкое содержание Hb у больных ХГН приводит к ухудшению функции почек. В свою очередь, сочетание анемии и спада уровня СКФ при ХБП приводит к стойкому повышению уровня АД.

Клинико-прогностическая роль повышения СРБ плазмы в популяции людей, страдающих ХБП, в последние годы изучается интенсивно [30, 31]. Так, показано, что у лиц с ХБП и анемией наблюдается рост интенсивности оксидативного стресса и уровня СРБ, что является характерным для синдрома хронического воспаления [32]. Данный факт также нашел подтверждение в нашей работе. В частности, достоверное повышение СОЭ имело место у женщин с ХГН и анемией.

Как уже отмечалось, в группе женщин с ХГН и анемией замедление СКФ и подъем содержания креатинина плазмы ассоциировались с достоверным снижением уровня ХС ЛПВП (*табл. 2*). Данные литературы свидетельствуют, что низкие уровни ХС ЛПВП являются более важным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, в отличие от мужчин [33]. Установлено, что морфология атеросклеротических бляшек у женщин и у мужчин различается: у женщин в большей степени выражены воспалительные процессы в коронарных артериях, чем у мужчин [34], что отражается на гендерных различиях в структуре кардиоваскулярных заболеваний и смертности. Так, в странах Европы 42% всех смертей у женщин и 38% смертей у мужчин в возрасте до 75 лет связаны с сердечно-сосудистыми событиями [35]. В России смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составляет 52% у мужчин и 63% у женщин. По литературным данным, каждая 50-летняя женщина имеет 46% риск развития коронарной болезни сердца (КБС) и 36% риск смерти от нее, а одна из 4 женщин в возрасте 60 лет и старше, предположительно, может умереть от КБС [36, 37].

Обсуждая представленные данные, следует отметить, что в последние годы накапливается все больше сведений о кардиоренальных взаимоотношениях, связанных с анемией при ХБП. Описаны разные варианты поражения сердца при заболеваниях почек, в основном, без учета половых различий. В связи с чем следующим этапом настоящего исследования явилось изучение характера структурных изменений миокарда женщин, страдающих ХГН и анемией. Здесь важно отметить, что анемия, повышение уровня АД и снижение уровня ЛПВП, с одной стороны, и спад величины СКФ, с другой, способствуют развитию изменений геометрии ЛЖ. В последние годы проведено большое количество исследований, которые убедительно показали, что сниженный уровень СКФ приводит к развитию прогностически более неблагоприятных типов изменений геометрии ЛЖ [38, 39–43], что и получено в нашей работе. В частности, это касается концентрического и эксцентрического типов перестройки ЛЖ. Примечательно, что нам также удалось продемонстрировать самостоятельную роль сниженной СКФ при развитии анемии у лиц женского пола с ХГН. С другой стороны, обратная корреляционная

связь была получена между ИММЛЖ и СКФ, что полностью согласуется с результатами других исследований [44, 45], в которых показано увеличение частоты гипертрофии ЛЖ при утяжелении стадии ХБП.

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют, что присоединение анемии у женщин с ХГН ускоряет прогрессирование почечной дисфункции и приводит к развитию прогностически более неблагоприятных изменений со стороны сердца, заканчивающихся, в конечном итоге, смертью пациенток еще до наступления терминальной стадии почечной недостаточности. И так как распространенность анемии у пациенток с ХГН довольно высока, то это обстоятельство диктует необходимость разработки и внедрения новых диагностических, терапевтических и профилактических технологий по борьбе с анемией у этой категории больных еще на самой ранней стадии почечного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мухин Н.А., Фомин В.В., Моисеев С.В. и соавт. Внезапная сердечная смерть у больных хронической болезнью почек. Клиническая нефрология. 2014; 3: 43–6.
2. Regidor D.L., Kopple, J.D., Kovesdy, C.P. et al. Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients. Journal of the American Society of Nephrology. 2006; 17(4): 1181–91.
3. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. и соавт. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. Тер. арх. 2004; 6: 39–46.
4. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардио-ренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. Нефрология. 2005; 9 (3): 7–15.
5. Kim C.J., Choi I.J., Park J.H. et al. Impact of Cardiorenal Anemia Syndrome on Short– and Long-Term Clinical Outcomes in Patients Hospitalized with Heart Failure. Cardiorenal medicine. 2016; 6(4): 269-78. DOI:10.1159/000443339.
6. Вёрткин А.Л., Ховасова Н.О., Ларюшкина Е.Д. и соавт. Пациент с анемией на амбулаторном приеме. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13(3): 67–77.
7. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Редька А.В. Влияние анемии на течение сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016; 15(1): 64–8. DOI:10.15829/1728-8800-2016-1-64-68.
8. Чичерина Е.Н., Падыганова А.В. Факторы развития и прогрессирования кардиоренальных осложнений у женщин. Тер арх. 2013; 6: 85–90.
9. Babitt J.L., Lin H.Y. Mechanisms of anemia in CKD. Journal of the American Society of Nephrology. 2012. C. ASN. 2011111078.
10. Lattanzio F., Corsonello A., Montesanto A. et al. Disentangling the impact of chronic kidney disease, anemia, and mobility limitation on mortality in older patients discharged from hospital. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. 2015; 70(9): 1120–7. DOI:10.1093/gerona/glv068
11. Li Z., Zhou T., Li Y. et al. Anemia increases the mortality risk in patients with stroke: A meta-analysis of cohort studies. Sci. Rep. 2016; 6: 26636; DOI:10.1038/srep26636.
12. Шило В.Ю., Земченков А.Ю., Гуревич К.Я. и соавт. Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек. Нефрология и диализ. 2016; 18(1): 19–34.
13. Tsuruya K., Eriguchi M. Cardiorenal syndrome in chronic kidney disease. Current opinion in nephrology and hypertension. 2015; 24(2): 154–62. DOI:10.1097/MNH.0000000000000099.
14. Levey A.S., Eckardt K.U., Tsukamoto Y. et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO).Kidney international. 2005; 67(6): 2089–100. DOI: http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00365.x
15. Solak Y., Gaipov A. Turk S. et al. Red cell distribution width is independently related to endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease. The American journal of the medical sciences. 2014; 347(2): 118–24. DOI:http://dx.doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3182996a96.
16. Drüeke T.B., Locatelli F., Clyne N. et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. New England Journal of Medicine. 2006; 355(20): 2071–84. DOI: 10.1056/NEJMoa062276.
17. Ronco C., McCullough P., Anker S. D. et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. European heart journal. 2010; 31(6): 703–11. DOI:http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehp507.
18. Eriksen B.O., Ingebretsen O.C. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. Kidney international. 2006; 69(2): 375–82. DOI:http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5000058.
19. Xu R., Zhang L.X., Zhang P.H. et al. Gender differences in age-related decline in glomerular filtration rates in healthy people and chronic kidney disease patients. BMC nephrology. 2010; 11(1): 1. DOI: 10.1186/1471-2369-11-20.
20. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Blood pressure. 2013; 22(4): 193–278. DOI: http://dx.doi.org/10.3109/08037051.2013.812549.

21. Grzegorczyk K., Krajewska M., Weyde W. et al. Gender and kidney diseases: the clinical importance and mechanisms of modifying effects. Postepy Hig. Med. Dosw (Online). 2011; 65: 849–57. DOI: 10.5604/972446.
22. Silbiger S., Neugarten J. Gender and human chronic renal disease. Gend. Med. 2008; 5(A): 3–10. DOI:10.1016/j.genm.2008.03.002.
23. Erdely A., Greenfeld Z., Wagner L. et al. Sexual dimorphism in the aging kidney: Effects on injury and nitric oxide system. Kidney Int. 2003; 63: 1021–6.
24. Тареева И.Е. Нефрология: руководство для врачей. М.: Медицина, 2000. 688.
25. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Recommendations for chamber quantification. Eur J Echocardiogr. 2006; 7: 79–108. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.euje.2005.12.014.
26. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int. (Suppl.). 2013; 3: 1–150.
27. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease:Evaluation, Classification and Stratification. Am. J. Kidney Dis. 2002; 39 (Suppl. 1): 1–266.
28. Ермоленко В.М., Николаев А.Ю. Эритропоэтин: биологические свойства и применение в клинике. Тер. арх. 1990; 62(11): 141–5.
29. Калиев Р.Р., Муркамилов И.Т., Фомин В.В. и соавт. Влияние эритропоэтина и его комбинации с гипоксической барокамерной тренировкой на клинико-функциональные проявления при хроническом гломерулонефрите. Тер. арх. 2014; 86(10): 40–6.
30. Оксенюк О.С., Калмыкова Ю.А., Смирнова О.Б. и соавт. Роль окислительного стресса в развитии хронической болезни почек и способы его оценки (обзор). Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2016; 1: 15–24.
31. Rutter M.K., Meigs J.B., Sullivan L.M. et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. Circulation. 2004; 110(4): 380–5. http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000136581.59584.0E.
32. Lee B.T., Ahmed F.A., Hamm L.L. et al. Association of C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-6 with chronic kidney disease. BMC nephrology. 2015; 16(1): 1. DOI: 10.1186/s12882-015-0068-7
33. Жидкова И.И., Понасенко А.В., Хуторная М.В. и соавт. Ассоциации вариабельного сайта (rs5743611) гена TLR1 с тяжестью атеросклеротического поражения коронарных артерий у женщин с ишемической болезнью сердца. Проблемы женского здоровья. 2016; 2(11): 28–36.
34. Frink R.J. Gender gap, inflammation and acute coronary disease: are women resistant to atheroma growth? Observations at autopsy. J. Invasive Cardiol. 2009; 21(6): 270–7. PMID:19494403.
35. 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. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs092.
36. 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.
37. Dessapt A.L., Gourdy P. Menopause and cardiovascular risk. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2012; 41(7 Suppl): F13-9. DOI: 10.1016/j.jgyn.2012.09.003.
38. Zhang K., Liu Y., Liu X. et al. Apocynin improving cardiac remodeling in chronic renal failure disease is associated with up-regulation of epoxyeicosatrienoic acids. Oncotarget. 2015; 6(28): 24699–24708. DOI:10.18632/oncotarget.5084.
39. Kaliya M. Anemia in Chronic Kidney Disease (Ckd) Patients. IJAR. 2015; 1(12): 386–9.
40. Foley R.N., Murray A.M., Li S. et al. Chronic Kidney Disease and the Risk for Cardiovascular Disease, Renal Replacement, and Death in the United States Medicare Population, 1998 to 1999. Journal of American Society of Nephrology. 2005; 16(2): 498–95. DOI:10.1681/ASN.2004030203.
41. Koren M.J., Devereux R.B., Casale P.N. et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. Ann Intern Med. 1991; 114: 345–52. DOI: 10.7326/0003-4819-114-5-345.
42. Verdecchia P., Schillaci G., Borgioni C. et al. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. J Am Coll Cardiol. 1995; 25: 87–8. DOI:10.1016/0735-1097(94)00424-0.
43. Muiesan M.L., Salvetti M., Monteduro C. et al. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. Hypertension 2004; 43: 731–8. DOI:http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.0000121223.44837.de.
44. Locatelli F., Covic A., Eckardt K. U. et al. Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). Nephrology Dialysis Transplantation. 2009; 24(2): 348–54. DOI:10.1093/ndt/gfn653.
45. Leibowitz D. Left ventricular hypertrophy and chronic renal insufficiency in the elderly. Cardiorenal medicine. 2014; 4(3–4): 168–75. DOI:10.1159/000366455.

References

1. Mukhin N.A., Fomin V.V., Moiseev S.V. et al. Sudden cardiac death in patients with chronic kidney disease. Clinical Nephrology. 2014; 3: 43–6.

2. Regidor D. L.Kopple, J. D., Kovesdy, C. P. et al. Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients. Journal of the American Society of Nephrology. 2006; 17(4): 1181–91.
3. Mukhin N.A., Moiseev V.S., Kobalava J.D. et al. Cardiorenal interactions: clinical significance and role in the pathogenesis of diseases of the cardiovascular system and kidneys. Ter. Arkh. 2004; 6: 39–46.
4. Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Kayukov I.G. Cardio-renal continuum: pathogenetic basis of preventive Nephrology. Nephrology. 2005; 9(3): 7–15.
5. Kim C.J., Choi I.J., Park J.H. et al. Impact of Cardiorenal Anemia Syndrome on Short- and Long-Term Clinical Outcomes in Patients Hospitalized with Heart Failure. Cardiorenal medicine. 2016; 6(4): 269–78. DOI:10.1159/000443339.
6. Vertkin A. L., Kovacova N. About., Laryushkina E. D. et al. A patient with anemia at the outpatient clinic. Cardiovascular therapy and prevention. 2014; 13(3): 67–77. DOI:10.15829/1728-8800-2014-3-67-77.
7. Budnevsky A.V., Ovsyannikov E.S., Red`ka A.V. The influence of anemia on cardiovascular disease course. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016; 15(1): 64–8. (In Russ.) DOI:10.15829/1728-8800-2016-1-64-68.
8. Chicherina E.N., Palyanov A.V. Factors of development and progression of cardiorenal complications in women. Ther. arch. 2013; 6: 85–90.
9. Babitt J.L., Lin H.Y. Mechanisms of anemia in CKD. Journal of the American Society of Nephrology. 2012. C. ASN. 2011111078.
10. Lattanzio F., Corsonello A., Montesanto A. et al. Disentangling the impact of chronic kidney disease, anemia, and mobility limitation on mortality in older patients discharged from hospital. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. 2015; 70(9): 1120–7. DOI:10.1093/gerona/glv068
11. Li Z., Zhou T., Li Y. et al. Anemia increases the mortality risk in patients with stroke: A meta-analysis of cohort studies. Sci. Rep. 2016; 6: 26636; DOI:10.1038/srep26636.
12. Shilo V. Y., Senchenkov A. Yu., Gurevich K. Ya. et al. The Russian national recommendations for the diagnosis and treatment of anaemia in chronic kidney disease. Nephrology and dialysis. 2016; 18(1): 19–34.
13. Tsuruya K., Eriguchi M. Cardiorenal syndrome in chronic kidney disease. Current opinion in nephrology and hypertension. 2015; 24(2): 154–62. DOI:10.1097/MNH.0000000000000099.
14. Levey A.S., Eckardt K.U., Tsukamoto Y. et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney international. 2005; 67(6): 2089–100. DOI: http://dx.doi.org/10.1111/j.1523–1755.2005.00365.x
15. Solak Y., Gaipov A. Turk S. et al. Red cell distribution width is independently related to endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease. The American journal of the medical sciences. 2014; 347(2): 118–24. DOI:http://dx.doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3182996a96.
16. Drüeke T.B., Locatelli F., Clyne N. et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. New England Journal of Medicine. 2006; 355(20): 2071–84. DOI: 10.1056/NEJMoa062276.
17. Ronco C., McCullough P., Anker S.D. et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. European heart journal. 2010; 31(6): 703–11. DOI:http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehp507.
18. Eriksen B.O., Ingebretsen O.C. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. Kidney international.2006; 69(2): 375–82. DOI:http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5000058.
19. Xu R., Zhang L.X., Zhang P.H. et al. Gender differences in age-related decline in glomerular filtration rates in healthy people and chronic kidney disease patients. BMC nephrology. 2010; 11(1): 1. DOI: 10.1186/1471-2369-11-20.
20. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Blood pressure. 2013; 22(4): 193–278. DOI: http://dx.doi.org/10.3109/08037051.2013.812549.
21. Grzegorczyk K., Krajewska M., Weyde W. et al. Gender and kidney diseases: the clinical importance and mechanisms of modifying effects. Postepy Hig. Med. Dosw (Online). 2011; 65: 849–57. DOI: 10.5604/972446.
22. Silbiger S., Neugarten J. Gender and human chronic renal disease. Gend. Med. 2008; 5(A): 3–10. DOI:10.1016/j.genm.2008.03.002.
23. Erdely A., Greenfeld Z., Wagner L. et al. Sexual dimorphism in the aging kidney: Effects on injury and nitric oxide system. Kidney Int. 2003; 63: 1021–6.
24. Tareeva I.E. Nephrology: a guide for physicians. M.: Medicine, 2000. 688.
25. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Recommendations for chamber quantification. Eur J Echocardiogr. 2006; 7: 79–108. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.euje. 2005.12.014.
26. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int. (Suppl.). 2013; 3: 1–150.
27. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease:Evaluation, Classification and Stratification. Am. J. Kidney Dis. 2002; 39 (Suppl. 1): 1–266.
28. Ermolenko V. M., Nikolaev A. Y. Erythropoietin: biological properties and application in clinical practice. Ter. arch. 1990; 62(11): 141–5.
29. Kaliev R. R., Mirkamilov I. T., Fomin V. V. et al. Effect of erythropoietin and its combination with hypoxic altitude train-

ing on clinical and functional manifestations of chronic glomerulonephritis Ther arch. 2014; 86(10): 40–6.

30. Oksenyuk O.S., Kalmykova Yu.A., Smirnova O.B., Pasechnik D.G. The role of oxidative stress in the development of chronic kidney disease and methods of its evaluation.
31. Rutter M.K., Meigs J.B., Sullivan L.M. et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. Circulation. 2004; 110: 4: 380–5. http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000136581.59584.0E.
32. Lee B.T., Ahmed F.A., Hamm L.L. et al. Association of C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-6 with chronic kidney disease. BMC nephrology. 2015; 16(1): 1. DOI: 10.1186/s12882-015-0068-7
33. Zhidkova I.I., Ponasenko A.V., Khutornaya M.V. et al. rs5743611 polymorphism within the TLR1 gene is associated with severe coronary atherosclerosis in female patients with coronary artery disease. Problems of women health. 2016; 2(11): 28–36.
34. Frink R.J. Gender gap, inflammation and acute coronary disease: are women resistant to atheroma growth? Observations at autopsy. J. Invasive Cardiol. 2009; 21(6): 270–7. PMID:19494403.
35. 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. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs092.
36. 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.
37. Dessapt A.L., Gourdy P. Menopause and cardiovascular risk. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2012; 41(7 Suppl): F13-9. DOI: 10.1016/j.jgyn.2012.09.003.
38. Zhang K., Liu Y., Liu X. et al. Apocynin improving cardiac remodeling in chronic renal failure disease is associated with up-regulation of epoxyeicosatrienoic acids. Oncotarget. 2015; 6(28): 24699–24708. DOI:10.18632/oncotarget.5084.
39. Kaliya M. Anemia in Chronic Kidney Disease (Ckd) Patients. IJAR. 2015; 1(12): 386–9.
40. Foley R. N., Murray A. M., Li S. et al. Chronic Kidney Disease and the Risk for Cardiovascular Disease, Renal Replacement, and Death in the United States Medicare Population, 1998 to 1999. Journal of American Society of Nephrology. 2005; 16(2): 498–95. DOI:10.1681/ASN.2004030203.
41. Koren M.J., Devereux R.B., Casale P.N. et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. Ann Intern Med. 1991; 114: 345–52. DOI: 10.7326/0003-4819-114-5-345.
42. Verdecchia P., Schillaci G., Borgioni C. et al. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. J Am Coll Cardiol. 1995; 25: 871–8. DOI:10.1016/0735-1097(94)00424-0.
43. Muiesan M.L., Salvetti M., Monteduro C. et al. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. Hypertension 2004; 43: 731–8. DOI:http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.0000121223.44837.de.
44. Locatelli F., Covic A., Eckardt K. U. et al. Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). Nephrology Dialysis Transplantation. 2009; 24(2): 348–54. DOI:10.1093/ndt/gfn653.
45. Leibowitz D. Left ventricular hypertrophy and chronic renal insufficiency in the elderly. Cardiorenal medicine. 2014; 4(3–4): 168–75.DOI:10.1159/000366455.

Статья поступила 11.11.2016. Принята к печати 10.01.2017.

МАТЕРИНСКАЯ СМЕРТНОСТЬ ОТ ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ТУЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

В.Г. Волков, Н.Н. Гранатович
ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет» Министерства образования Российской Федерации

Цель. *Проанализировать материнскую смертность и представить характеристику женщин, умерших от экстрагенитальных заболеваний в Тульской области.* ***Пациенты и методы.*** *Проведен анализ карт донесения о случаях материнской смерти за период 2001-2015 гг., умерших от экстрагенитальных заболеваний.* ***Результаты исследования.*** *Среди причин материнской смертности в Тульской области за 15 лет экстрагенитальная патология и акушерские кровотечения делят второе место и составляют по 17,15% случаев. От экстрагенитальных заболеваний умерли 6 пациенток. В структуре заболеваний как причины смерти преобладали болезни системы кровообращения (3 случая, в т.ч. аневризмы сосудов различной локализации – 2, венозный тромбоз – 1). От болезней органов пищеварения погибли 2 женщины. Острая респираторно-вирусная инфекция на фоне хронического персистирующего миокардита выявлена в 1 наблюдении.* ***Заключение.*** *Для снижения материнской смертности в регионе необходимо разрабатывать мероприятия, направленные на повышение качества антенатального наблюдения и расширение мультидисциплинарного взаимодействия.*

Ключевые слова: экстрагенитальные заболевания, материнская смертность.

Maternal mortality from extragenital diseases in the Tula region

V.G.Volkov, N.N.Granatovich
Tula State University, Tula, Russia

Objective: *To analyze maternal mortality and provide characterization of deaths of women who died from extragenital diseases in the Tula region.* ***Patients and methods.*** *The analysis of maps reports of maternal deaths in the period 2001-2015 gg. from extragenital diseases.* ***Results of the study.*** *Among the causes of maternal mortality in the Tula region in 15 years, extragenital pathology and obstetric hemorrhage tied for second place, and make up for 17.15% of the cases. From extragenital diseases died 6 patients. In the structure of diseases that cause death prevailed cardiovascular disease (3 cases, including vascular aneurysms of different localization – 2, venous thrombosis – 1). From diseases of the digestive system – 2 females. Acute respiratory viral infection with chronic persistent myocarditis detected in one case.* ***Conclusion.*** *To reduce maternal mortality in the region is necessary to develop measures aimed at improving the quality of antenatal care and the expansion of multidisciplinary cooperation.*

Key words: extragenital diseases, maternal mortality.

Материнская смертность является широко используемым национальным показателем состояния здоровья женщин, определяющим качество медицинской помощи как на национальном, так и на международном уровне [1, 2]. Указом Президента РФ от 28 июня 2007 г. № 825 данный показатель включен в перечень критериев для оценки эффективности деятельности органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации. Показатель материнской смертности в мире снизился на 44%, с 385 случаев на 100 000 живорождений в 1990 г. до 216:100 000 в 2015 г. – в среднем ежегодное сокращение составило 2,3% [3]. В 2000 г. государства-члены ООН взяли на себя обязательства по достижению ряда Целей тысячелетия в области развития, включая задачу снижения коэффициента материнской смертности к 2015 г. на три четверти по сравнению с 1990 г. А цели устойчивого развития тысячелетия ООН за период 1990–2015 гг. снизить показатели материнской смертности на три четверти [4]. В мире существует значительный разброс показателя материнской смертности от 0,8 в Исландии до 1074 в Центральноафриканской Республике (в 2015 г.) [5].

ВОЗ определяет понятие материнской смертности как смерть женщины во время беременности, родов и в течение 42 дней после окончания беременности независимо от причин, связанных с

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Волков Валерий Георгиевич, *д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет» Министерства образования Российской Федерации*
Адрес: *300012, г. Тула, пр. Ленина, 92*

Гранатович Нина Николаевна, *к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет» Министерства образования Российской Федерации*
Адрес: *300012, г. Тула, пр. Ленина, 92*

протеканием беременности или с ее ведением, за исключением несчастных случаев [3]. Общепринято вычислять показатель материнской смертности соотношением абсолютного числа смертей беременных, рожениц и родильниц на 100 тыс. родившихся живыми детей. Согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10) причины материнской смертности подразделяют на прямые, то есть непосредственно связанные с акушерскими причинами, и непрямые – косвенно связанные с акушерскими причинами [6]. Смерть, косвенно связанная с акушерскими причинами, – это смерть в результате существовавшей прежде болезни или болезни, развившейся в период беременности, не связанной с непосредственной акушерской причиной, но отягощенной физиологическим воздействием беременности [2].

В развитых странах одновременно со снижением числа материнских смертей от прямых причин возрастает удельный вес непрямых причин [3].

Исходя из изложенного выше была сформулирована цель исследования: проанализировать материнскую смертность и представить характеристику женщин, умерших от экстрагенитальных заболеваний.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамика и структура причин материнской смертности в Тульской области проанализирована за последние 15 лет (01.01.2001–31.12.2015 гг). Проведен ретроспективный анализ обезличенных копий первичной медицинской документации, протоколов патологоанатомического вскрытия, актов судебно-медицинской экспертизы, данных статистических отчетов, экспертных карт донесений на случаи материнской смерти (учетная форма № 003/у-МС), протоколов разборов материнской смерти.

Материал обработан методом вариативной статистики с использованием пакета прикладных компьютерных программ Statistica версия 6.0 (StatSoft, США). По результатам обработки статистически значимыми принимались значения при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За 15 лет XXI века (2001–2015 гг.) в Тульской области умерли 35 женщин по причинам, связанным с беременностью, родами и послеродовым периодом (42 дня). При расчете на 100 000 живорожденных, показатель материнской смертности составил 12,2.

Среди причин материнской смертности в Тульской области за 15 лет экстрагенитальная патология и акушерские кровотечения делят второе место и составляют по 17,15%. За исследуемый период от экстрагенитальных заболеваний умерли 6 пациенток. Отмечается тенденция к росту удельного веса в структуре материнской смертности с 12,5% (2001–2005 гг.) до 25% (2006–2010 гг.) и 14,3% (2011–2015 гг.).

В структуре экстрагенитальных заболеваний как причины смерти преобладали: болезни системы кровообращения (3 случая, в т.ч. аневризмы сосудов различной локализации – 2, венозный тромбоз – 1). От болезней органов пищеварения погибли 2 женщины (осложненная кровотечением язва желудка – смерть в стационаре в послеоперационном периоде в сроке беременности 28 нед; острый гнойно-некротический панкреатит – смерть в стационаре при сроке беременности 34 нед).

Острая респираторно-вирусная инфекция на фоне хронического персистирующего миокардита выявлена в 1 наблюдении.

Характеристика женщин, умерших от экстрагенитальной патологии: все женщины были жительницами городской местности, средний возраст 29,3 года (от 20 до 38 лет), все наблюдались по беременности, из них 4 с ранних сроков, 2 со второго триместра. Диагноз заболевания при жизни был установлен только двоим. Первая беременность была у 2, повторная – у 4, из них предстоящие роды у 2 пациенток были вторыми и еще у 2 – третьими. Во всех случаях материнской смертности от экстрагенитальной патологии имела место антенатальная гибель плода, в одном наблюдении плод погиб интранатально. Из 6 проанализированных случаев – 3 произошли вне стационара. Все 6 пациенток умерли в различные сроки беременности не родоразрешенными.

Признаны непредотвратимыми абсолютное большинство случаев материнской смертности – 5 из 6.

ОБСУЖДЕНИЕ

В мире косвенные причины материнской смертности начинают расти с 1990 г. (около 11% от общего количества); в 2015 г. они составили 12% [5].

Экстрагенитальные заболевания в России занимают лидирующее место в структуре причин материнской смертности (37,7% в 2012 г.) [5, 7]. В 2014 г. от экстрагенитальной патологии в РФ умерли 87

женщин (37,5%). Кроме того, вновь (после некоторого снижения в 2013 г.) увеличился показатель материнской смертности от экстрагенитальных заболеваний (с 2,48:100 000 до 2,68:100 000 родившихся живыми, т.е. на 8,1%) [8]. В учреждениях, подведомственных Департаменту здравоохранения Москвы, экстрагенитальная патология в 2011 г. составила 54,8%, причем большую часть умерших пациенток (52,9%) составили женщины, страдающие наркоманией и хроническим алкоголизмом, доля которых за последние 5 лет возросла более чем в 2 раза [9]. В Тульской области это 17,15% среди всех причин материнской смертности.

В области в структуре экстрагенитальных заболеваний преобладали болезни системы кровообращения, в том числе разрыв аневризм сосудов различной локализации имел место в 2 случаях. Высокий процент поражений мозга, обусловленный мальформациями и аневризмами сосудов в структуре материнской смертности, отмечается многими авторами [10, 11, 12]. По мнению М.А.Репиной (2015), сосудистые мальформации, т.е. участки непосредственного шунтирования артериальной крови в венозную систему в связи с отсутствием капиллярной сети, как и внутричерепные аневризмы, относятся к врожденной патологии, представляя высокий риск развития геморрагического инсульта [11]. В Московской области, несмотря на общее снижение числа случаев смерти от заболеваний сердечно-сосудистой системы до 3,3%, число случаев смерти от инсультов и разрыва аневризм крупных магистральных сосудов увеличилось с 6,7 до 8,7% [12]. Обращает на себя внимание, что аневризмы могут сопровождаться определенными неврологическими симптомами, но могут протекать стерто. Для диагностики во время беременности используют магнитно-резонансную томографию [11]. О своем заболевании до беременности знали только 2 женщины, у остальных 4 погибших заболевание возникло или было выявлено в процессе текущей беременности. Разрыв аневризмы сосуда почти невозможно предвидеть и устранить [2]. Поэтому именно при экстрагенитальных заболеваниях материнская смертность оказывалась в большинстве случаев непредотвратимой [13].

О диагностических резервах свидетельствует высокий процент материнских смертей от экстрагенитальной патологии на дому (50%). В РФ в условиях медицинских организаций погибли 79 (90,8%) женщин, вне стационара примерно каждая десятая 8 (9,2 %) [8]. В условиях медицинских организаций погибли 79 (90,8 %) женщин, вне стационара – 8 (9,2 %).

В снижении материнской смертности в Тульской области от экстрагенитальных заболеваний есть значительные организационные и квалификационные резервы: четкое выполнение маршрутизации в соответствии с выявленной патологией, обеспечение доступности для беременных с экстрагенитальной патологией профильных стационаров.

Риск материнской смерти при экстрагенитальной патологии имеет две составляющие: риск забеременеть определяется эффективностью системы планирования семьи; и акушерский риск развития осложнений и смерти во время беременности или в родах. Акушерский риск максимален в момент родов.

Дальнейшее снижение показателя материнской смертности от экстрагенитальной патологии возможно только на основании междисциплинарного подхода в оказании медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Байбарина Е.Н., Филиппов О.С., Гусева Е.В. О материнской смертности в Российской Федерации в 2012 году (методическое письмо). М., 2013. 37 с.
2. Баранов И.И., Токова З.З. Эпидемиология материнской смертности в мире. Здравоохранение Российской Федерации. 2012; 1: 13–8.
3. WHO (World Health Organization). 2015. Trends in Maternal Mortality: 1990 to 2015. Estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, the World Bank and the United Nations Population Division. Geneva: WHO.
4. Lawson G.W., Keirse M.J. Reflections on the maternal mortality millennium goal. Birth. 2013; 40(2): 96–102.
5. GBD 2015 Maternal Mortality Collaborators. Global, regional, and national levels of maternal mortality, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016 Oct 8; 388(10053): 1775–812. doi:10.1016/S0140-6736(16)31470-2. PubMed PMID: 27733286.
6. Всемирная организация здравоохранения. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр (МКБ-10). т.2. Сборник инструкций. М.: ВОЗ, 2003: 145–8.
7. Шувалова М.П., Фролова О.Г., Гребенник Т.К., Ратушняк С.С., Гусева Е.В. Экстрагенитальные заболевания как причина материнской смертности. Акушерство и гинекология. 2015; 1: 104–10.

8. Байбарина Е.Н., Филиппов О.С., Гусева Е.В. и др. О материнской смертности в Российской Федерации в 2014 году (методическое письмо). М., 2015. 72 с.
9. Курцер М.А., Полунина Н.В., Кутакова Ю.Ю., Черепнина А.Л., Чемезов А.С. Медико-социальные аспекты материнской смертности. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2013; 3 (47): 103–05.
10. Зеленина Е.М., Тришкин А.Г., Артымук Н.В. Основные причины материнской смертности в Кемеровской области. Сибирское медицинское обозрение. 2008; 6 (54): 94–7.
11. Репина М.А. Экстрагенитальные заболевания в структуре материнской смертности Санкт-Петербурга. Журнал акушерства и женских болезней. 2015; 2(64): 92–6.
12. Гридчик А.Л., Дуб Н.В. Материнская смертность в Московской области: ретроспектива 1993–2013 гг. Российский вестник акушера-гинеколога. 2015; 15(4): 4–6.
13. Бушмелева Н.Н. Дефекты оказания медицинской помощи в случаях материнской смерти на уровне региона. Социальные аспекты здоровья населения. 2014; 3 (37): 3.

References

1. Bajbarina E.N., Filippov O.S., Guseva E.V. On maternal mortality in the Russian Federation in 2012 (metodicheskoe pis'mo). M.; 2013. 37 s.
2. Baranov I.I., Tokova Z.Z. Epidemiology of maternal mortality in the world. Zdravookhranenie Russian Federation. 2012; 1: 13–8.
3. WHO (World Health Organization). 2015. Trends in Maternal Mortality: 1990 to 2015. Estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, the World Bank and the United Nations Population Division. Geneva: WHO.
4. Lawson G.W., Keirse M.J. Reflections on the maternal mortality millennium goal. Birth. 2013; 40(2): 96–102.
5. GBD 2015 Maternal Mortality Collaborators. Global, regional, and national levels of maternal mortality, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016 Oct 8; 388(10053): 1775–812. doi:10.1016/S0140-6736(16)31470-2. PubMed PMID: 27733286.
6. The world health organization. International statistical classification of diseases and problems related to health. Tenth revision (ICD-10). vol. 2. Collection of instructions. Moscow: who; 2003: 145–8.
7. Shuvalova M.P., Frolova O.G., Grebennik T.K., Ratushnjak S.S., Guseva E.V. Extragenital diseases as a cause of maternal mortality. Akusherstvo i ginekologija. 2015. 1: 104–10.
8. Bajbarina E.N., Filippov O.S., Guseva E.V. et.al. On maternal mortality in the Russian Federation in 2014 (metodicheskoe pis'mo). M., 2015. 72 s.
9. Kurcer M.A., Polunina N.V., Kutakova Ju.Ju., Cherepnina A.L., Chemezov A.S. Medico-social aspects of maternal mortality. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2013; 3 (47): 103–05.
10. Zelenina E.M., Trishkin A.G., Artymuk N.V. The main causes of maternal mortality in the Kemerovo region .Sibirskoe medicinskoe obozrenie. 2008; 6 (54): 94–7.
11. Repina M.A. Extragenital diseases in the structure of maternal mortality in St. tersburg. Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej. 2015; 2 (64): 92–6.
12. Gridchik A.L., Dub N.V. Maternal mortality in the Moscow region: retrospective 1993–2013. Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. 2015; 15(4): 4–6.
13. Bushmeleva N.N. Defects of medical care in cases of maternal death in the region. Social'nye aspekty zdorov'ja naselenija. 2014; 3 (37): 3.

Статья поступила 16.09.2016. Принята к печати 30.12.2016.

ОЦЕНКА НАРУШЕНИЙ ЗДОРОВЬЯ, НЕ ПРИВЕДШИХ К СМЕРТЕЛЬНОМУ ИСХОДУ, У ЖЕНЩИН, СОДЕРЖАЩИХСЯ В МЕСТАХ ЛИШЕНИЯ СВОБОДЫ

С.Б. Пономарев[1], Н.М. Попова[2], А.М. Туленков[1]
[1] Филиал (г. Ижевск) ФКУ НИИ ФСИН России
[2] ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации

Цель исследования. *Анализ числа потерянных лет жизни (YLD) вследствие нарушений здоровья, не приведших к смертельному исходу за 2015 г., рассматриваемый как интегральный показатель, характеризующий здоровье женщин, содержащихся в местах лишения свободы Приволжского федерального округа (ПФО).* ***Пациенты и методы.*** *В качестве интегративной оценки состояния здоровья, женщин-осужденных использован показатель потерянных лет жизни (YLD) вследствие нарушений здоровья не приведших к смертельному исходу, с разбивкой структуры показателя по причинам, возрасту, а также субъектам ПФО.* ***Результаты.*** *Показатель YLL женщин, содержащихся в местах лишения свободы (МЛС) Приволжского федерального округа (ПФО), на 90,7% формируется пятью классами болезней, при этом вклад таких нозологий, как психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ (23,4%), ВИЧ-инфекция (15,4%), острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей (10,2%) и туберкулез (6,8%) составляет в совокупности 55,9% YLD женщин. Относительный шанс потери лет жизни вследствие нарушений здоровья, не приведших к смертельному исходу у женщин, содержащихся в МЛС ПФО, был выше значений мужчин (OR = 1,152; CI 95% = 0,948–1,401; SOR = 0,100).* ***Заключение.*** *Полученные результаты позволяют осуществить объективную оценку состояния здоровья женщин, содержащихся в МЛС ПФО, и на ее основании предложить организационно-функциональную модель по снижению медико-санитарных потерь.*

Ключевые слова: потерянные годы жизни, YLD, осужденные женщины, оценка здоровья, оценка эффективности здравоохранения.

The years lost due to disability of women prisoners of the Volga federal district

S.B. Ponomarev[1], N.M. Popova[2], A.M. Tulenkov[1]
[1] Federal state institution research institute of the Federal penitentiary service Russia
[2] Izhevsk state medical academy

Background. *The purpose of this study – the analysis of years lost due to disability (YLD) of 2015 considered as an integrated indicator of estimate the health of women prisoners the Volga federal district.* ***Materials and methods.*** *As an integrative assessment of the health status of women convicts used indicator of years lost due to disability (YLD), with a breakdown structure indicator for reasons of age, as well as subjects of the Volga Federal District.* ***Results.*** *YLL indicator of women prisoners in the Volga Federal District 90,7% is generated five classes of diseases, and the contribution of such a nosology, mental disorders and behavioral disorders due to psychoactive substance use (23,4%), HIV infection (15,4%), acute respiratory infections of the upper respiratory tract (10,2%) and tuberculosis (6,8%) is in total 55,9% YLD women. The relative chance of loss of years lost due to disability among women prisoners Volga Federal District was higher than men's values (OR = 1,152; CI 95% = 0,948–1,401; SOR = 0,100).* ***Conclusions.*** *The results allow to carry out an objective assessment of the health status of women in prison and the Volga Federal District, on its basis, to offer organizational and functional model to reduce health losses.*

Key words: years of life lost, YLD, women prisoners, health estimate, evaluation effectiveness of health care.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Пономарев Сергей Борисович, *д.м.н., профессор, начальник филиала (г. Ижевск) Федерального казенного учреждения «Научно-исследовательский институт Федеральной службы исполнения наказаний Российской Федерации»*
Адрес: *426004 Удмуртская Республика, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 216*

Попова Наталья Митрофановна, *д.м.н., профессор, заведующая кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ*
Адрес: *426034, Удмуртская Республика, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281*

Туленков Алексей Михайлович, *майор внутренней службы, к.м.н., начальник отдела изучения проблем внутренней патологии, социально значимых заболеваний, гигиены и экологии филиала (г. Ижевск) Федерального казенного учреждения «Научно-исследовательский институт Федеральной службы исполнения наказаний Российской Федерации»*
Адрес: *426004 Удмуртская республика, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 216*

ВВЕДЕНИЕ

Определение числа лет жизни, потерянных вследствие нарушений здоровья, не приведших к смертельному исходу (YLD – years lost due to disability), является одним из интегральных показателей, использование которого позволило повысить уровень информированности, соизмеримости и сопоставимости оценок здоровья населения [1–3]. Использование YLD наряду с другими показателями, характеризующими состояние здоровья, позволяет конкретизировать приоритеты различных направлений развития как системы здравоохранения в целом, так и отдельных ее уровней (федерального, регионального) [4–6].

В то же время имеющиеся научные публикации посвящены изучению данного показателя в глобальном или региональном масштабе, не рассматривая другие обособленные группы населения и системы здравоохранения, в частности женщин, содержащихся в МЛС и систему пенитенциарного здравоохранения [7].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При анализе использовались данные из ведомственных отчетных форм за 2015 г., которые включали численность, пол и возраст женщин, содержащихся в местах лишения свободы, а также причину заболевания.

Отношение шансов (OR) потери лет жизни вследствие нарушений здоровья, не приведших к смертельному исходу у женщин, относительно мужчин рассчитывалось по основным причинам болезней с 95% доверительными интервалами (CI 95%) и стандартной ошибкой показателя отношения шансов (SOR).

Полученные статистические данные проанализированы с применением методов сравнения и обобщения с использованием компьютерных программ Microsoft Word и Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Показатель YLD женщин на 1000 исследуемого контингента в 2015 г. в МЛС ПФО составил 293,3‰, что незначительно выше аналогичного показателя у мужчин (264,8‰), что определило у женщин и более высокое отношение шансов потери лет жизни вследствие нарушений здоровья, не приведших к смертельному исходу (OR = 1,152; CI 95% = 0,948–1,401; SOR = 0,100). В долевом отношении показатель YLD у женщин в 2015 г. составил 73,8%, всех потерь лет жизни от любых причин нарушения здоровья (DALY – disability adjusted life years), что существенно превышало аналогичный показатель у мужчин (62,3%).

Значение показателя YLD у женщин и его долевой вклад в показатель DALY существенно отличаются в различных возрастных группах. Так, в возрастной группе 14–19 лет показатель YLD составил 4,7‰, что значительно ниже показателя YLD мужчин аналогичной возрастной группы (61,4‰). Это обусловлено незначительным числом девушек данной возрастной группы, содержащихся в МЛС ПФО [8]. В долевом отношении показатель YLD девушек возрастной группы 14–19 лет составил 100,0% от показателя DALY, что обусловлено отсутствием случаев смерти девушек в данной возрастной группе.

Показатель YLD у женщин в возрастной группе 20–34 лет составил 260,6‰ (OR = 1,312; CI 95% = 1,066–1,614; SOR = 0,106), а по долевому вкладу в DALY женщин данная возрастная группа занял второе рейтинговое место (86,1%).

Наибольшие значения показателя YLD у женщин отмечены в возрастной группе 35–59 лет – 337,8‰ (OR = 0,974; CI 95% = 0,809–1,171; SOR = 0,094), при этом в долевом отношении данная группа находится на третьем рейтинговом месте (65,4%).

Относительно высокий уровень смертности женщин в возрастной группе 60 лет и старше определил относительно небольшие значения показателя YLD – 297,5‰ (OR = 1,369; CI 95% = 1,122–1,671; SOR = 0,102) и его самый низкий долевой вклад в структуру DALY женщин (54,4%).

Имеются и региональные особенности значения и долевого вклада показателя YLD женщин в 2015 г., которые представлены в *таблице*.

Среди множества факторов, определяющих региональные значения показателя YLD женщин, содержащихся в МЛС ПФО, наиболее значимыми, являются половозрастная структура пенитенциарных учреждений региона, характеристика пенитенциарных учреждений (строгость режима, наличие специализированных учреждений для содержания женщин и подростков), особенности организации медицинской помощи женщинам и несовершеннолетним, а также уровень смертности женщин в изучаемом регионе [9].

Так, наиболее значительный уровень показателя YLD у женщин в относительных показателях отмечается в Республике Башкортостан (818,2‰), в этом же регионе у женщин отмечается наибольшее значение отношения шансов потери лет жизни вследствие нарушений здоровья, не приведших к смертельному исходу. В долевом отношении в 6 ре-

Таблица

Региональные особенности показателя YLD, его долевого вклада в DALY и отношение шансов потери лет жизни у женщин, содержащихся в местах лишения свободы Приволжского федерального округа в 2015 г.

Наименование региона	YLD,‰	Долевой вклад в DALY, %	OR	CI 95%
Республика Башкортостан	818,2	80,9	9,665	7,840–11,908
Республика Марий Эл	299,6	100,0	0,599	0,498–0,720
Республика Мордовия	276,7	66,4	1,366	1,114–1,675
Республика Татарстан	236,1	100,0	1,508	1,210–1,879
Удмуртская Республика	212,5	72,2	0,970	0,784–1,201
Чувашская Республика	228,8	87,7	1,060	0,859–1,308
Пермский край	452,5	87,8	1,729	1,442–2,074
Кировская область	257,8	100,0	1,998	1,596–2,502
Нижегородская область	259,2	70,6	1,122	0,916–1,375
Оренбургская область	348,5	100,0	1,502	1,240–1,820
Пензенская область	699,8	100,0	4,354	3,609–5,253
Самарская область	267,9	40,2	1,039	0,852–1,267
Саратовская область	310,1	76,8	1,032	0,854–1,249
Ульяновская область	129,7	100,0	0,412	0,327– 0,520
ПФО	**293,3**	**73,8**	**1,152**	**0,948–1,401**

гионах (республики Марий Эл, Татарстан и Кировская, Оренбургская, Пензенская и Ульяновская области) вклад показателя YLD в структуру DALY составляет 100,0%.

Среди регионов ПФО Самарская область отличается большим числом случаев смерти, составившие 29,6% всех случаев смерти изучаемого контингента в ПФО. Это определило высокую долю в структуру DALY женщин показателя потерь лет жизни (YLL) в результате преждевременной смерти и, соответственно, низкий долевой вклад YLD (40,2%).

Структура показателя YLD женщин на 90,7% состоит из 5 классов болезней. Первое рейтинговое место занимают психические расстройства и расстройства поведения, которые с показателем YLD 78,0‰ (OR = 1,584; CI 95% = 1,100–2,282; SOR = 0,186) заняли 26,6% в структуре YLD женщин. При этом наибольшие значения показателя YLD женщин в данном классе болезней отмечены по психическим расстройствам и расстройствам поведения, связанным с употреблением психоактивных веществ (F10-F19 по МКБ-10) – 68,7‰ (OR = 1,770; CI 95% = 1,187–2,641; SOR = 0,204), из которых больные наркоманией (F11-F14, F16, F19 по МКБ-10) составили 47,3‰ (OR = 1,711; CI 95% = 1,064–2,751; SOR = 0,242) и больные алкоголизмом (F10 по МКБ-10) – 21,0‰ (OR = 1,860; CI 95% = 0,900–3,846; SOR = 0,371).

На втором рейтинговом месте у женщин с показателем YLD 73,5‰ (OR = 0,905; CI 95% = 0,651-1,257; SOR = 0,168) стоят болезни органов дыхания, составившие 25,1% от совокупного значения YLD женщин. Наиболее значимый уровень показателя YLD женщин в данном классе болезней показали: острые респираторные инфекции дыхательных путей (J00-J06 по МКБ-10) – 29,8‰ (OR = 0,675; CI 95% = 0,420–1,086; SOR = 0,242), бронхиты хронические и неуточненные, эмфизема (J40–J43 по МКБ-10) – 16,8‰ (OR = 1,186; CI 95% = 0,582–2,418; SOR = 0,363) и хронический ринит, фарингит, назофарингит (J31, J32 по МКБ-10) – 10,2‰ (OR = 1,346; CI 95% = 0,524–3,456; SOR = 0,481).

Третье рейтинговое место у женщин занимают некоторые инфекционные и паразитарные болезни, которые с показателем YLD 73,2‰ (OR = 1,007; CI 95% = 0,719–1,411; SOR = 0,172) заняли 24,9% в структуре YLD женщин. Наибольший вклад в YLD женщин данного класса болезней внесли ВИЧ-инфекция (B20-B24 по МКБ-10) – 45,2‰ (OR = 0,960; CI 95% = 0,632–1,458; SOR = 0,213) и туберкулез (A15-A19 по МКБ-10) – 19,9‰ (OR = 0,903; CI 95% = 0,489–1,666; SOR = 0,313).

На четвертом рейтинговом месте, с показателем YLD 27,1‰ (OR = 1,064; CI 95% = 0,615–1,841; SOR = 0,280) находятся болезни сис-

темы кровообращения, составившие 9,2% YLD женщин. Наибольший вклад в структуру YLD данного класса заболеваний внесли: гипертоническая болезнь (I10-I13 по МКБ-10) – 16,8‰ (OR = 1,509; CI 95% = 0,705–3,230; SOR = 0,388), ишемическая болезнь сердца (I20-I25 по МКБ-10) – 3,1‰ (OR = 0,688; CI 95% = 0,161–2,931; SOR = 0,739) и цереброваскулярные болезни (I60-I69 по МКБ-10) – 2,2‰ (OR = 0,814; CI 95% = 0,137–4,841; SOR = 0,909).

Замыкают рейтинговую пятерку у женщин болезни органов пищеварения, которые с уровнем YLD 14,2‰ (OR = 0,959; CI 95% = 0,461–1,997; SOR = 0,374) заняли 4,9% в структуре YLD женщин. Наибольший вклад в структуру YLD болезней органов пищеварения внесли гастриты и дуодениты (K29 по МКБ-10) – 5,8‰ (OR = 0,966; CI 95% = 0,308–3,036; SOR=0,584), а также болезни печени (K70-K76 по МКБ-10) – 3,2‰ (OR = 0,799; CI 95% = 0,183–3,486; SOR = 0,751).

Имеются и возрастные особенности распределения патологий у женщин, содержащихся в МЛС ПФО (*рис. 1, 2, 3*).

ВЫВОДЫ

Проведенный анализ позволил выявить ряд особенностей показателя потерянных лет жизни

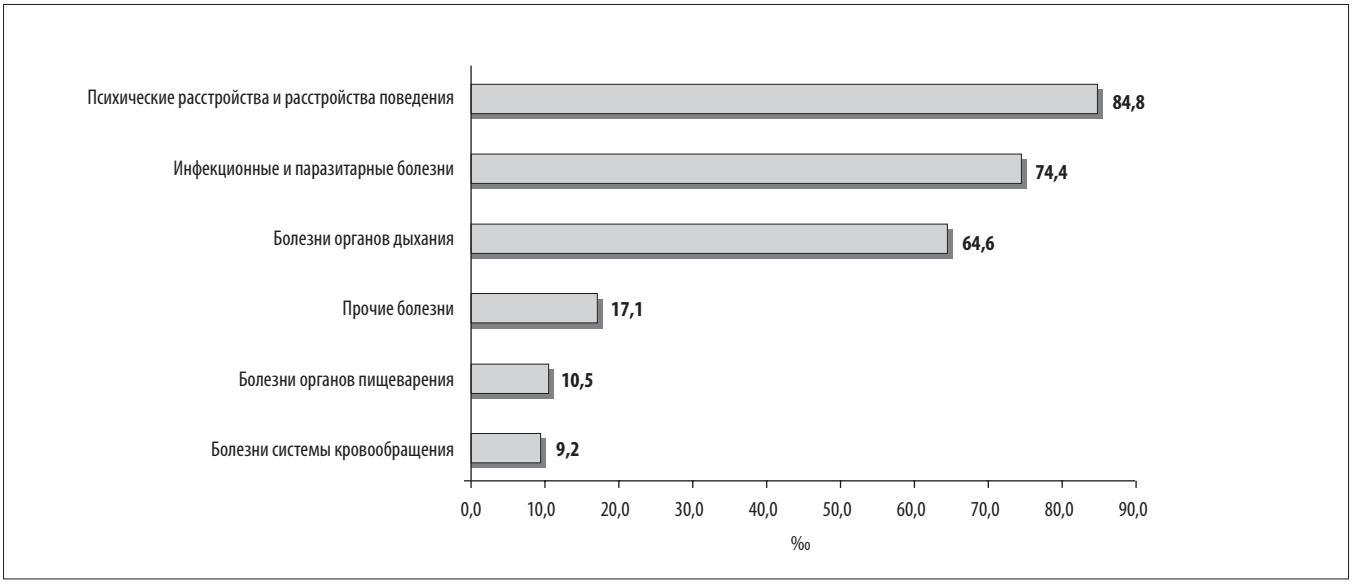

Рисунок 1. Группы заболеваний, вносящие наибольший вклад в показатель YLD женщин, содержащихся в местах лишения свободы Приволжского федерального округа возрастной группы 20–34 лет (‰)

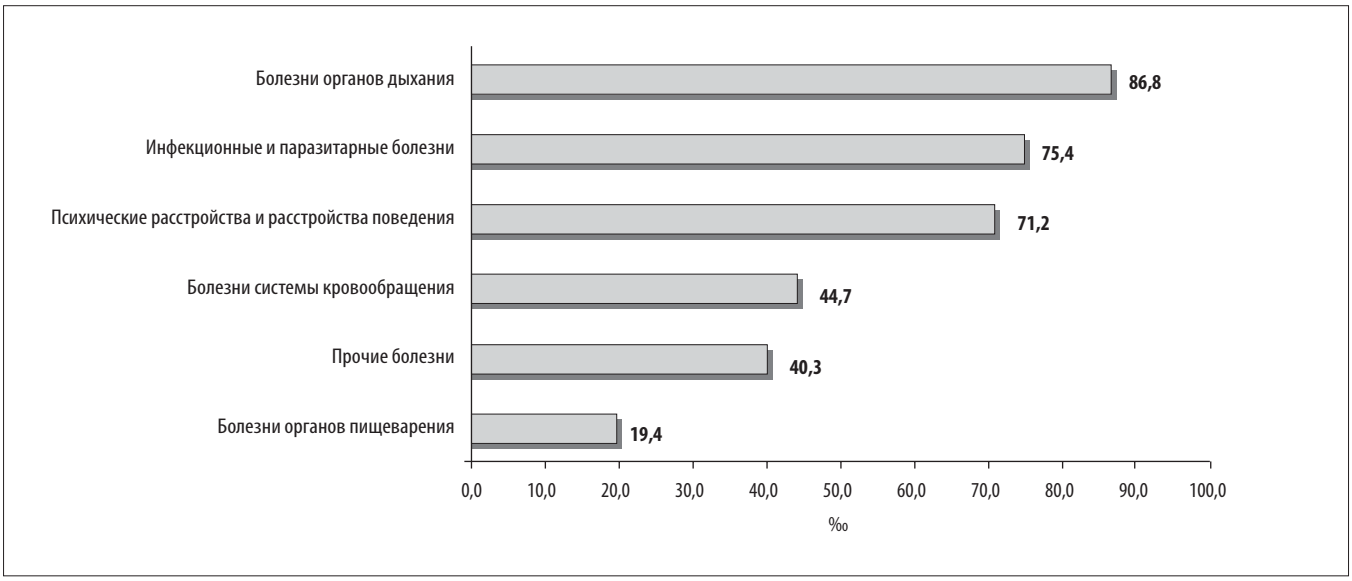

Рисунок 2. Группы заболеваний, вносящие наибольший вклад в показатель YLD женщин, содержащихся в местах лишения свободы Приволжского федерального округа возрастной группы 35–59 лет (‰)

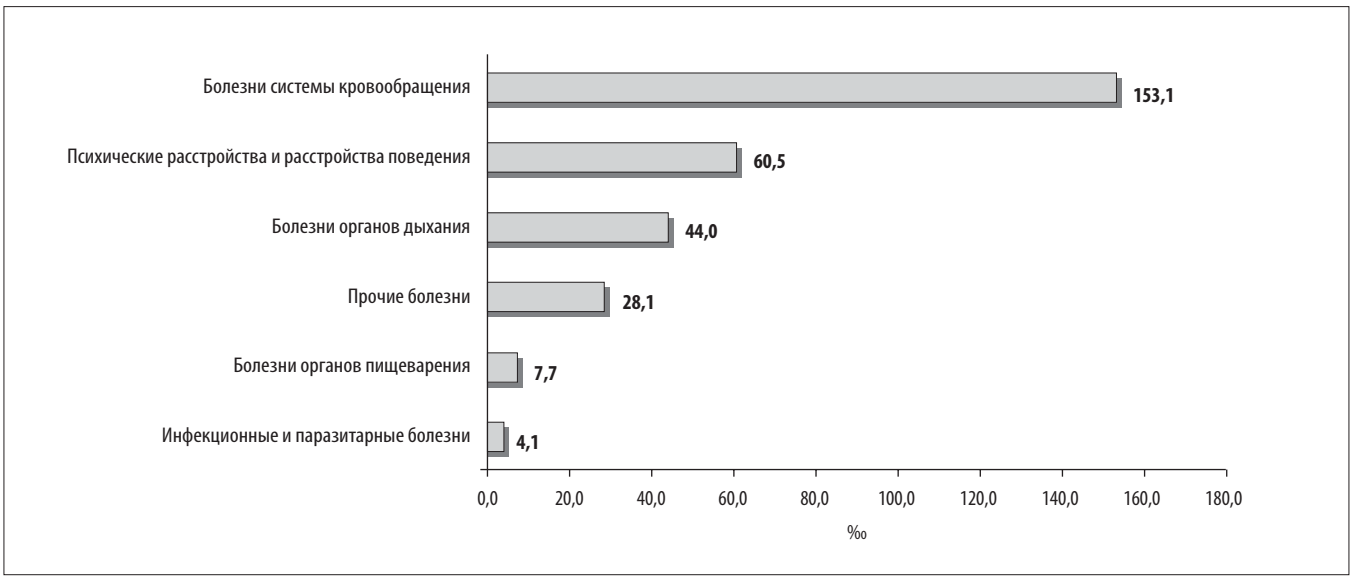

Рисунок 3. Группы заболеваний, вносящие наибольший вклад в показатель YLD женщин, содержащихся в местах лишения свободы Приволжского федерального округа возрастной группы 60 лет и старше (‰)

вследствие нарушений здоровья, не приведших к смертельному исходу у женщин.

Так, в 2015 г. показатель YLD женщин, содержащихся в местах лишения свободы Приволжского федерального округа, составил 73,8% всех потерь лет жизни от любых причин нарушения здоровья (DALY), а отношение шансов потери лет жизни вследствие нарушений здоровья, не приведших к смертельному исходу у женщин был выше, чем у мужчин (OR=1,152; CI 95% = 0,948–1,401; SOR = 0,100).

Показатель YLD женщин на 90,7% формируется пятью классами болезней, при этом вклад таких нозологий, как психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ (23,4%), ВИЧ-инфекция (15,4%), острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей (10,2%) и туберкулез (6,8%) составляет в совокупности 55,9% YLD женщин.

В ходе проведения исследования определены возрастные патологии у женщин, содержащихся в МЛС ПФО.

Полученные данные позволяют осуществить оценку состояния здоровья женщин, содержащихся в МЛС ПФО и, на ее основании, предложить организационно-функциональную модель по снижению медико-санитарных потерь.

ЛИТЕРАТУРА

1. The Global Burden of Disease: Generating Evidence, Guiding Policy. Seattle, WA: Institute for Health Metrics and Evaluation, 2013.
2. Homedes N. The disability-adjusted life year (DALY) definition, measurement and potential use. URL: http://pubhealth.spb.ru/COPC/DALY.htm (дата обращения 03.10.2016 г.)
3. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition. Murray C.J.L., Barber R.M., Foreman K.J. et al. Lancet. 2015; 386: 2145–2191. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61340-X
4. Новгородова А.В. Потерянные годы жизни – индикатор здоровья населения. Народонаселение. 2015; 2: 74–86.
5. Методика комплексных потерь здоровья в результате заболеваемости и смертности. В.Н. Ростовцев, Л.Н. Ломать, О.И. Рябкова и др. Минск, 2008; 28 с.
6. Табакаев М.В., Шаповалова Э.Б., Максимов С.А., Артамонова Г.В. Потеря здоровья населения города Кемерова от инфаркта миокарда за 2006-2012 гг. по индексу DALY. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2014; 1: 21–5.
7. Туленков А.М. Потерянные годы жизни (YLL) в результате преждевременной смертности женщин в местах лишения свободы Приволжского федерального округа за 2014 год. Проблемы женского здоровья. 2015; 4(10): 44–7.
8. WHO. Health statistics and information systems. URL:http://www.who.int/ healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en (дата обращения 03.10.2016 г.).
9. Туленков А.М., Дюжева Е.В., Романов К.А. Медико-демографическая ситуация в пенитенциарных учреждениях Приволжского федерального округа в период реформирования уголовно-исполнительной системы. Казанский медицинский журнал. 2016; 1(97): 124–30.

References

1. The Global Burden of Disease: Generating Evidence, Guiding Policy. Seattle, WA: Institute for Health Metrics and Evaluation, 2013.
2. Homedes N. The disability-adjusted life year (DALY) definition, measurement and potential use. URL: http://pub-health.spb.ru/COPC/DALY.htm (Accessed 03th October 2016)
3. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological transition. Murray C.J.L., Barber R.M., Foreman K.J. et al. Lancet. 2015; 386: 2145–91. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61340-X
4. Novgorodova A.V. Lost years of life – an indicator of population health. Narodonaselenie. 2015; 2: 74–86
5. Methodology of integrated health losses due to morbidity and mortality. V.N. Rostovcev, L.N. Lomat', O.I. Rjabkova et al. Minsk, 2008; 28 p.
6. Tabakaev M.V., Shapovalova Je.B., Maksimov S.A., Artamonova G.V. oss of health of the city Kemerovo from myocardial infarction for the 2006-2012 biennium. the index of DALY. Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyh zabolevanij. 2014; 1: 21–25.
7. Tulenkov A.M. The lost years of life (YLL) as a result of premature mortality of prisoners of the Volga federal district for 2014. Problems of women health. 2015; 4(10): 44–7.
8. WHO. Health statistics and information systems. URL:http://www.who.int/ healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en (Accessed 03th October 2016).
9. Tulenkov A.M., Djuzheva E.V., Romanov K.A. Medico-demographic situation in prisons of Volga federal district in the period of the penal system reforming. Kazanskij medicinskij zhurnal. 2016; 1(97): 124–30.

Статья поступила 03.10.2016. Принята к печати 11.11.2016.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО ПРИ РЕЗУС-КОНФЛИКТЕ

В.В.Ветров, Д.О.Иванов
ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

В обзоре литературы отражены вопросы этиопатогенеза гемолитической болезни плода и новорожденного. Показано, что гемолиз эритроцитов носит иммунный (внутриклеточный) и токсичный (внутрисосудистый) характер в результате накопления резус-антител, эндогенных токсичных субстанций в системе мать-плацента-плод в результате резус-иммунизации, заболеваний, осложнений у матери при нарастающей анемии у плода. Эффективной неспецифической профилактикой тяжелых форм гемолитической болезни новорожденного у таких беременных с резус-иммунизацией является применение плазмафереза.

Ключевые слова: беременность, гемолитическая болезнь, этиология, патогенез, плод, новорожденный, неспецифическая профилактика, плазмаферез.

The aethiopathogenesis of haemolytic desease fetus and newborn by rhesus-conflict

V.V.Vetrov, D.O.Ivanov
St-Petersburg State pediatric medical university, Saint-Petersburg

In review of literature the aethiopathogenesis of haemolytic disease fetus and newborn at rhesus-conflict are showed. Show, what hemolysis of red-cell may be immunologic (intracellular) and toxical (intravascular) characters by accumulation rhesus-antibodies, endogenous toxic substantions in system mother-placenta-fetus in results Rh immunization, illness, complications by pregnancy, increase anemic by fetus. Non-cpecific profilaktic for severe form hemolytic disease of fetus and infant the used plasmapheresis such pregnant women is effectively.

Key words: pregnancy, haemolytic disease, aethiology, pathogenesis, fetus, newborn, non-cpecific profilaktic, plasmapheresis.

Желтуха, общий отек у мертворожденных детей известны со времен Гиппократа, но причины болезни были неизведанными. В начале XX века, после открытия групп крови, появились гипотезы о «неправильном смешивания крови матери и плода», «иммунном конфликте по антигенам эритроцитов» [1, 2].

На сегодня у человека известны 29 групп крови и около 270 эритроцитарных антигенов. Однако на практике учитываются всего четыре группы крови, которые наследуются по трем аллельным генам А, В и 0. Установлено, что ген А доминирует над генами В и 0, а ген В доминирует над геном 0. Групповые антигены расположены на наружной поверхности мембраны эритроцитов и обнаруживаются у плода уже на 5–6 неделе беременности, и не только на эритроцитах, но и во всех тканях. Группы крови образуются при различных сочетаниях (отсутствии) двух групповых агглютиногенов на поверхности эритроцитов – А и В и двух соответствующих агглютининов в плазме крови – α (анти-А) и β (анти-В). Эти так называемые естественные, врожденные антитела выявляются у неиммунизированных людей к отсутствующим у них антигенам А и В (у людей с АВ группой крови их в плазме крови нет) [3].

Иммунные антитела α и β, как и антитела к резус-фактору, могут появляться в результате парентерального введения в организм женщины антигенов А и В или при беременности – при несовмести-

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ветров Владимир Васильевич, *д.м.н., зав. кабинетом эфферентной терапии Санкт-Петербургского государственного медицинского педиатрического университета*
Адрес: *194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2*

Иванов Дмитрий Олегович, *д.м.н., профессор, и.о. ректора Санкт-Петербургского государственного медицинского педиатрического университета*
Адрес: *194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2*

мости крови матери и плода по системе АВ0. Также доказано, что иммунные антитела α и β могут появляться у человека в результате применения вакцин, сывороток, в результате перенесенных инфекций [4].

Состояние иммунизации организма к антигенам А и В (наличие иммунных антител α и β) может явиться причиной гемолитических реакций при переливании крови, развития гемолитической болезни плода и/или новорожденного (ГБП/Н) при гетероспецифической беременности (плод имеет один из антигенов системы АВ0, отсутствующий у матери). При этом чаще ГБП/Н встречается при первой беременности, среднетяжелые формы болезни бывают сравнительно редко, всего же частота иммуноконфликта выявляется у 10–20% беременных, в 40 раз чаще при наличии у матери группы крови 0 (1), а у супруга – иной группы крови (чаще А(II)). В целом несовместимость крови матери и плода по системе АВ0 встречается с частотой 1 случай на 3000 родов, а преобладание легких форм ГБП/Н объясняют следующими причинами:

- большое количество анти-А и анти-В антител связывается с А и В антигенами, растворенными в плазме крови, тканях плаценты, в околоплодных водах;
- структура А и В антигенов фетальных (плодовых) эритроцитов позволяет связывать только небольшое количество антител, даже если их много;
- анти А и анти В антитела преимущественно представлены в виде IgG2 со слабыми иммуногенными свойствами [5, 6, 7].

После открытия в 1940 г. резус-фактора P. Levine (1941) высказал предположение о том, что заболевание у плода является следствием трех процессов:

- при попадании в организм резус-отрицательной женщины резус-положительной крови у женщины возникает естественная реакция иммунного ответа с образованием антител;
- антитела к резус-фактору проникают через плацентарный барьер в кровоток плода;
- в организме резус-положительного плода плода возникает реакция антиген–антитело с разрушением (гемолизом) эритроцитов, развитием анемии, желтухи и отека [8, 9, 10].

В последующем работами зарубежных и отечественных авторов была доказана несомненная роль резус-иммунизации в невынашивании беременности, мертворождениях, младенческой смертности в результате ГБП/Н [11, 12, 13,14].

На сегодня установлены следующие особенности антиген резус-фактора:

- присутствует в эритроцитах в среднем у 85% людей, не зависит от групповой принадлежности, возраста, пола;
- у плода антиген резус выявляется с 5–6 недели жизни, присутствует во всех органах и тканях человека, в том числе в плаценте и в околоплодных водах;
- обладает выраженными патогенными свойствами, вызывая состояние иммунизации при попадании в организм резус-отрицательного человека; степень иммунизации увеличивается при повторном, массивном по дозе приеме резус-положительной крови;
- различные антигены системы резус имеют разную частоту распространения: D – 85%, C – 70%, E – 30% [15, 16].

Гены системы резус могут находиться в гомозиготном состоянии (DD) и гетерозиготном (Dd). В гетерозиготном варианте ген D не проявляет признаков доминирования по отношению к гену d. Наследование резус-фактора, как и других групповых признаков, подчиняется законам Менделя. Резус-положительный мужчина в браке с резус-отрицательной женщиной может быть гомозиготным или гетерозиготным. В первом случае все дети будут резус-положительными, во втором – половина детей будут резус-положительными, вторая половина – отрицательными [17].

Установлено, что антигены системы резус являются липопротеинами, расположенными на внутренней поверхности плазменной мембраны эритроцитов, а АВ0 – гликопротеинами или гликолипидами, которые располагаются на наружной поверхности мембран [18, 19].

Присутствие в крови антигена системы резус зависит от этнической принадлежности: в европейской популяции отмечается в среднем у 15% населения, у испанских басков – у 20–30% и почти не встречается у африканцев [20, 21, 22].

Бурлаева Э.М. и Зеленцова В.Ф. (2002) изучали группы крови и резус-фактор у 13 574 человек, в том числе у 10 706 русских и у 2 868 бурят. Оказалось, что у русских чаще встречался антиген А, а у бурят – антиген В (соответственно на 12,3% и на 12,9%). Отсутствие резус-фактора было выявлено у русских в 13,9% случаев, а у бурят – всего в 0,75% случаев. Именно последним объясняется редкость ГБП/Н и посттрансфузионных осложнений у людей бурятской национальности [23].

На сегодня известны 5 генов, которые и формируют 28 групп системы резус. Наиболее иммуно-

генным в этой системе является RhD-фактор, за ним в порядке убывания иммуногенности следуют Rh-c, E, C, e-факторы [24, 25]. Гены, кодирующие RHD и RHCE, высокогомологичны (более 90%), составлены из 10 экзонов каждый, вместе охватывают 69 кб (килобаз) ДНК [26].

Есть группа людей (менее 1%) со сниженной экспрессией нормального D-антигена (слабый антиген, D weak) или экспрессией измененного D-антигена (частичный антиген, D partial). Часто такие пациенты (с Du фактором) получают противоречивые данные о своей резус-принадлежности, так как их эритроциты слабо или вообще не агглютинируются полными анти-RhD антителами. И.С.Липатов и соавт. (2003) проводили определение D-антигена и Du фактора у 31 308 беременных и в 86% случаях кровь была резус-положительной. В 35 случаях (0,1%) был выявлен Du-фактор. У 14 из этих 35 женщин были выявлен титр специфических Du-антител, ГБН была в семи случаях, у двух женщин – со смертельным исходом [27].

Развитие ГБП/Н может быть вызвано иммунологическим конфликтом и по другим антигенным эритроцитарным системам (Келл-Челлано, Даффи, Кидд, MNSs, Лютеран и др.), причем возможны сочетания в крови этих систем, что очень затрудняет диагностику. Отмечают, что в последние годы частота изоиммунизации по этим антигенам при ГБП/Н возрастает [28, 29].

Иммунизация женщин с резус-отрицательной кровью происходит чаще при беременности плодом с резус-положительной кровью в результате плодово-материнской трансфузии. К факторам риска для развития иммунизации, связанным с беременностью (потенциально сенсибилизирующие события), относятся искусственный, самопроизвольный аборты, внематочная беременность, доношенная до родоразрешения беременность, роды при АВ0-несовместимости (за счет «конкуренции антигенов»), инвазивные процедуры, пересадка органов и тканей, проявление ГБН у предыдущих детей. Возможна также, редкая нынче, ятрогенная изоиммунизация вследствие введения в организм резус-отрицательной женщины резус-положительной крови (гемотрансфузия) при трансплантациях [30, 31].

При физиологической беременности эритроциты плода в 1-м, 2-м и в 3-м триместрах беременности проникают в кровоток матери через плаценту соответственно у 3%, 15% и у 45% женщин. При этом объем фетальной крови в кровотоке матери возрастает с увеличением срока беременности и достигает около 30–40 мл в родах, особенно при оперативных вмешательствах (ручное отделение плаценты, кесарево сечение) [32, 33].

Особенности резус-иммунизации организма женщины:

- антитела образуются через 3–5 месяцев после попадания антигена резус;
- у 8% женщин изоиммунизация наступает при первой беременности;
- иммунный ответ женщины зависит от дозы антигена (иммунизирующая доза составляет около 0,1 мл крови плода), повторности и интервала воздействия антигена, толерантности организма женщины.

При этом наличие антител в крови женщины еще не означает, что разовьется ГБП/Н, и зависит это от многих причин, в частности, от вида антител, от наличия у плода резус-отрицательной крови, что бывает в 2–5% случев [34, 35, 36].

Первичным иммунным ответом матери на попадание в кровоток резус-антигена является выработка антител класса IgM («полные» АТ), которые агглютинируют эритроциты только в солевой среде, имеют крупную молекулярную массу, не проникают через плацентарный барьер и поэтому не имеют значения в развитии ГБП. При повторном попадании в сенсибилизированный организм женщины резус-антигена, в частности, при повторных беременностях резус-положительным плодом, происходит образование антител класса IgM и быстрая, массивная продукция IgA- и IgG-антител. Последние, имея низкую молекулярную массу, легко проникают через плаценту и являются причиной развития ГБП. Выделяют также блокирующие и агглютинирующие антитела к резус-антигену, часть антител образует иммунные комплексы с антигенами плаценты. Есть еще так называемые «скрытые» антитела (5%) [37, 38].

Антитела класса IgG системы резус состоят из 4 субклассов, значительно отличающихся по своей агрессивности к эритроцитам. Наиболее опасными являются IgG1 (опосредует преимущественно фагоцитоз D-положительных эритроцитов) и IgG3 (вызывает их цитолиз) [39]. Авторы нашли, что у 98,4% беременных выявляли анти-D-антитела, в 57,4% – только анти-D-антитела, в 41% – сенсибилизация была по нескольким антигенам системы резус (D, C, E), у одной женщины находили антитела C и E к антигенам системы резус, у 4 женщин наряду с антирезусными антителами определялись анти K-антитела системы Келл. Причем, в последних случаях ГБП развивалась рано, протекала тяжело и в трех случаях отечная форма выявлялась уже в первом триместре беременности. Среди жен-

щин с наличием анти-D-антител в 92% случаев антитела были обнаружены в высокой концентрации, в половине случаев (у 53%) находили только антитела IgG1, у одной женщины – IgG3, а в остальных 45% случаях были сочетания иммуноглобулинов обоих этих подклассов [39].

К основным звеньям патогенеза ГБПН относятся:

- реакция антиген-антитело приводит к гемолизу эритроцитов (начинается в 18–22 недели), появлению основного симптома – нарастающей анемии с последующими гипоксией, метаболическими нарушениями, повреждением сосудистой стенки, перемещением альбумина и воды в интерстициальную ткань, в серозные полости с формированием общего отека; в результате стимулируется синтез эритропоэтина и, когда образование в костном мозге эритроцитов не может компенсировать их разрушение, возникает экстрамедуллярное кроветворение в печени, селезенке, надпочечниках, почках, плаценте и слизистой оболочке кишечника плода с выходом в кровоток плода незрелых форм эритроцитов;
- разрушение эритроцитов сопровождается накоплением высокотоксичного непрямого билирубина (в норме связывается с глюкуроновой кислотой и переходит в прямую, водорастворимую форму, выводится с кишечником) с появлением желтухи;
- накопление в ткани печени железа, билирубина способствует развитию прогрессирующего фиброза с обструкцией портальной и пуповинной вен, портальной гипертензией, нарушением оттока желчи, прогрессирующим нарушением функций печени, в т.ч. белоксинтезирующей;
- вследствие гипоксии, ацидоза сердечно-сосудистая система плода претерпевает компенсаторно-приспособительные изменения (гипертрофия миокарда, повышение давления в портальной, пупочных венах, увеличение сердечного выброса, минутного объема) с формированием гипердинамического типа кровообращения для обеспечения кровотока в жизненно-важных органах;
- застой в большом круге кровообращения, повышение центрального венозного давления, нарушения оттока лимфы сопровождается накоплением жидкости в тканях, серозных полостях с развитием генерализованного отека, при котором плод обычно погибает [40, 41].

Все авторы отмечают более тяжелый характер ГБП/Н при нарастании у беременных титра и (или) при неравномерном, «скачущем» титре резус-антител. Также подчеркивается, что фоновая соматическая патология (анемия, болезни печени, почек и пр.) и осложнения при беременности у матери (ранний токсикоз, инфекции, гепатоз и пр.) способствует развитию эндотоксикоза, преэклампсии [42, 43].

Известно, что физиологическое разрушение 90% эритроцитов у человека вследствие их естественного старения происходит путем внутриклеточного (иммунного) гемолиза. Этот сравнительно медленный процесс сопровождается сначала адгезией на эритроцитарной мембране IgG (по сути, образуется ЦИК), а затем фагоцитозом «маркированных» эритроцитов в печени и селезенке. То есть, токсичное содержимое клеток (эритроцитов) в кровоток не попадает, и эндотоксикоз в результате гибели не развивается. Остальные 10% эритроцитов разрушаются внутри сосудистого русла, при этом на мембране эритроцита сорбируются антитела класса IgM в процессе активации системы комплемента. Фрагменты и содержимое разрушенных клеток инактивируются, утилизируются за счет постоянной работы систем естественной детоксикации (СЕД; иммунная система, печень, почки и др.). При токсических воздействиях, нарушении систем естественной детоксикации процесс с разрушением мембран эритроцитов и выход токсичного содержимого в кровоток усиливается, сопровождается анизоцитозом, гемоглобинемией, гемоглобинурией, гемосидеринурией, а также поступлением в кровоток эритроцитарного тромбопластина и большого количества мощного активатора агрегации тромбоцитов, что может способствовать нарушению свертывания крови вплоть до развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) [44].

При резус-иммунизации гемолиз эритроцитов плода, как и в норме, носит внутриклеточный и внутрисосудистый характер [45]. Подтверждением роли внутрисосудистого (токсического) гемолиза в патогенезе ГБП/Н является существенное возрастание в плазме новорожденного не только фракций билирубина, но и уровня внеэритроцитарного гемоглобина на фоне анемии, гипопротеинемии, сниженной осмотической стойкости мембран эритроцитов при повышении показателя лейкоцитарного индекса интоксикации [46]. При этом разрушение клеток крови у плода при нарастающем у

матери титре резус-антител начинается задолго до рождения – при исследовании пуповинной крови, полученной при кордоцентезе, у внутриутробного плода отмечаются признаки анемии, гипопротеинемии и гипербилирубинемии [47, 48, 49].

При тяжелой форме гемолитической болезни у больного развивается критическое состояние, для которого характерно наличие взаимоотягощающих и взаимообусловленных так называемых «общепатологических синдромов» в виде синдрома эндогенной интоксикации, ДВС, системного воспалительного ответа (СВО), системной полиорганной недостаточности (СПОН) с манифестацией поражения функции жизненно важных органов (печень и др.) [50].

Эти проявления имеют место и при ГБП/Н. В частности, подтверждением наличия воспалительной реакции в организме плода служат данные Н.А.Трескиной и соавт. (2016), согласно которым, среди 138 пар мать-новорожденный при перинатальной патологии явления фетального микрохимеризма по генам системы человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) встречались достоверно чаще именно при ГБП/Н [51].

Таким образом, существенную и явно недооцененную роль в патогенезе ГБП/Н играет синдром эндогенной интоксикации в системе мать-плацента-плод, начало и развитие которого обусловливают три основных фактора:

- прогрессирующая гемическая гипоксия у плода в результате внутриклеточного (иммунного) и внутрисосудистого гемолиза с накоплением высокотоксичных недоокисленных продуктов обмена;
- «физиологический эндотоксикоз» у беременной в результате гиперметаболизма, «диабетизации организма», иммунодефицита, нарушений функции кишечника, печени, почек и др.;
- нарушение систем естественной детоксикации у матери при исходных соматических заболеваниях и осложнениях при беременности [52–60].

Сочетание резус-иммунизации и соматической патологии, осложнений при беременности у матери существенно ухудшает прогноз для плода, и поэтому для профилактики тяжелых форм ГБП/Н беременным необходима плановая детоксикационная терапия в виде плазмафереза, позволяющая не только удалять из системы мать-плацента-плод антитела, иммунные комплексы системы резус, но и эндогенные токсичные субстанции с протезированием функций СЕД [61, 62, 63].

ЛИТЕРАТУРА

1. Персианинов Л.С. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. М.: Медицина, 1981: 208.
2. Bowman J.M., Friesen R.F. Multiple intraperitoneal transfusions of the fetus for erythroblastosis fetalis. N. Engl. J. Med. 1964; 271: 703–07.
3. Жибурт Е.Б. Трансфузиология. СПб.: Питер, 2002: 736.
4. Avent N.D. Fetal genotyping. In: Hadley A., Soothill P., eds. Alloimmune disorders in pregnancy. Anaemia, thrombocytopenia, and neutropenia in the fetus and newborn. Vol. 1. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2002: 121–39.
5. Петренко Ю.В., Иванов Д.О., Чередникова Е.С., Мызникова И.В. Анализ течения гемолитической болезни новорожденных с конфликтом по АВО-системе. Вестник Росс. военно-медицинской академии. 2012; 4: 67–70.
6. De la Camara C., Arrieta R., Gonzales A. et al. High-dose intravenous immunoglobulin as the sole prenatal treatment for severe Rh immunization. N. Engl. J. Med. 1988; 318: 519–20.
7. Moise K.J. Non-anti-D antibodies in red-cell alloimmunization. Europ. J. Obst. Gynec. Reprod. Biology. 2000; 92 (1): 75–81.
8. Минеева Н.В. Группы крови человека. Основы иммуногематологии. СПб, 2004; 188.
9. Leonard M.F. Hemolytic disease of newborn. J. Pediatr. 1945; 27: 249–63.
10. Nicolaides K.H., Rodeck C.H. Maternal serum anti-D antibody concentration and assessment of rhesus isoimmunisation. Brit. Med. J. 1992; 304: 1155–6.
11. Волкова Л.С. Иммунобиологические взаимосвязи организма матери и плода. Теоретические и практические аспекты иммунологии беременности. М., 1973: 28–43.
12. Сидельникова В.М. Профилактика резус-сенсибилизации. Тезисы 5 Росс. форума «Мать и дитя». М., 2003; 201–02.
13. Clayton E.M., Feldhaus W.D., Whitacre F.E. Fetal erythrocytes in the maternal circulation of pregnant women. Obstet. Gynecol. 1964; 23: 915–9.
14. Liley A.W. Intrauterine transfusion of fetus in hemolytic disease. Brit. Med. J. 1963; 2: 1107–09.
15. Гайдукова С.Н., Выдыборец С.В., Пясецка Н.М. Иммуногематология гемолитической болезни новорожденных. Киев, 2003.
16. Berlin G., Selbing A., Ryden G. Rhesus hemolytic disease treated with high-dose intravenous immunoglobulin. Lancet. 1985; 8438 (1): 1153.
17. Авруцкая В.В, Гимбут В.С., Хлопонина А.В., Орлов А.В. Современные принципы ведения резус-конфликтной беременности. Проблемы женского здоровья. 2015; 10(4): 40–4.
18. Володин Н.Н. (ред.). Неонатология: национальное руководство. М., 2007: 848.
19. Chavez G.F., Mulinare J., Edmonds L.D. Epidemiology of Rh hemolytic disease of the newborn in the United States. JAMA. 1991; 265(24): 3270–4.

20. Павлова Н.Г., Зайнулина М.С., Шелаева Е.В. и др. Ведение беременности при изоиммунизации. Учебно-методическое пособие (под ред. Э.К.Айламазяна). СПб., 2011: 40.
21. Bennett P.R., Le Van Kim C., Colin Y. et al. Prenatal derermination of fetal RhD type by DNA amplication. N. Engl. J. Med. 1993 (329): 607–10.
22. Cartron J.P. Blood group genetics and phy siology. Vox Sanguinis. 2010; 99: 1–4.
23. Бурлаева Э.М., Зеленцова В.Ф. Распределение групп крови и резус-фактора у населения республики Бурятия. Мат. науч. практ. конф. «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии». СПб, 2002: 223–4.
24. Донсков С.И., Морозов В.А. Группы крови человека. Руководство по иммуносерологии. М., 2011: 1016
25. Bowman J.M. RhD Hemolytic disease of the newborn. N. Engl. J. Med. 2003; 339: 1775–7.
26. Файзуллин Л.З., Карнаухов В.Н., Тетруашвили Н.К. и др. Пренатальное определение резус-принадлежности плода по периферической крови матери с использованием метода полимеразной цепной реакции. Тезисы 5 Росс. форума «Мать и дитя». М., 2003: 245.
27. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Кикина Ю.А. и др. Профилактика изосерологической несовместимости и тактика ведения беременных с Du-фактором. Тезисы 5 Росс. Форума «Мать и дитя». М., 2003: 129.
28. Артюшевская М.В., Шишко Г.А., Сержан Т.А. и др. Использование гелевых технологий в оптимизации диагностики гемолитической болезни новорожденных. Тезисы 6 Междисципл. конф. по акуш. гинек., перинатол., неонат. «Здоровая женщина – здоровый новорожденный». Бюлл. ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова октябрь 2011. Прил. 4: 10–11.
29. Chiu R.W., Murphy M.F., Fidler C., et al. Determination of RhD zygosity: comparison of a double amplification refractory mutation system approach and a multiplex real-time quantitative PCR approach. Clin. Chem. 2001; 47: 667–72.
30. Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. М.: «Триада Х», 2004: 192.
31. Klumper F.J., van Kamp I.L., Vandenbussche F.P. et al. Benefits and risks of fetal red-cell transfusion after 32 weeks gestation. Eur. J. Obstet. Gynaecol. Reprod. Biol. 2000; 92: 91–6.
32. Giannina G., Moise K.J., Dorman K. A simple method to estimate the volume for fetal intravascular transfusion. Fetal. Diagn. Ther. 1998; 13: 94–7.
33. Schumacher B., Moise K.J. Fetal transfusion for red blood cell alloimmunization in pregnancy. Obstet. Gynecol. 1996; 88: 137–50.
34. Марчак А.А. Гравитационный плазмаферез в комплексной терапии резус-сенсибилизированных беременных. Вестник акушера-гинеколога. 1998; 2: 5–7.
35. Ovali F., Samanci N., Dagoglu T. Management of late anemia in Rhesus hemolytic disease: use of recombinant human erythropoietin (a pilot study). Pediatr. Res. 1996; 39: 831–4.
36. Pollack W., Ascari W.Q., Kochesky R.J. et al. Studies on Rh prophylaxis. Relationship between doses of anti-Rh and size of antigenic stimulus. Transfusion. 1971; 11: 333–9.
37. Nordvat M., Dziegiei M., Hegaard H. Fed blood cell antibodies in pregnancy and theor clinical consequences: synergistic effects of multiple specificities. Transfusion. 2010; 50(10): 2070–5.
38. Robertson E.G., Brown A., Ellis W. In indian pediatrics intrauterine transfusion of severe rhesus isoimmunization. Brit. J. Obstet. Gynecol. 1976. 83: 694–8.
39. Айламазян Э.К., Павлова Н.Г. Изоиммунизация при беременности. СПб., 2012: 164.
40. Мордухович А.С. Беременность и роды при изоиммунизации. Ташкент: Медицина, 1972. 145 с.
41. Margulies M., Voto L.S., Mathet E., Margulies M. High-dose intravenous IgG for the treatment of severe rhesus alloimmunization. Vox. Sang. 1991; 61: 181–9.
42. Васильев В.Е., Ветров В.В., Петренко Ю.В. и др. Аферезные технологии в терапии беременных с резус-иммунизацией. Детская медицина Северо-Запада. 2012; 3(2): 43–6.
43. Воинов В.А. Эфферентная терапия в акушерстве и неонатологии. СПб., 2013. 84.
44. Долгов В.В., Луговская С.А., Морозова В.Т., Почтарь М.Е. Лабораторная диагностика анемий: Пособие для врачей. Тверь, 2001: 84.
45. Шабалов Н.П. Неонатология: в 2-х томах. 2006. 607.
46. Вьюгов М.А., Ветров В.В., Иванов Д.О., Воинов В.А. Уровни резус-антител и лейкоцитарного индекса интоксикации при проведении мембранного плазмафереза у беременных с резус-иммунизацией / Мат. 11 Научно-практ. Конф. «Лечебный гемаферез и экстракорпоральная гемокоррекция: проблемы и перспективы». М., 2015: 10.
47. Бутина Е.В., Васкина Е.А., Зайцева Г.А., Созинова В.Л. Клинический случай диагностики и лечения гемолитической болезни плода и новорожденного, обусловленный высоким титром антител. Трансфузиология. 2016; 17(2): 66–71.
48. Коноплянников А.Г. Новые технологии в диагностике, лечении и профилактике гемолитической болезни плода и новорожденного: Автореферат дисс. доктора мед. наук. М., 2009.
49. Weiner C.P., Williamson R.A., Wenstrom K.D. et al. Management of fetal hemolytic disease by cordocentesis. Outcome of treatment. Am. J. Obstet. Gynecol. 1991; 165: 1302–07.
50. Баркаган З.С. Гемореологические заболевания и синдромы. М., 1988. 518.
51. Трескина Н.А., Полякова А.П., Волкова О.Я. и др. Микрохимеризм у детей с перинатальной патологией. Педиатр. 2016; 7(3): 98–101.
52. Бакшт Г.А. Беременность и обмен веществ. Л., 1929. 196.
53. Ветров В.В., Иванов Д.О., Сидоркевич С.В., Воинов В.А. Эфферентные и кровесберегающие технологии в перинатологии. Руководство для врачей.СПб., 2014: 365.

54. Выдыборец С.В. Синдром эндогенной метаболической интоксикации у больных железодефицитной анемией. Мат. науч. практ. конф. «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии». СПб, 2002: 170.
55. Касько Л. П., Шорох И. Г и др. Клинический опыт ведения беременных с резус-иммунизацией при высоком риске развития гемолитической болезни плода. Здравоохранение. 2009, (4): 56–61.
56. Межирова Н.М., Литвинова Т.Ю., Брыкалина А.И., Донцова Е.М. Ср. молекулы как критерий оценки эндогенной интоксикации при критических состояниях у новорожденных в раннем неонатальном периоде. Вопросы охраны материнства и детства. 1991. 5: 68.
57. Dzurik R., Spustova V. Metabolic actions of middle molecules. Artificial organs, Paris, 1981; 4: 59–62.
58. Herschel M., Karrison T., Wen M. et al. Evaluation of the direct antiglobulin (Coombs) test for identifying newborns at risk for hemolysis as determinate by end-tidal carbon monoxide concentration (ETCOc), and comparison of the Coombs, test with ETCOc for detecting significant jaundice. J. Perinatol. 2002; 22(5): 341–7.
59. Voto L.S., Mathet E.R., Zapaterio J.L. et al. High-dose gammaimmuglobulin (IVIG) followed by intrautenine transfusions (IUTs): a new alternative for the treatment of severe fetal hemolytic disease. J. Perinat. Med. 1997; 25: 85–8.
60. Whitecar P.W., Moise K. J. Jr. Sonographic methods to detect fetal anemia in red blood cell alloimmunization. Obstet. Gynecol. Surg. 2000. 55(4): 240–50.
61. Ветров В.В., Иванов Д.О., Чермных С.В. и др. Заболеваемость гемолитической болезнью новорожденных при резус-конфликте и ее профилактика (обзор литературы). Проблемы женского здоровья. 2016; 3 (11): 52–63.
62. Sussman L.N., Barias M., Colli W. Intensive plasmapheresis during pregnancy and spurious amniotic fluid bilirubin. Am. J. Obstet. Gynecol. 1979; 135 (1): 156–7.
63. Thomson B.J., Watson M.L., Liston W.A., Lambie A.T. Plasmapheresis in a pregnancy complicated by acute systemic lupus erythematosus. Case report. Br. J. Obstet. Gynaecol. 1985; 92: 532–4.

Reference

1. Persianinov L.S. Hemolytic disease of fetus and newborn. M.: Medicine, 1981: 208.
2. Bowman J.M., Friesen R.F. Multiple intraperitoneal transfusions of the fetus for erythroblastosis fetalis. N. Engl. J. Med. 1964; 271: 703–07.
3. Zhiburt E.B. Transfusiology. SPb.: Piter, 2002. 736.
4. Avent N.D. Fetal genotyping. In: Hadley A., Soothill P., eds. Alloimmune disorders in pregnancy. Anaemia, thrombocytopenia, and neutropenia in the fetus and newborn. Vol. 1. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2002: 121–39.
5. Petrenko Y.V., Ivanov D.O., Cherednikova E.S., Myznikova I.V. Analysis of hemolytic disease newborn with conflict on ABO-system. Bulletin of Russian military medical academy. 2012; 4: 67–70.
6. De la Camara C., Arrieta R., Gonzales A. et al. High-dose intravenous immunoglobulin as the sole prenatal treatment for severe Rh immunization. N. Engl. J. Med. 1988; 318: 519–20.
7. Moise K.J. Non-anti-D antibodies in red-cell alloimmunization. Europ. J. Obst. Gynec. Reprod. Biology. 2000; 92 (1): 75–81.
8. Mineeva N.V. Groups blood of human. Fundamentals of immunogematology. SPb., 2004; 188.
9. Leonard M.F. Hemolytic disease of newborn. J. Pediatr. 1945; 27: 249–63.
10. Nicolaides K.H., Rodeck C.H. Maternal serum anti-D antibody concentration and assessment of rhesus isoimmunisation. Brit. Med. J. 1992; 304: 1155–6.
11. Volkova L.S. Immunobiological relationships of the body of the mother and fetus. Theoretical and practical aspects of immunology of pregnancy. M., 1973: 28–43.
12. Sidelnikova V.M. Profilactis of rhesus-sensibilization. Abstracts of 5 Russian forum «Mother and child». M., 2003; 201–02.
13. Clayton E.M., Feldhaus W.D., Whitacre F.E. Fetal erythrocytes in the maternal circulation of pregnant women. Obstet. Gynecol. 1964; 23: 915–19.
14. Liley A.W. Intrauterine transfusion of fetus in hemolytic disease. Brit. Med. J. 1963; 2: 1107–09.
15. Gaydukova S.N., Vydyborets S.V., Pyasetska N.M. Immunogematology of hemolityc disease of newborns. Kiev, 2003.
16. Berlin G., Selbing A., Ryden G. Rhesus hemolytic disease treated with high-dose intravenous immunoglobulin. Lancet. 1985; 8438(1): 1153.
17. Avrutskaya V.V., Gimbut V.S., Hloponina A.V., Orlov A.V. Modern principles management of rhesus-conflict pregnancy. Problems of women health. 2015; 10 (4): 40–4.
18. Volodin N.N. Neonatology: national guide. M., 2007: 848.
19. Chavez G.F., Mulinare J., Edmonds L.D. Epidemiology of Rh hemolytic disease of the newborn in the United States. JAMA. 1991; 265(24): 3270–4.
20. Pavlova N.G., Zaynulina M.S., Shelaeva E.V. at. Al. Management pregnancy at isoimmization. Textbook (ed. by E.K. Ailamazyan.). SPb., 2011; 40.
21. Bennett P.R., Le Van Kim C., Colin Y. et al. Prenatal dererminatinon of fetal RhD type by DNA amplication. N. Engl. J. Med. 1993 (329): 607–10.
22. Cartron J.P. Blood group genetics and phy siology. Vox Sanguinis. 2010; 99: 1–4.
23. Burlaeva E.M., Zelentsova V.F. The distribution of blood groups and RH factor in population of the Republic of Buryatia. Mat. scientific. pract. conf. «Actual issues of hematology and transfusiology». SPb., 2002: 223–4.
24. Donskov S.I., Morozov V.A. Groups blood of human. Guide on immunoserology. 2011: 1016

25. Bowman J.M. RhD. Hemolytic disease of the newborn. N. Engl. J. Med. 2003; 339: 1775–7.
26. Fayzullin L.Z., Karnauhov V.N., Tetruashvily N.K. at. al. Prenatal determination RH supplies of ferus for peripheral maternal blood using the method of polymerase chain reaction. Abstracts 5 russian forum «Mother and child». M., 2003: 245.
27. Lipatov I.S., Tezikov Y.V., Kikina Y.A. et. Al. Prevention isoserological incompatibility and treatment of pregnant women with Du-factor. Abstract 5 Ross. Forum «Mother and child». M., 2003: 129.
28. Artyushevskaya M.V., Shishko G.A., Serzhan T.A. et. al. The use of gel technologies in optimization of the diagnosis of hemolytic disease of the newborn. Abstracts 6 Conf. on obstetrics, gynecology, perinatology, neonatology «Healthy woman – healthy newborn». Bulletin FCHBE name V.A. Almazov. October 2011. (4): 10–11.
29. Chiu R.W., Murphy M.F., Fidler C., et al. Determination of RhD zygosity: comparison of a double amplification refractory mutation system approach and a multiplex real-time quantitative PCR approach. Clin. Chem. 2001; 47: 667–72.
30. Sidelnikova V.M., Antonov A.G. Hemolytical disease fetus and newborns. M.: «Triada X», 2004. 192.
31. Klumper F.J., van Kamp I.L., Vandenbussche F.P. et al. Benefits and risks of fetal red-cell transfusion after 32 weeks gestation. Eur. J. Obstet. Gynaecol. Reprod. Biol. 2000; 92: 91–6.
32. Giannina G., Moise K.J., Dorman K. A simple method to estimate the volume for fetal intravascular transfusion. Fetal. Diagn. Ther. 1998; 13: 94–7.
33. Schumacher B., Moise K.J. Fetal transfusion for red blood cell alloimmunization in pregnancy. Obstet. Gynecol. 1996; 88: 137–50.
34. Marchak A.A. Gravitational plasmapheresis in complex therapy of RH-sensitized pregnant women. Herald of the obstetrician-gynecologist. 1998; 2: 5–7.
35. Ovali F., Samanci N., Dagoglu T. Management of late anemia in Rhesus hemolytic disease: use of recombinant human erythropoietin (a pilot study). Pediatr. Res. 1996; 39: 831–4.
36. Pollack W., Ascari W.Q., Kochesky R.J. et al. Studies on Rh prophylaxis. Relationship between doses of anti-Rh and size of antigenic stimulus. Transfusion. 1971; 11: 333–9.
37. Nordvat M., Dziegiei M., Hegaard H. Fed blood cell antibodies in pregnancy and theor clinical consequences: synergistic effects of multiple specificities. Transfusion. 2010; 50(10): 2070–5.
38. Robertson E.G., Brown A., Ellis W. In indian pediatrics intrauterine transfusion of severe rhesus isoimmunization. Brit. J. Obstet. Gynecol. 1976. 83: 694–8.
39. Ailamazyan E.K., Pavlova N.G. Isoimmunization in pregnancy. SPb., 2012: 164.
40. Morduchovich A.S. Pregnancy and birth in isoimmunization. Tashkent: Medicine, 1972. 145.
41. Margulies M., Voto L.S., Mathet E., Margulies M. High-dose intravenous IgG for the treatment of severe rhesus alloimmunization. Vox. Sang. 1991; 61: 181–9.
42. Vasilyev V.E., Vetrov V.V., Petrenko Y.V. et. Al. Afheresis technologies in therapy pregnant with rhesus-immunization. Child medicine North-West. 2012; 3 (2): 43–6.
43. Voinov V.A. Efferent therapy in obstetrics and neonatology. SPb., 2013: 84.
44. Dolgov V.V., Lugovskaya S.A., Morozova V.T., Pochtar M.E. Laboratory diagnosis of anemia: a handbook for doctors. Tver, 2001: 84.
45. Shabalov N.P. Neonatology: in 2 volumes. M. 2006. 607.
46. Vyugov M.A., Vetrov V.V., Ivanov D.O., Voinov V.A. Levels of RH antibodies and leukocyte index of intoxication during membrane plasmapheresis in pregnant women with RH-immunization. Mat. 11 Scentific conf. «Medical gemaferez and extracorporeal hemocorrection: problems and prospects» M., 2015: 10.
47. Butina E.V., Vaskina E.A., Zaytseva G.A., Sozinova V.L. Clinical case of diagnosis and treatment of hemolytic disease of the fetus and newborn caused by a high titer of antibodies. Transfusiology. 2016; 17(2): 66–71.
48. Konoplyannikov A.G. New technologies in the diagnosis, treatment and prevention of hemolytic disease of the fetus and newborn: Diss. dr. med. Sciences. M., 2009.
49. Weiner C.P., Williamson R.A., Wenstrom K.D. et al. Management of fetal hemolytic disease by cordocentesis. Outcome of treatment. Am. J. Obstet. Gynecol. 1991; 165: 1302–07.
50. Barkagan Z.S. Hemorheological diseases and syndromes. M., 1988: 518.
51. Treskina N.A., Polyakova A.P., Volkova O.Y. et. Al. Microchimerism in children with perinatal pathology. Pediatr. 2016; 7(3): 98–101.
52. Bakhst G.A. Pregnancy and metabolism. L., 1929. 196.
53. Vetrov V.V., Ivanov D.O., Sidorkevich S.V., Voinov V.A. Efferent and blood conservation technologies in perinatology. Guide for doctors. SPb., 2014. 365.
54. Vydyborets S.V. Syndrome of endogenous metabolic intoxication in patients with iron deficiency anemia. / Mat. scientific. pract. conf. «Actual issues of hematology and transfusiology». SPb, 2002: 170.
55. Kasko L.P., Shoroh I.G. et.al. The clinical experience of management pregnant with rhesus-immunization at high risk of developing hemolytic disease of the fetus. Healthcare. 2009; 4: 56–61.
56. Mezhirova N.M., Litvinova T.Y., Brykalina A.I., Dontsova E.M. Molecules as a criterion of evaluation of endogenous intoxication in case of critical conditions in newborns in the early neonatal period. The protection of motherhood and childhood. 1991. 5: 68.

57. Dzurik R., Spustova V. Metabolic actions of middle molecules Artificial organs, Paris, 1981; 4: 59–62.
58. Herschel M., Karrison T., Wen M. et al. Evaluation of the direct antiglobulin (Coombs) test for identifying newborns at risk for hemolysis as determinate by end-tidal carbon monoxide concentration (ETCOc), and comparison of the Coombs, test with ETCOc for detecting significant jaundice. J. Perinatol. 2002; 22(5): 341–47.
59. Voto L.S., Mathet E.R., Zapaterio J.L. et al. High-dose gammaimmuglobulin (IVIG) followed by intrautenine transfusions (IUTs): a new alternative for the treatment of severe fetal hemolytic disease. J. Perinat. Med. 1997; 25: 85–8.
60. Whitecar P.W., Moise K. J. Jr. Sonographic methods to detect fetal anemia in red blood cell alloimmunization. Obstet. Gynecol. Surg. 2000. 55(4): 240–50.
61. Vetrov V.V., Ivanov D.O., Chermnyh S.V. et.al. The incidence of hemolytic disease of the newborn with RH-conflict and its prevention (review of literature). Problems of women health. 2016; 3 (11): 52–63.
62. Sussman L.N., Barias M., Colli W. Intensive plasmapheresis during pregnancy and spurious amniotic fluid bilirubin. Am. J. Obstet. Gynecol. 1979; 135 (1): 156–7.
63. Thomson B.J., Watson M.L., Liston W.A., Lambie A.T. Plasmapheresis in a pregnancy complicated by acute systemic lupus erythematosus. Case report. Br. J. Obstet. Gynaecol. 1985; 92: 532–4.

Статья поступила 30.09.2016 . Принята к печати 26.12.2016.

Подписка на журнал «Проблемы женского здоровья»

На журнал Вы можете подписаться в любом почтовом отделении России по каталогу «Роспечать» Индекс издания 33166.

Подписку через редакцию можно оформить с любого номера.

Стоимость подписки на годовой комплект:
для физ. лиц – 1000 рублей.
для юр. лиц – 1 400 рублей.
На полугодовой комплект:
для физ. лиц – 500 рублей.
для юр. лиц – 700 рублей.

Чтобы оформить подписку, необходимо:
– заполнить прилагаемую квитанцию;
– при заполнении указать адрес доставки с индексом и телефон;
– перечислить деньги на указанный р/счет;
– отправить копию квитанции об оплате по адресу: 127473 Москва, а/я 82, или по электронной почте: stv-medicoms@yandex.ru

Для выставления счета юридическим лицам необходимо прислать заявку по e-maiL: stv-medicoms@yandex.ru.
В заявке необходимо указать реквизиты организации, период подписки, контактный телефон, e-mail, ответственное лицо.

Извещение

Форма № ПД-4

СБЕРБАНК РОССИИ
Основан в 1841 году

ООО «Медиком»
(наименование получателя платежа)

7 7 0 1 8 7 6 6 8 8 (ИНН получателя платежа)
4 0 7 0 2 8 1 0 9 0 0 0 0 0 0 7 3 1 1 1 (номер счета получателя платежа)

в ВТБ 24 (ПАО) (наименование банка получателя платежа) БИК 0 4 4 5 2 5 7 1 6

Номер корр./счет банка получателя платежа 3 0 1 0 1 8 1 0 1 0 0 0 0 0 0 0 0 7 1 6

«Проблемы женского здоровья» (подписка на журнал) с № _____ по № _____

Ф.И.О. плательщика _____

Адрес (индекс) _____ Телефон (____) _____

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

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

Кассир

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

ООО «Медиком»
(наименование получателя платежа)

7 7 0 1 8 7 6 6 8 8 (ИНН получателя платежа)
4 0 7 0 2 8 1 0 9 0 0 0 0 0 0 7 3 1 1 1 (номер счета получателя платежа)

в ВТБ 24 (ПАО) (наименование банка получателя платежа) БИК 0 4 4 5 2 5 7 1 6

Номер корр./счет банка получателя платежа 3 0 1 0 1 8 1 0 1 0 0 0 0 0 0 0 0 7 1 6

«Проблемы женского здоровья» (подписка на журнал) с № _____ по № _____

Ф.И.О. плательщика _____

Адрес (индекс) _____ Телефон (____) _____

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

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

Квитанция
Кассир

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

Подпись плательщика _____

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО СИСТЕМНОГО АМИЛОИДОЗА С ВЫРАЖЕННЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

С.А. Болдуева, А.П. Махнов, Н.С. Третьякова
ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург

Представлено описание клинического случая прижизненной диагностики первичного системного амилоидоза с поражением миокарда, печени, желудочно-кишечного тракта, кожи и симптоматикой нарушений гемостаза у больной после годичного лечения рефрактерной сердечной недостаточности с отечным синдромом, которую объясняли гипертрофической кардиомиопатией.

Ключевые слова: амилоидоз, сердце, печень, геморрагический синдром.

Clinical observation of primary systemic amyloidosis with the expressed implications of a heart failure and a hemorrhagic syndrome

S.A. Boldueva, A.P. Makhnov, N.S. Tret'jakova
North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg

The description of clinical case of primary amyloidosis with a lesion of myocardium, liver, digestive tract, skin and a symptomatology of disturbances of a hemostasis in patient, who received a treatment of refractory heart failure which was explained with a hypertrophic cardiomyopathy.

Key words: amyloidosis, heart, liver, hemorrhagic syndrome.

Считается, что швейцарскому врачу G.Fanconi (1892–1979), именем которого названы несколько клинических синдромов и заболеваний, принадлежит суждение, что большое число редких заболеваний часто называются таковыми только вследствие их редкой диагностики. Одним из таких заболеваний в практике кардиолога является амилоидоз сердца.

Впервые эту патологию описал в 1842 г. C.Rokitansky, когда он нашел накопление аномального вещества в паренхиматозных органах, которое придавало им «сальность». Позже R.Virchow назвал это вещество амилоидом. Сегодня установлено, что амилоид является белком с микрофибриллярной структурой, который дает типичную окраску при применении окраски конго-ротом. Выяснено, что он может быть различного происхождения с многообразной биохимической характеристикой [1], и это лежит в основе выделения около 50 разных типов амилоидоза, из которых поражение сердца закономерно вызывают амилоидоз легких цепей (AL), сенильный амилоидоз (SSA) и семейный амилоидоз (FAP) [2]. Для клинической практики в настоящее время особое значение приобрела диагностика AL-амилоидоза, который является следствием моноклональной продукции плазматическими клетками легких цепей, и для которого разработаны первые эффективные программы лечения [3].

Еще в 1996 г. было показано, что частота новых случаев амилоидоза с вовлечением миокарда может

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Болдуева Светлана Афанасьевна, *д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова» МЗ РФ*
Адрес: *Санкт-Петербург, 191015, Кирочная ул., 41*

Махнов Андрей Павлович, *д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова» МЗ РФ*
Адрес: *Санкт-Петербург, 191015, Кирочная ул., 41*

Третьякова Наталия Сергеевна, *к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова» МЗ РФ*
Адрес: *Санкт-Петербург, 191015, Кирочная ул., 41*

достигать 4,5 случаев на 100 000 населения в год [4]. Позже было отмечено, что наиболее распространенным у людей активного возраста является первичный амилоидоз AL типа, который только у 5% больных носит характер изолированного поражения миокарда, а в подавляющем числе наблюдений развивается в виде системного процесса с множественной симптоматикой, которая может длительное время маскировать признаки вовлечения в процесс миокарда [5]. Поражение миокарда закономерно ухудшает течение амилоидоза. Продолжительность жизни больных с симптомами сердечной недостаточности вследствие амилоидоза сердца при отсутствии применения патогенетической терапии составляет всего от 0,59 до 1,00 года с медианой 0,75 года. При этом смерть наступает у трети всех больных (32,7%) от прогрессирования недостаточности и у другой трети больных (33,7%) наступает внезапно вследствие фатального нарушения ритма сердца [6].

В клинической практике диагностика амилоидоза миокарда до сих пор представляет большую сложность [7, 8]. Это объясняется отсутствием каких-либо патогномоничных его проявлений. Заболевание часто протекает с болями в грудной клетке (принимаемыми за ишемические), после эхо-кардиографии нередко формулируется диагноз гипертрофической кардиомиопатии, а в клинической картине долго доминируют только слабость, гипотония, признаки сердечной недостаточности и отечный синдром [9]. Отсутствие анализа всей клинической картины и согласие врачей с неопределенностью диагноза приводит или к поздней диагностике, или к нераспознаванию сущности заболевания. В связи с этим приводим описание наблюдаемого нами клинического случая.

Больная К., 45 лет, техник-строитель, жительница промышленного города Северо-Запада поступила в клинику с диагнозом направления «гипертрофическая кардиомиопатия». Основные жалобы при поступлении были на резкое ограничение физических возможностей из-за одышки при любой нагрузке, выраженную отечность и практически отсутствие мочеотделения без применения мочегонных (фуросемида). Также отмечала головокружение, отсутствие аппетита. Стул каждый день, последние месяцы рыхлый.

Родилась и до 16 лет жила в деревне. В детстве практически не болела. После окончания техникума постоянно работала на строительстве городского жилья. Сообщила, что никаких поводов для обращения за медицинской помощью, кроме редких эпизодов респираторных заболеваний, а также необходимости прохождения плановых медицинских осмотров на работе, до последнего времени не было. Физические нагрузки никогда не ограничивала, не курила, проблем, связанных с употреблением алкогольных напитков, также не было. Из профессиональных вредностей отмечала только эпизоды переохлаждения. Менструации с 14 лет, были нерегулярными, беременностей не было, не замужем. С 40-летнего возраста появилась умеренная гиперполименорея, в связи с этим обследовалась в женской консультации, где были диагностированы поликистоз яичников и множественная миома. Обсуждалась возможность оперативного лечения, но оно не проводилось в связи с прекращением в течение последующих 6 месяцев менструаций. Наследственность не отягощена, имеет старшую сестру 48 лет, которая практически здорова.

Почувствовала себя больной ровно за год до госпитализации, когда впервые появились эпизоды одышки и дискомфорта в области сердца при быстрой ходьбе и подъеме по лестнице выше 2-го этажа. Сразу обратилась в поликлинику, где было заподозрено наличие стенокардии и после однократной регистрации электрокардиограммы рекомендовано применение бисопролола (конкор) и ацетиловой кислоты + магния гидроксида (кардиомагнила), на фоне которых одышка и дискомфорт стали беспокоить в меньшей степени. Одновременно больная снизила интенсивность нагрузок, особенно связанных с ходьбой по лестницам. Через 3 мес на фоне относительного благополучия ей амбулаторно была проведена проба с физической нагрузкой на велоэргометре. Врачами было сообщено, что результаты исследования не подтвердили диагноз стенокардии, но никаких новых рекомендацией дано не было. После этого больная ушла в очередной отпуск, который провела у матери в деревне, где в отсутствие нагрузок чувствовала себя относительно удовлетворительно. После выхода на работу в течение 2 мес также не имела особых нагрузок, поскольку в связи с производственной необходимостью работала в офисе. При этом ощущение «нездоровья» продолжало сохраняться, но «особенно не мешало». Через 6 мес после первичной манифестации заболевания самочувствие стало быстро ухудшаться: наросла интенсивность одышки и относительно быстро появились отеки ног до уровня нижней трети бедра. Это послужило основанием для госпитализации, в течение которой впервые была выполнена эхокардиография, обнаружившая у больной утолщение задней и межжелудочковой стенок левого желудочка до 17 мм, расширение полости левого предсердия, расхожде-

ние листков перикарда до 4–6 мм и наличие диастолической дисфункции левого желудочка. Также во время этой госпитализации были зарегистрированы нарушения ритма сердца по типу пароксизмальной наджелудочковой тахиаритмии, двусторонний гидроторакс и наличие избыточного количества жидкости в брюшной полости. Был выставлен диагноз гипертрофической кардиомиопатии с развитием хронической сердечной недостаточности III ст. В это время в составе лекарственной терапии впервые начато применение фуросемида, который после выписки больная продолжила принимать каждый день. При этом из-за очень малого количества отделяемой мочи дозировка больной была самостоятельно доведена до 200–240 мг в сутки, что сохранялось на протяжении всего времени до госпитализации в нашу клинику. Несмотря на ограничения в употреблении соли и воды на фоне постоянного употребления диуретического средства через месяц после первой госпитализации одышка и отеки вновь стали препятствовать какой-либо физической активности, и больная была госпитализирована уже в областную больницу, где диагноз основного заболевания (гипертрофическая кардиомиопатия) был повторен, и получить какие-либо удовлетворительные эффекты лечения отеков и одышки не удалось. После периода пребывания в домашних условиях больная через год от начала заболевания была направлена в Санкт-Петербург – в отделение кардиологии Клиники СЗГМУ им. И.И.Мечникова.

При поступлении состояние расценено как тяжелое. Положение в постели вынужденное с приподнятым головным концом. Кожные покровы сухие, периферический цианоз на фоне умеренной желтушности и пигментации. Обращала на себя внимание плотность, даже «грубость» кожи на ощупь в местах, где она всегда мягкая (внутренняя поверхность предплечий, боковые поверхности туловища). В области волосистой части головы, на внешней поверхности правого бедра, на передней брюшной стенке и на спине в области левой лопатки множественные подкожные кровоизлияния различной формы умеренной величины. Кровоподтеки были разной давности возникновения, а больная объясняла их наличие эпизодами падений вследствие частого головокружения. Лицо и верхняя половина туловища пастозны, на животе, нижней части спины и на ногах умеренные плотные отеки. Периферические лимфоузлы не пальпировались. Обращала на себя внимание неустойчивость больной в вертикальном положении, особенно сразу после подъема с кровати, а также набухание шейных вен в вертикальном положении без их пульсации.

Пульс ритмичный 104 удара в мин., единичные экстрасистолы, АД 100/65 мм рт. ст., а в последующем – ниже (95–90/60–55 мм рт. ст.). Границы сердца не увеличены, верхушечный толчок ослаблен, тоны очень глухие, шумов нет. Частота дыханий 24 в 1 мин, при перкуссии определяется обычный легочный тон с некоторым ослаблением в нижних отделах, больше слева. Дыхание жесткое, хрипов нет. Полость рта санирована. Язык красного цвета, не обложен, несколько увеличен в размере (на боковых краях отпечатки зубов). Живот умеренно вздут, безболезненный во всех отделах, перкуторно определяется жидкость в отлогих его частях. Нижний край печени выступает на 1 поперечный палец, край плотный, закругленный, в положении на боку пальпируется нижний полюс селезенки.

Данные лабораторно-инструментальных исследований.

- Анализ крови (неоднократно): эритроциты 5,7–6,0*10^{12}/л, гемоглобин 120–121 г/л, лейкоциты 7,5*10^{9}/л, тромбоциты 55–45*10^{9}/л, СОЭ 5–7 мм/ч, формула без особенностей за исключением относительного моноцитоза (13,3–11,9%).
- Общий анализ мочи (повторно): удельный вес 1010–1007, кислая, белка нет, осадок без особенностей. Суточная потеря белка 0,138 г.
- В повторных биохимических анализах крови: общий белок 52–56 г/л, в т.ч. альбумины 38%, мочевая кислота 685–846 мкмоль/л, креатинин 94–128 ммоль/л, мочевина 7,9–15,0 ммоль/л, калий 3,2–3,8 ммоль/л, натрий 136–130 ммоль/л, билирубин (общ.) 77–131 мкмоль/л, глюкоза натощак 6,2–5,8 ммоль/л, дневные колебания уровня глюкозы 6,8–9,1–7,8, аспартатаминотрансфераза 142–452 Ед/л, аланинаминотрансфераза 201–536 Ед/л, ГГТП 193 Ед/л, сывороточное железо 3,5 мкмоль/л, Fe-связывающая способность 83 мкмоль/л.
- Иммуноглобулины в сыворотке крови: IgA – 1,01 г/л, IgM – 2,11 г/л, IgG – 5,39 г/л, циркулирующие иммунные комплексы – 70 Ед (все показатели в пределах референсных значений).
- Коагуляционные показатели: АПТВ – 38–28 с, протромбин по Квику 84%, протромбиновое время 14,9 сек, фибриноген 5,8 г/л.
- Анализ крови на тропонин Т:193,6 пг/мл (референсное значение менее 100,0 пг/мл).

- Электрокардиограмма (ЭКГ): синусовый ритм 92 в 1 мин, резкое снижение вольтажа в стандартных отведениях, P-0,10, PQ-0,15, QRS-0,10, QRST-0,36, QRST-корр.-0,447 с, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, нарушение межпредсердной проводимости, косвенные признаки гипертрофии левого желудочка с его систолической перегрузкой, признаки перегрузки предсердий (в большей степени правого).
- Суточное мониторирование ЭКГ: ригидный синусовый ритм с частотой от 87 до 118 в 1 мин, желудочковая экстрасистолия 1-й градации по Ryan, непостоянное увеличение времени электрической систолы (удлинение корригированного QT-интервала свыше 450 мсек в течение 30% всего времени регистрации). Ишемических изменений не обнаружено.
- Рентгенография органов грудной клетки: на обзорном снимке в левой плевральной полости определяется жидкость до IX ребра по *lin. axilaris post.*, а также минимально по ходу костальной плевры плащевидно. В правой плевральной полости минимальное количество жидкости на уровне диафрагмы. Инфильтративных изменений не выявлено. Корни легких не расширены. Тень сердца расширена в поперечнике за счет левых отделов, дуги сглажены. Аорта удлинена. Заключение: двусторонний гидроторакс.
- Эхокардиография (см. *рис.*): умеренно расширена полость левого предсердия, размер и объем полости левого желудочка уменьшены (соответственно – в систолу 33 мм и 40 см^3, в диастолу 27 мм и 24 см^3), выраженное утолщение стенок левого желудочка (до 18 мм), сократительная способность миокарда ЛЖ снижена (диффузная гипокинезия, фракция выброса 40%). Аорта несколько расширена, полулуния уплотнены. Миксоматозное изменение створок митрального клапана с пролапсом 1-й степени. Толщина стенки правого желудочка 6 мм. Легочная артерия не расширена, пульмональный клапан фиброзирован, с регургитацией 2-й степени. Трикуспидальная регургитация 2-й степени. Расхождение листков перикарда 6 мм.
- УЗИ органов брюшной полости: признаки умеренной гепатоспленомегалии, диффузных изменений печени, поджелудочной железы, хронического некалькулезного холецистита, гиперплазии забрюшинных лимфоузлов, асцита (свободная жидкость лоцируется во всех отделах брюшной полости в умеренном количестве – 1000–1200 см^3).
- УЗИ органов малого таза: признаки многоузловой миомы матки с деформацией полости в перименопаузе (не исключается аденомиоз), в правом яичнике, возможно, мелкая эндометриоидная киста, свободная жидкость лоцируется в значительном количестве во всех отделах малого таза.

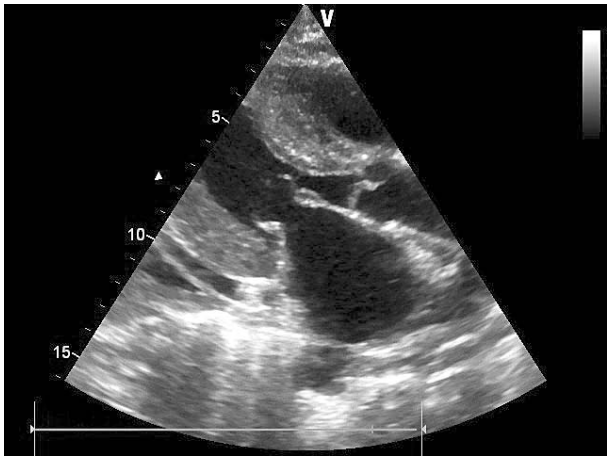

Рисунок. Эхокардиография – изображение на дисплее аппарата из межреберного доступа. Видны резко увеличенная толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, а также увеличение размера левого предсердия.

Анализ совокупности всех данных позволял характеризовать страдание больной следующим образом. У пациентки имела место болезнь, которая дебютировала симптомами прогрессирующей сердечной недостаточности. К этому очень быстро присоединился рефрактерный к терапии отечный синдром с накоплением жидкости не только в периферических тканях, но и во всех полостях (плевральной, перикардиальной и брюшной). Эта клиническая картина не укладывалась в ранее выставленный диагноз гипертрофической кардиомиопатии. Обращало внимание, что патология носила распространенный характер – в процесс были вовлечены многие системы и органы, включая сердце, печень, кожу, язык. У больной имелось выраженное утолщение стенок миокарда с развитием его диастолической и систолической дисфункции, увеличение размеров печени с признаками печеночно-клеточной недостаточности и портальной

гипертензии, нарушение гемостаза с тромбоцитопенией и геморрагическим синдромом с «синячковым» типом кровоточивости. Кроме того, обнаруживались признаки тяжелого нарушения выделительной функции почек с наклонностью к задержке азотистых шлаков, гиперурикемией, которая могла быть связана как с уменьшением объема выделяемой мочи, так и с вероятным процессом клеточного распада в организме, а также локальное увеличение лимфоузлов в забрюшинном пространстве.

Множественные проявления заболевания обычно связаны с его системностью. В соответствии с алгоритмом дифференциально-диагностического поиска причин увеличения массы миокарда были начаты поиски маркеров системного амилоидоза с поражением миокарда. При определении количества легких цепей в сыворотке крови было получено следующее: количество свободных κ-цепей 17,5 мкг/мл (референсный интервал 8,5–35 мкг/мл), свободных λ-цепей 13,4 мкг/мл (референсный интервал 0,5–4,5 мкг/мл). Выполнена биопсия кожи с подкожной клетчаткой и жиром из передней брюшной стенки. При гистологическом исследовании биоптата были обнаружены признаки атрофии эпидермиса и периваскулярное отложение аморфной эозинофильной субстанции в коже и подкожной клетчатке. После окраски этой субстанции конго-рот'ом и применении флуоресцентной микроскопии выявлено ее зеленое свечение.

В итоге больной был установлен следующий основной клинический диагноз и его осложнений:

Первичный системный амилоидоз с поражением сердца, печени и кожи.

Рефрактерная хроническая сердечная недостаточность IV ФК.

Отечный синдром смешанного генеза (застой, гипоальбуминемия и портальная гипертензия): системная задержка жидкости в плевральной, перикардиальной, брюшной полостях и подкожно-жировой клетчатке.

Печеночно-клеточная недостаточность.

Кроме указанного выше основного клинического диагноза и его осложнений, у больной были диагностированы еще два патологических состояния, которые требовали объяснения: хроническая болезнь почек III стадии (скорость клубочковой фильтрации 45мл/мин) и тромбоцитопения в сочетании с геморрагическим синдромом.

Оценка полученных данных не давала однозначного объяснения возникновению этих состояний – были ли они проявлением системного амилоидоза, или имели иные механизмы развития? Системный амилоидоз часто вовлекает в процесс почки, но при этом вследствие повреждения клубочка развивается значимая протеинурия, которой у больной не было. Другой причиной возникновения почечной дисфункции могли быть: существенное снижение сердечного выброса со значительным уменьшением почечного кровотока, а также выраженная гипотензия, приводящая к снижению клубочковой фильтрации. Кроме того, в качестве вероятной причины снижения диуреза можно было рассматривать вероятность развития у больной интерстициального поражения почек как вследствие гиперурикемии, так и по причине длительного применения больших доз (240 и более мг в день) фуросемида.

Обсуждались нами и механизмы ярко представленного в клинической картине геморрагического синдрома. По аналогии с почечной дисфункцией рассматривалась вероятность влияния больших дозировок фуросемида (о развитии тромбоцитопении предупреждает аннотация, касающаяся данного лекарственного средства). Кроме того, предполагалась вероятность отложения амилоидного субстрата (по аналогии с другими органами и системами) в строму костного мозга, но это должно было сопровождаться угнетением всех ростков кроветворения. Поэтому в качестве наиболее вероятной причины геморрагического синдрома рассматривался синдром гиперспленизма вследствие портальной гипертензии, обусловленной амилоидной перестройкой архитектоники печени. Тем более что имелись достаточные доказательства наличия портальной гипертензии.

Несмотря на тяжелое состояние больной, с целью рассмотрения вопроса о возможности применения специальной программы цитостатической терапии амилоидоза она была переведена в клинику Института нефрологии Первого СПбГМУ имени академика И.П.Павлова, где, к сожалению, через двое суток скончалась при явлениях острого массивного желудочного кровотечения и вторичной остановки сердца.

На аутопсии были найдены амилоидные изменения в сердце, печени, желудке и тонком кишечнике. Сердце было массой 530 г, ткань его очень плотная с резким утолщением всех стенок. Во всех полостях найдено умеренное увеличение количества жидкости (гидроперикард – 90 мл, гидроторакс – 500 мл, асцит – 1200 мл). Печень плотная, ее изменения сопровождались признаками портальной гипертензии (спленомегалией и варикозным расширением вен пищевода). Геморрагический синд-

ром был представлен множественными мелко- и крупноточечными кровоизлияниями в кожных покровах, эпикарде, плевре, слизистой трахеи, желудка, кишечника. Макроскопических изменений почек не было. Причиной фатального кровотечения явились острые эрозии и язвы желудка, развившиеся на фоне тяжелой сердечно-сосудистой недостаточности и выраженной тромбоцитопении. В патологоанатомическом эпикризе по совокупности клинико-морфологических проявлений был выставлен диагноз системного амилоидоза AL типа (без иммуногистохимического исследования) с поражением сердца, печени и желудочно-кишечного тракта. Непосредственной причиной смерти явилось желудочно-кишечное кровотечение, последствия которого усугубили сердечно-сосудистую недостаточность.

Наблюдение позволяет сделать следующие выводы. Больная длительное время имела ошибочный диагноз заболевания. В качестве причины этого можно рассматривать формальный подход к постановке диагноза. На первом этапе пациентку пытались вести как страдающую стенокардией, хотя критерии этого диагноза отсутствовали. А после появления выраженной клинической симптоматики сердечной недостаточности на основании данных только одного инструментального исследования (эхокардиографии) был выставлен новый, также ошибочный, диагноз гипертрофической кардиомиопатии. При этом анализ причин изменений со стороны других органов и систем, а также поиск других механизмов увеличения массы миокарда проведены не были. В итоге правильный диагноз был выставлен поздно, что не позволило использовать все современные возможности лечения данной больной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vrana J.A., Gamez J.D., Madden B.J. et al. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. Blood. 2009; 114: 4957–9.
2. Cacoub P., Axler O., De Zuttere D., et al. Amyloidosis and cardiac involvement. Ann Med Inteme (Paris). 2000; 151: 611–7.
3. Sitia R., Palladini G., Merlini G. Bortezomib in the treatment of AL-amyloidosis: targeted therapy? Haematologica. 2007; 92: 1302–07.
4. Simms R.W., Prout M.N., Cohen A.S. The epidemiology of AL and AA amyloidosis. Baillieres Clin Rheumatol. 1994; 8: 627–34.
5. Shah K., Inoue Y., Mehra M. Amyloidosis and the heart: a comprehensive review. Arch. Intern. Med. 2006; 166: 1805–13.
6. Dubrey S.W., Hawkins P.N., Falk R.H. Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral. Heart. 2011; 97: 75–84.
7. Мясников Р.П., Андреенко Е.Ю., Кушунина Д.В. и др. Амилоидоз сердца: современные аспекты диагностики и лечения (клиническое наблюдение). Клин. и эксперимент. хир. Журн. им. акад. Б.В. Петровского. 2014; 4: 72–82.
8. Болдуева С.А., Самохвалова М.В., Богданова Е.Б и др. Первичный системный амилоидоз с поражением сердца и коронарных артерий. Кардиология. 2010; 6: 92–4.
9. Кэмм А. Дж., Люшер Т. Ф., Серруис П. В. Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов: пер. с англ. под ред. Е.В. Шляхто. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.

Reference

1. Vrana J.A., Gamez J.D., Madden B.J. et al. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens . Blood. 2009; 114: 4957–9.
2. Cacoub P., Axler O., De Zuttere D., et al. Amyloidosis and cardiac involvement. Ann Med Inteme (Paris). 2000; 151: 611–7.
3. Sitia R., Palladini G., Merlini G. Bortezomib in the treatment of AL-amyloidosis: targeted therapy? Haematologica. 2007; 92: 1302–07.
4. Simms R.W., Prout M.N., Cohen A.S. The epidemiology of AL and AA amyloidosis. Baillieres Clin Rheumatol. 1994; 8: 627–34.
5. Shah K., Inoue Y., Mehra M. Amyloidosis and the heart: a comprehensive review. Arch. Intern. Med. 006; 166: 1805–13.
6. Dubrey S.W., Hawkins P.N., Falk R.H. Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral. Heart. 2011; 97: 75–84.
7. Myasnikov R.P., Andreyenko E.Yu., Kushunina D.V. et al. Cardiac amyloidosis: modern aspects of diagnosis and treatment (clinical observation). Clin. Experiment. Surg. Petrovsky J. 2014; 4: 72–82.
8. Boldueva S.A., Samokhvalova M.V., Bogdanova E.B. et al. Primary systemic amyloidosis with a lesion of heart and coronary arteries. Cardiology. 2010; 6: 92–4.
9. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. Edited by A. John Camm, Thomas F. Lüscher, and Patrick W. Serruys: the translat. with English under the editorship of Shlyakhto E. V. M.: GEOTAR-Media, 2011.

Статья поступила 16.09.16. Принята к печати 29.12.16.

ПРОБЛЕМЫ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОГО МЕНЕДЖМЕНТА ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗА У ЖЕНЩИН

А.С. Ольшанская, И.П. Артюхов, Н.А. Шнайдер, Д.В. Дмитренко, Е.В. Козина, Е.А. Донцева
ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Туберозный склероз – это наследственное заболевание, характеризующееся развитием множественных гамартом и других опухолей. На амбулаторно-поликлиническом этапе не всегда удается провести детальное обследование глазного дна и определить показания для проведения современного диагностического обследования в условиях специализированного стационара (оптическая когерентная томография, флюоресцентная ангиография, зрительные вызванные потенциалы и т.д.), что может быть важным для верификации диагноза. Авторами представлены краткий обзор отечественной и зарубежной литературы и клиническое наблюдение пациентки со специфическим поражением органа зрения на фоне туберозного склероза.

Ключевые слова: туберозный склероз, факоматоз, гамартома, клинический случай, глаза, болезнь Бурневилля, менеджмент, офтальмолог.

Problems of ophtalmological managment of tuberous sclerosis in women

A.S. Olshanskaya, I.P. Artyukhov, N.A. Shnayder, D.V. Dmitrenko, E.V. Kozina, E.A. Dontceva
The Krasnoyarsk State Meducal University named after Prof. V.F. VoynoYasenetsky

Tuberous sclerosis is a hereditary disease characterized by development of multiple hamartoma and other tumors. On the outpatient phase is not always possible to conduct a detailed examination of the fundus and to determine the indications for modern diagnostic examination in a specialized hospital (optical coherence tomography, fluorescein angiography, visual evoked potentials, etc.). It can be important to verify the diagnosis. The authors presented short review of domestic and foreign literature and clinical case of the girl with a specific lesion of the organ of vision against the background of tuberous sclerosis.

Key words: tuberous sclerosis, phacomatosis, hamartoma, clinical case, eye, Bourneville's disease, management, ophthalmologist.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Артюхов Иван Павлович, *д.м.н., профессор, заведующий кафедрой управления в здравоохранении института последипломного образования, ректор ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ.*
Адрес: *660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1*

Шнайдер Наталья Алексеевна, *д.м.н., профессор, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, руководитель неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ*
Адрес: *660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1*

Дмитренко Диана Викторовна, *д.м.н., доцент кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, врач-невролог, эпилептолог, нейрогенетик неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ*
Адрес: *660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1*

Козина Елена Владимировна, *д.м.н., профессор, заведующая кафедрой офтальмологии с курсом последипломного образования им. проф. М.А. Дмитриева, врач-офтальмолог Университетской клиники ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ*
Адрес: *660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1*

Донцева Евгения Александровна, *к.м.н., ассистент кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, врач-невролог неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ*
Адрес: *660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1*

Введение

Туберозный склероз (болезнь Бурневилля) – аутосомно-доминантное заболевание с неполной пенетрантностью, при котором доброкачественные опухоли (гамартомы) обнаруживаются в различных органах, чаще в головном мозге, коже, глазах, сердце, почках, печени, реже – в легких, кишечнике, желудке, органах эндокринной системы, опорно-двигательном аппарате [1, 2]. Диагноз туберозного склероза (ТС) устанавливают на основании наличия у пациента типичных клинических признаков, по результатам молекулярно-генетических исследований и дополнительных методов исследования. Тем не менее, диагностика ТС, особенно у детей раннего возраста, затруднена ввиду отсутствия или малой степени выраженности первичных проявлений [3]. Офтальмологические нарушения выявляют у 70% больных ТС, в том числе и у новорожденных. Обнаружить гамартомы сетчатки у детей с ТС можно уже в первые дни жизни. Так, M. Shami и соавт. описали гамартому сетчатки у новорожденного с ТС [4]. Детальное офтальмологическое обследование может играть важную роль в верификации данного диагноза, но до настоящего времени сохраняются существенные проблемы офтальмологического менеджмента ТС.

В 1921 г. офтальмолог J. Van der Hoeve впервые описал характерные для ТС изменения на глазном дне (факома – симптом тутовой ягоды), которые считают классическими [5, 6].

В настоящее время ТС делят на 3 основные формы. Приблизительно от 10 до 30% случаев ТС обусловлено мутациями в гене *TSC1* (туберозный склероз 1-го типа, OMIM 191100), локализованном на 9-й хромосоме в локусе 9q34 и кодирующего белок гамартин. Остальные случаи болезни, частота которых, соответственно, выше, обусловлены мутациями в гене *TSC2* (туберозный склероз 2-го типа, OMIM 191092), локализованном на 16-й хромосоме в локусе 16p13.3 и кодирующем белок туберин. Ген *TSC3*, локализованный на 11-й хромосоме в локусе 11q23, недостаточно изучен. Вероятность дополнительных локусов, ответственных за развитие ТС, на хромосомах 11 и 12 в настоящее время является преувеличенной. Характерна высокая частота спонтанных мутаций генов *TSC*. Соматический мозаицизм встречается у меньшинства пациентов с ТС, имеется склонность к ассоциации с «мягким» фенотипом. В этом случае мутации генов *TSC* присутствуют в низком проценте случаев и трудны для выявления, но соматический мозаицизм, несомненно, заслуживает внимания, когда мутации не поддаются идентификации [7].

По данным литературы, частота встречаемости ТС в популяции составляет примерно 1:5000–1:10 000 живорожденных. Распространенность заболевания для всех возрастов составляет около 1:30 000-1:50 000 [8]. По данным последних исследований выявлено, что около 2 000 000 людей страдают ТС во всем мире [9].

Поражение органа зрения при туберозном склерозе

Диагноз ТС устанавливается при наличии у пациентов типичных клинических проявлений (первичных признаков) и на основании результатов молекулярно-генетического исследования. К типичным поражениям органа зрения относят такие признаки, как кортикальные гамартомы, субэпендимальные глиальные опухоли, гамартомы сетчатки, ангиофибромы лица, фибромы околоногтевого ложа, фиброзные бляшки на волосистой части головы, ангиомиолипомы почек. Тяжесть ТС у женщин, как правило, выше, чем у мужчин. Среди офтальмологических проявлений выделяют две большие группы: ретинальные и неретинальные. К неретинальным проявлениям относятся аметропии (чаще всего гиперметропический астигматизм различной степени), косоглазие, амблиопия различного генеза, на коже век определяются «шагреневые бляшки» (участки фиброматозной инфильтрации), ангиофибромы век (в связи с чем может определяться птоз верхнего века), колобома и псевдоколобома радужки. На глазном дне наиболее характерно образование ретинальных астроцитарных гамартом, представляющих собой разрастание глиальных астроцитов и кровеносных сосудов, локализующихся в наружных и внутренних ретинальных слоях. С течением времени гамартомы могут подвергаться кистозной дегенерации с появлением гиалиновых и кальциевых включений. Также на глазном дне при ТС обнаруживаются очаги депигментации по типу «пробитых компостером», солитарная или мультифокальная гипертрофия пигментного эпителия сетчатки, застойный диск зрительного нерва, атрофия зрительного нерва, проминирующие очаги экстраретинальной пролиферации с пигментацией, колобома хориоидеи [7, 10]. В настоящее время выделяют три типа ретинальных гамартом. Гамартомы первого типа – полупрозрачные плоские округлые образования с гладкой поверхностью. Эти образования – наиболее распространенный вид офтальмологических нарушений: их обнаруживают у 55–70% больных ТС с вовлечением в патологический процесс глаз. Гамартомы второго типа – более крупные проминирующие (вы-

сотой до 2,2 мм) блестящие многоузелковые разнокалиберные (от 0,5 до 4 диаметра диска зрительного нерва) образования («волчья ягода»), часто содержащие кальций. Их диагностируют у 46–55% пациентов с изменениями глаз на фоне ТС. Самое частое расположение гамартомы второго типа (в 80% случаев) – около диска зрительного нерва или вдоль его края, но они могут быть выявлены и на периферии. Как правило, гамартомы располагаются поверхностно по отношению к сосудам сетчатки [11]. Гамартомы третьего типа объединяют признаки гамартом первого и второго типов. Такие гамартомы наблюдаются примерно в 14% случаев. Чаще всего процесс образования гамартом двусторонний, количество и размеры которых могут варьироваться (у 30–35% пациентов на одном глазу могут развиться несколько гамартом различного типа) [12, 7]. Клинические проявления гамартом наблюдаются крайне редко. Самой частой жалобой является постепенное снижение остроты зрения.

Офтальмологический менеджмент

Менеджмент заболевания – это способность ставить достижимые цели при оказании медицинской помощи, используя наиболее эффективные методы, обеспечивая достаточную и своевременную ресурсную помощь (финансирование) всех участников лечебного процесса и распределяя ответственность за результат [13, 14]. Несмотря на очевидность и характер поражения органа зрения у больных ТС и бурное развитие современных информативных методов диагностики, до настоящего времени сохраняются проблемы диагностического менеджмента (способности выбрать наиболее эффективный метод диагностики) при обращении пациентов и членов их семей к врачу-офтальмологу как на уровне первичного звена здравоохранения, так и в ряде специализированных офтальмологических клиник.

Ниже представлен клинический случай из нашей многолетней практики, демонстрирующий проблемы офтальмологического диагностического менеджмента при ТС.

Клинический случай

В августе 2015 г. в неврологический центр Университетской клиники (далее – НЦ УК) КрасГМУ на консультативный прием к неврологу-нейрогенетику и офтальмологу врачом-дерматологом направлена пациентка Е., 7 лет, жительница г. Красноярска, с предварительным диагнозом туберозный склероз. В возрасте 1 года у девочки обнаружено локальное светлое (депигментированное) пятно на коже лба, на границе волосистой части головы, с ростом светлых волос локально в виде светлой пряди. К возрасту 2 лет отмечено появление множественных листовидных пятен депигментации на коже конечностей и туловища, без тенденции к слиянию, вариабельных размеров. Девочка проконсультирована дерматологом по месту жительства, выставлен диагноз витилиго. На консультацию к неврологу и офтальмологу с дифференциально-диагностической целью пациентка не направлялась. В возрасте 5–6 лет появились высыпания на коже лица по типу «бабочки» в виде розоватых выступающих над кожей бугорков (аденофиброма Прингла), которые были расценены педиатром как аллергический дерматит. В возрасте 7 лет 10 месяцев девочка вновь осмотрена педиатром в поликлинике по месту жительства после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции, обращено внимание на измененный участок кожи на лбу, сделано предположение о контагиозном моллюске, но при опросе матери и осмотре кожи ребенка педиатр усомнилась в ранее поставленном диагнозе и направила девочку на консультацию к дерматологу, кем впервые выставлен диагноз вероятного туберозного склероза. Девочка направлена на магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, в результате впервые выявлены множественные – более 35 штук – гамартомы мозга, нарушения нейрональной миграции («миграционные тракты»), кортикальные дисплазии, субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома с признаками продолженного роста, объемное образование, предположительно астроцитома, левой гемисферы мозжечка, то есть выявлены характерные нейрорадиологические признаки ТС (*рис. 1, А, Б, В*).

По данным ультразвукового исследования почек по месту жительства выявлены признаки двустороннего поликистоза почек, также патогмоничного для ТС.

Девочка была впервые тщательно осмотрена офтальмологом поликлиники по месту жительства только в 7 лет. На глазном дне левого глаза описано образование желтого цвета, размером 1/2 диаметра диска зрительного нерва, которое не возвышалось над уровнем сетчатки. Девочка направлена в специализированный глазной центр, однако дополнительных методов диагностики не проведено, и офтальмологические проявления ТС, несмотря на их наличие, не были верно интерпретированы, кроме того, не проведена дифференциальная диагностика объемного образования между гамартомой и ретинобластомой, что возможно при ТС.

Рисунок 1. Характер поражения головного мозга у 7-летней девочки с туберозным склерозом: а) корково-подкорковые туберсы в лобных, теменных, затылочных долях с обеих сторон; б) объемное образование левой гемисферы мозжечка; в) нарушение нейрональной миграции («миграционные тракты») в больших полушариях (материал авторов)**.**

Впервые клинический диагноз ТС был подтвержден на основании комплексного неврологического, нейроофтальмологического и дерматологического обследования, после обращения в НЦ УК в 2015 г.

Объективно: на момент первичного обращения состояние ребенка удовлетворительное, общий фон настроения ровный. На коже лица аденома Прингла (*рис. 2, а*), одиночное средних размеров пятно депигментации на лбу слева на границе роста волос с прядью депигментированных волос (*рис. 2, б*), ограниченные участки шагреневой кожи на лбу слева и на спине слева в нижнегрудном отделе по заднебоковой поверхности (максимально до 3 см по длиннику), множественные вариабельных размеров листовидные пятна депигментации на коже конечностей и туловища с четкими неровными краями (*рис 3, в-е*).

Пальпируются увеличенные, но безболезненные при пальпации лимфатические узлы шейной группы и подчелюстные лимфатические узлы. Черепно-мозговые нервы без видимой очаговой патологии. Двигательная сфера: мышечный корсет развит умеренно, мышечных гипотрофий нет, мышечная сила до 5 баллов, физиологические рефлексы умеренные, без асимметрии сторон, мы-

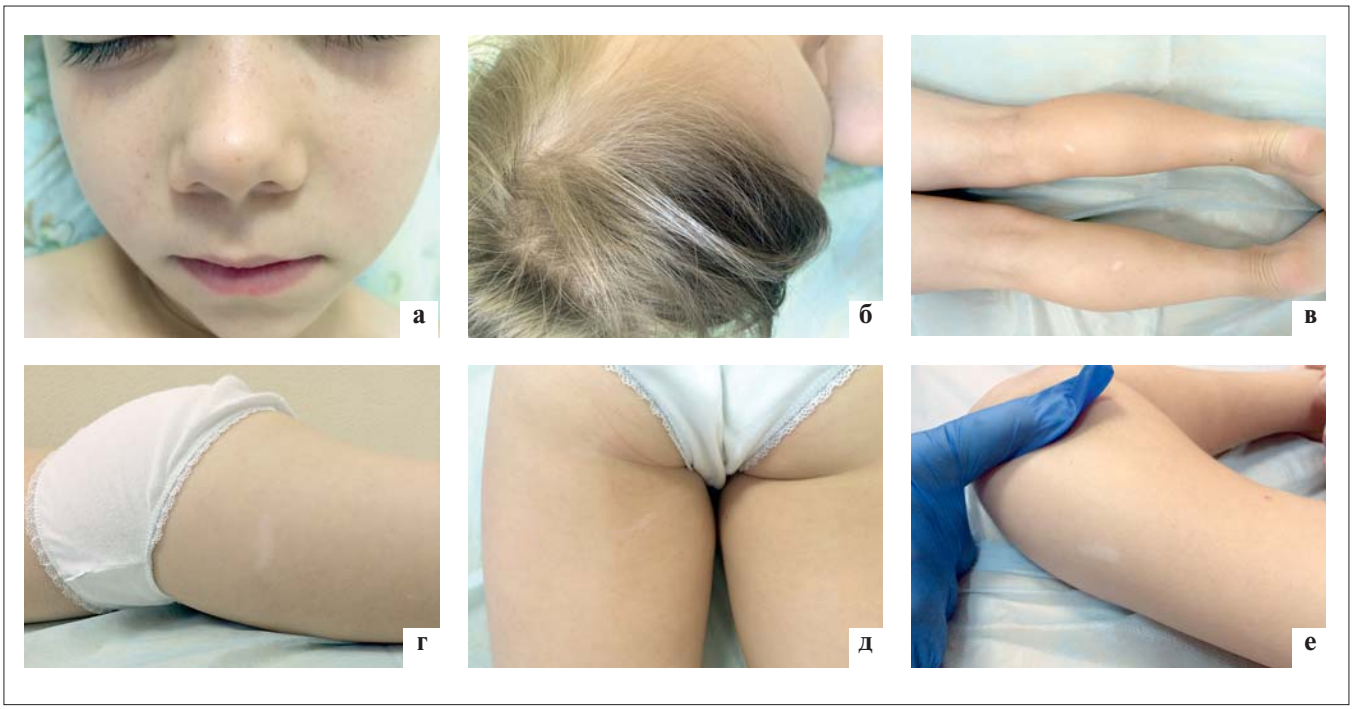

Рисунок 2. Характер поражения кожи лица (а), волосистой части головы (б), кожи нижних (в-д) и верхней конечностей (е) у 7-летней девочки с туберозным склерозом (фото авторов, объяснение в тексте).

шечный тонус негрубо диффузно снижен, нарушение осанки, негрубая статикодинамическая мозжечковая атаксия, не нарастающая при нагрузочных пробах. Расстройств чувствительности не выявлено. Менингеальных знаков нет. Тазовых нарушений нет.

При офтальмологическом осмотре: визометрия OD = 0,4 c sph (-) 1,25d cyl (-) 0,5d ax 180 = 1,0; OS = 0,3 c sph (-) 1,0 d cyl (-) 0,5 d ax 160 = 1,0. Движение глазных яблок в полном объеме, угол девиации 0° по Гиршбергу. Конвергенция не нарушена. При биомикроскопии обоих глаз: конъюнктива бледно-розовая, роговица прозрачная, передняя камера средней глубины, зрачок круглый, реакция на свет сохранена. Хрусталик и стекловидное тело прозрачные. При офтальмоскопии правого глаза диск зрительного нерва (ДЗН) бледно-розовый с четкими границами, артерии и вены в пределах возрастной нормы, в макулярной области рефлекс яркий, сетчатка прилежит. При офтальмоскопии левого глаза ДЗН бледно-розовый, с четкими границами, артерии и вены в пределах возрастной нормы. В верхнем секторе, чуть выше ДЗН по меридианам с 1 до 2 ч, визуализируется округлое беспигментное образование с ровной поверхностью, желто-серого цвета с нечеткими границами, диаметром до 1/2 размера ДЗН, проминирует над сетчаткой, прикрывая нижележащий сосуд. Макулярная область и периферия без очагов.

Девочке впервые проведено инструментальное обследование органа зрения. По данным спектральной оптической когерентной томографии: OS – в зоне очага выявлено значительное утолщение и гетерогенность внутренних слоев сетчатки, элевация которых в сторону стекловидного тела, размер 1195x3256 мкм (*рис. 3*).

Глазное дно правого глаза без особенностей.

При регистрации зрительных вызванных потенциалов на реверсию шахматных паттернов отклонений амплитуды и абсолютной латентности основных пиков от возрастной нормы не выявлено.

Таким образом, на основании комплексного обследования с выявлением на сетчатке левого глаза новообразования (гамартомы), а также с характерным поражением кожи (пятна депигментации, аденома Прингла), центральной нервной системы (гамартомы, нарушения нейрональной миграции, субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома, объемное образование мозжечка), почек (поликистоз), костной ткани (нарушение осанки, прогрессирующий кариес) диагноз ТС и его мультисистемный характер поражения был подтвержден. Рекомендовано динамическое наблюдение ребенка не только у невролога/нейрогенетика, но и у офтальмолога (не реже 1 раза в год), чтобы не допустить таких осложнений, как отслойка сетчатки, кровоизлияние, которые могут привести к снижению остроты зрения.

Заключение

Учитывая типичное течение болезни и клинические признаки, мы считаем, что основной проблемой поздней диагностики ТС у девочки явилась проблема диагностического менеджмента данного заболевания. Необходимо повысить информирование педиатров и офтальмологов на уровне амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения о характере изменения на глазном дне при ТС и об информативности современных методов диагностики, позволяющих уточнить характер офтальмологических изменений. Существующая неэффективная организация медицинской помощи больным ТС ведет к значительному возрастанию осложнений и, как следствие, расходов на лекарственную терапию. Необходимо разработать новую парадигму диагностического офтальмологического менеджмента ТС и внедрить ее в практическое здравоохранение.

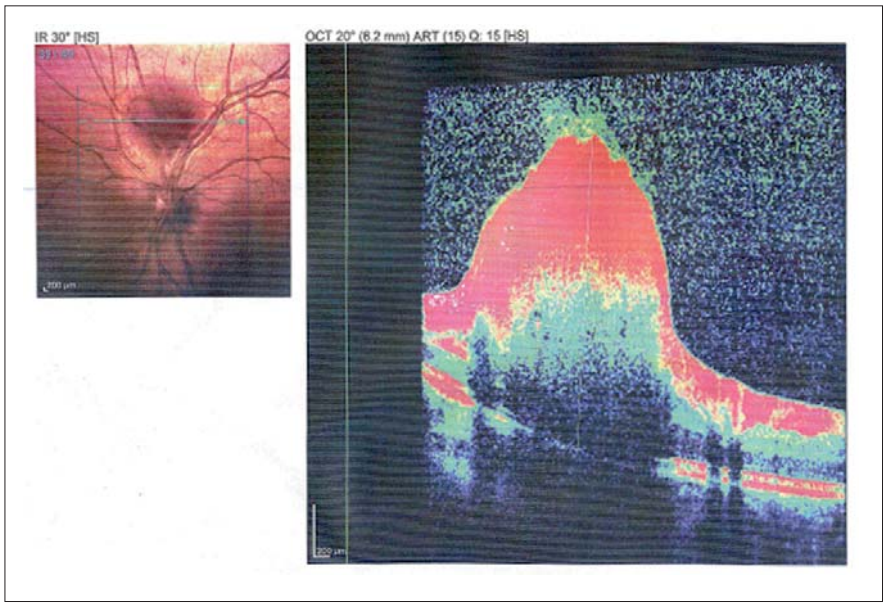

Рисунок 3. Спектральная оптическая когерентная томография (линейный скан) некальцифицированной гамартомы сетчатки (фото авторов, объяснение в тексте).

ЛИТЕРАТУРА

1. Дорофеева М.Ю. Критерии диагноза, наблюдение за больными, эпидемиология. В кн.: Туберозный склероз. Под ред. Дорофеевой М.Ю. М.: Практическая медицина, 2012: 19–29.
2. Клинико-генетическая характеристика наследственных нейрокожных синдромов. Автореферат к-та мед. наук Шаповалова Е.А., специальность 14.01.11. Красноярск, 2013 г. 25 с.
3. Шнайдер Н.А., Шаповалова Е.А., Дмитренко Д.В. и др. Опыт организации кабинета специализированного приема больных с наследственными нейрокожными синдромами на базе университетской клиники. Главврач. 2014; 2: 57–65.
4. Мосин И.М., Балаян И.Г. Офтальмологические проявления. В кн.: Туберозный склероз. Под ред. Дорофеевой М.Ю. М.: Практическая медицина, 2012: 168–85.
5. Шнайдер Н.А., Максимова Ю.В., Максимов В.Н., и др. Туберозный склероз (болезнь Бурневилля-Прингла): Учебное пособие. Красноярск, 2010: 112 с.
6. Curatolo P., Bombardieri R. Malformations of the Nervous system (Tuberous sclerosis). Handbook of Clinical Neurology. Under the editorship of B.V. Elsevier, 3rd ed. 2008. Vol. 87: 129–53.
7. Шнайдер Н.А. Туберозный склероз: дефиниция, особенности клинического течения. Международный неврологический журнал. 2010; 2(32): 5–13.
8. Шнайдер Н.А., Шаповалова Е.А. Эпидемиология факоматозов. Вестник Клинической больницы № 51. 2011; 4 (2–3): 46–54.
9. Schwartz R.A. Genetics of Tuberous sclerosis. Medscape Reference. http://emedicine.medscape.com/article/951002-overview (26 august 2016)
10. Rowley S.A., O'Callaghan F.J., Osborne J.P. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population-base study. Brit. J. Ophthalmol. 2001; 85(4): 420–3.
11. Gomez M.R., Sampson J.R., Whittemore V.H., et al. Tuberous Sclerosis Complex: Developmental Perspectives in Psychiatry, 3rd ed. New York: Oxford University Press, 1999; 29–46.
12. Nyboer J.H., Robertson DM, Gomez M.R. Retinal lesions in tuberous sclerosis. Arch. Ophthalmol. 1976; 94(8): 1277–80.
13. Артюхов И.П., Сакович В.А., Валик О.В. и др. Внедрение современных медицинских технологий в сердечно-сосудистую хирургию. Сибирское медицинское обозрение. 2014; 6: 91–9.
14. Gibson P.G., Coughlan J., Wilson A.J. et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. Electronic Journal Cochrane database of systematic reviews. 2000; 2.

References

1. Dorofeeva M.Yu. The criteria for diagnosis, monitoring of patients, epidemiology. In the book: Tuberous sclerosis. Under the editorship of Dorofeeva M.Yu. Moscow: Practical medicine, 2012: 19–29.
2. Clinical and genetic characteristics of hereditary neurocutaneous syndromes. Author's abstract CandMedSci Shapovlova E.A., specialty 14.01.11. Krasnoyarsk, 2013: 25 http://medical-diss.com/medicina/kliniko-geneticheskaya-harakteristika-nasledstvennyh-neyrokozhnyh-sindromov (29 august 2016).
3. Shnayder N.A., Shapovalova E.A., Dmitrenko D.V., et al. The experience of the specialized study of neurological patients with hereditary neurocutaneous syndromes at the University hospital. Glavvrach. 2014; 2: 57–65.
4. Mosin I.M., Balayan I.G. Ophthalmic manifestations. Tuberous sclerosis. Under the editorship of Dorofeeva M.Yu. Moscow: Practical medicine, 2012; 240, 168–85.
5. Shnayder N.A., Maksimova Yu.V., Maksimov V.N., et al. Tuberous sclerosis (Bourneville's disease): Training manual. Krasnoyarsk, 2010: 112 p.
6. Curatolo P., Bombardieri R. Malformations of the nervous system (tuberous sclerosis). Handbook of Clinical Neurology. Under the editorship of B.V. Elsevier, 3rd ed. 2008; 87: 129–53.
7. Shnayder N.A. Tuberous sclerosis: Definition, Peculiarities of Clinical Course. International Neurological Journal. 2010; 2(32): 5–13.
8. Shnayder N.A., Shapovalova E.A. Epidemiology of phakomatoses. Almanac of Clinical hospital № 51. 2011; 4 (2–3): 46–54.
9. Schwartzl R.A. Genetics of Tuberous sclerosis. Medscape Reference. http://emedicine.medscape.com/article/951002-overview (26 august 2016)
10. Rowley S.A., O'Callaghan F.J., Osborne J.P. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population-base study. Brit. J. Ophthalmol. 2001; 85(4): 420–3.
11. Gomez M.R., Sampson J.R., Whittemore V.H., et al. Tuberous Sclerosis Complex: Developmental Perspectives in Psychiatry, 3rd ed. New York: Oxford University Press, 1999: 29–46.
12. Nyboer J.H., Robertson D.M., Gomez M.R. Retinal lesions in tuberous sclerosis. Arch. Ophthalmol. 1976; 94 (8): 127–280.
13. Artyukhov I.P., Sakovich V.A., Valik O.V. et al. The introduction of modern medical technologies in cardiovascular surgery. Siberian medical review. 2014; 6: 91–9.
14. Gibson P.G., Coughlan J., Wilson A.J. et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. Electronic Journal Cochrane database of systematic reviews. 2000; 2.

Статья поступила 19.08.2016. Принята к печати 30.09.2016.