

## Синдром Шерешевского—Тернера: заместительная терапия эстрогенами и факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений

О.А. ЕВСТИГНЕЕВА<sup>1</sup>, Е.Н. АНДРЕЕВА<sup>1,3</sup>, О.Р. ГРИГОРЯН<sup>1,2</sup>, Н.Н. ВОЛЕВОДЗ<sup>1,2</sup>, Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО<sup>1,2</sup>, И.И. ДЕДОВ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Изучить влияние менопаузальной гормональной терапии (МГТ) на выраженность факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных с синдромом Шерешевского—Тернера (СШТ); выработать алгоритм ведения пациенток с использованием МГТ.

**Материалы и методы.** С 2010 по 2012 г. в рамках проспективного наблюдательного исследования обследовали 41 пациентку с СШТ в возрасте от 14 до 35 лет. Проведен ретроспективный анализ 100 историй болезни пациенток с СШТ за период с 2000 по 2009 г. Оценивали показатели так называемого кардиометаболического риска в зависимости от типа МГТ: индекс массы тела (ИМТ), параметры липидограммы, уровень глюкозы в венозной плазме крови, артериальное давление. В проспективной части исследования по данным обследования с помощью аппарата Ангиоскан оценивали характеристики сосудов (ригидность, тонус стенки, функция эндотелия — ФЭ).

**Результаты.** У 90% больных с СШТ выявлялись факторы риска развития ССО: атерогенная дислипидемия (85%; в общей популяции женщин того же возраста 51%), диастолическая артериальная гипертония (36%; нехарактерно для сопоставимых по возрасту здоровых женщин общей популяции, не более 5%). Помимо увеличения жесткости артериальной стенки (ЖАС) для больных с СШТ типично выраженное нарушение ФЭ. МГТ сопровождалась зависимым от дозы (по содержанию эстрадиола не менее 2 мг) снижением уровня диастолического артериального давления в среднем на 13% за 24 мес, повышением уровня липопротеидов высокой плотности более чем на 10% за 24 мес, а также способствовала уменьшению ЖАС и улучшению ФЭ.

**Заключение.** МГТ, благоприятно влияя на ФЭ сосудов и снижая выраженность атерогенной дислипидемии, потенциально способствует уменьшению риска развития ССО у больных с СШТ.

*Ключевые слова:* синдром Шерешевского—Тернера, менопаузальная гормональная терапия, эстрогены, факторы риска, сердечно-сосудистые осложнения.

## Shereshevsky-Turner syndrome: Estrogen replacement therapy and cardiovascular risk factors

О.А. YEVSTIGNEEVA<sup>1</sup>, Е.Н. ANDREEVA<sup>1,3</sup>, О.Р. GRIGORYAN<sup>1,2</sup>, N.N. VOLEVODZ<sup>1,2</sup>, G.A. MELNICHENKO<sup>1,2</sup>, I.I. DEDOV<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Endocrine Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <sup>3</sup>A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

**Aim.** To investigate the impact of menopausal hormone therapy (MHT) on the expression of risk factors for cardiovascular events (CVEs) in patients with Shereshevsky-Turner syndrome (STS); to elaborate an algorithm for patient management using MHT.

**Subjects and methods.** From 2010 to 2012, a total of 41 patients aged 14 to 35 years with STS were examined in the framework of a prospective observational study. 100 STS case histories in 2000 to 2009 were retrospectively analyzed. The indicators of the so-called cardiometabolic risk, such as body mass index (BMI), lipidogram readings, venous plasma glucose levels, and blood pressure, were estimated in relation to the type of MHT. In the prospective part of the investigation, an angioscan was used to estimate vessel characteristics (stiffness, wall tone, endothelial function (EF)), by using the examination data.

**Results.** 90% of the patients with STS were found to have risk factors for CVEs: atherogenic dyslipidemia (85%; 51% in the general female population of the same age), diastolic hypertension (36%; no more than 5% that is not typical for age-matched healthy general female population). In addition to increased arterial wall stiffness (AWS), obvious EF disorder is typical for STS patients. MHT was accompanied by a dose-dependent (estradiol, at least 2 mg) reduction in diastolic blood pressure by an average of 13% over 24 months, an increase in high density lipoprotein levels by more than 10% over 24 months and also contributed to a decrease in AWS and an improvement in EF.

**Conclusion:** By favorably affecting the EF of vessels and reducing the severity of atherogenic dyslipidemia, MHT potentially enables a reduction in CV risk in patients with STS.

*Keywords:* Shereshevsky-Turner syndrome, menopausal hormone therapy, estrogens, risk factors, cardiovascular events.

ДАД — диастолическое артериальное давление  
ЖАС — жесткость артериальной стенки  
ИМТ — индекс массы тела  
КМР — кардиометаболический риск  
КПОК — комбинированные пероральные контрацептивы

ЛПВП — липопротеиды высокой плотности  
ЛПНП — липопротеиды низкой плотности  
МГТ — менопаузальная гормональная терапия  
МПКТ — минеральная плотность костной ткани  
ОТ — окружность талии

ПАС — прирост амплитуды сигнала  
 ПВ — пульсовая волна  
 САД — систолическое артериальное давление  
 ССО — сердечно-сосудистые осложнения  
 ССС — сердечно-сосудистая система  
 СФ — сдвиг фаз  
 СШТ — синдром Шерешевского—Тернера  
 ТГ — триглицериды

ФР — фактор риска  
 ФЭ — функция эндотелия  
 ХС — холестерин  
 АІр — индекс аугментации  
 АІр75 — нормализованный для пульса 75 уд/мин индекс аугментации  
 RІ — индекс отражения  
 SІ — индекс жесткости

Синдром Шерешевского—Тернера (СШТ) — одна из наиболее частых аномалий половых хромосом, которая встречается у 1 из 2000 новорожденных девочек [1–3]. СШТ является результатом частичной или полной моносомии по X-хромосоме. При СШТ встречаются самые разные пороки развития органов и систем, в первую очередь сердечно-сосудистой, нарушаются физиологические процессы, что приводит к уменьшению ожидаемой продолжительности жизни больных [4].

Отклонения в анатомии грудной аорты и ее ветвей, клапанные пороки выявляются у 65–70% больных с СШТ [5]. Помимо пороков развития сердечно-сосудистой системы (ССС), отмечается повышение риска развития приобретенных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как артериальная гипертензия (АГ), тромбоэмболические осложнения, острый инфаркт миокарда и мозговой инсульт, одной из частых причин смерти больных с СШТ является разрыв аорты [6].

Развитию тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (ССО) способствуют типичные для СШТ нарушения метаболизма, такие как предрасположенность к сахарному диабету, ожирению, дислипидемии [7]. В связи с высокой распространенностью гипогонадизма более 90% женщин с СШТ показана так называемая менопаузальная гормональная терапия (МГТ). Стратификация риска развития ССО у больных с СШТ на современном этапе затруднена, так как очевидно, что простой перенос тактики, применяемой в общей популяции, на пациенток с СШТ некорректен. Нет также однозначного мнения относительно назначения МГТ больным гипогонадизмом. Отсутствие единой научно обоснованной позиции не позволяет унифицировать стратегию ведения больных с СШТ [8, 9]. Таким образом, оценка распространенности факторов риска (ФР) развития ССО и возможного влияния МГТ на риск раз-

вития ССО при СШТ представляется актуальной проблемой здравоохранения.

## Материалы и методы

Работа проведена в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России на базе отделения эндокринной гинекологии. За 2010–2012 гг. в рамках проспективного исследования обследована 41 пациентка с СШТ в возрасте от 14 до 35 лет, средний возраст составил  $25,1 \pm 6,5$  года. У всех больных диагноз подтвержден результатами кариотипирования.

Проведено открытое проспективное наблюдательное сравнительное исследование с оценкой влияния МГТ или комбинированных пероральных контрацептивов (КПОК) на частоту возникновения ФР развития ССО у больных с СШТ. Критериями включения в исследования служили возраст от 14 до 35 лет, установленный диагноз СШТ. Наличие другой патологии эндокринной системы не являлось фактором исключения, а рассматривалось как дополнительный параметр исследования. Критерием исключения служило хирургическое лечение по поводу коарктации аорты или другого порока сердца. Протокол клинического исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ ЭНЦ Минздрава России. Исследование проводили в соответствии с положениями, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и принципами надлежащей клинической практики (GCP).

В зависимости от статуса по проведению МГТ/КПОК больные разделены на 4 группы: 1-я — 7 пациенток, не получающих МГТ (средний возраст  $25,4 \pm 3,2$  года); 2-я группа — 12 пациенток, получающих в рамках МГТ 1 мг эстрадиола (средний возраст  $23,7 \pm 4,4$  года); 3-я группа — 14 женщин, получающих в рамках МГТ 2 мг эстрадиола (средний возраст  $26,2 \pm 5,3$  года); 4-я группа — 8 пациенток, получающих КПОК (средний возраст  $28,4 \pm 3,6$  года).

Пациентки 2-й группы получали дидрогестерон + эстрадиол (фемостон 1/10), пациентки 3-й группы — один из двух препаратов: фемостон 2/10, либо левоноргестрел + эстрадиол, пациентки 4-й группы — этинилэстрадиол + дезогестрел.

Все пациентки проходили динамическое обследование, в ходе которого регистрировались все нежелательные явления. На рисунке представлено распределение обследованных больных по кариотипу.

Кроме того, в рамках ретроспективной части исследования проведен анализ амбулаторных карт 100 больных с СШТ, которым проведены обследование и лечение в отделении эндокринной гинекологии ЭНЦ МЗ РФ с 2000 по 2010 г. Отбирали карты больных, у которых была доступна информация, соответствующая следующим минимальным требованиям: кариотип, результаты эхокардиографии (ЭхоКГ), проведение и вид КПОК/МГТ. Возраст больных с СШТ ретроспективной когорты составил от 15 до 46 лет ( $32 \pm 8,7$  года).

В лаборатории ФГБУ ЭНЦ проводили гормональный и биохимический анализы крови, а также оценку свертывающей си-

### Сведения об авторах:

*Евстигнеева Ольга Анатольевна* — аспирант ФГБУ ЭНЦ МЗ; врач поликлиники ФНПР ГЗ Москвы

*Андреева Елена Николаевна* — д.м.н., проф., зав. отделением эндокринной гинекологии с группой скрининга и профилактики репродуктивных нарушений ФГБУ ЭНЦ МЗ; проф. каф. репродуктивной медицины и хирургии ФДПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова

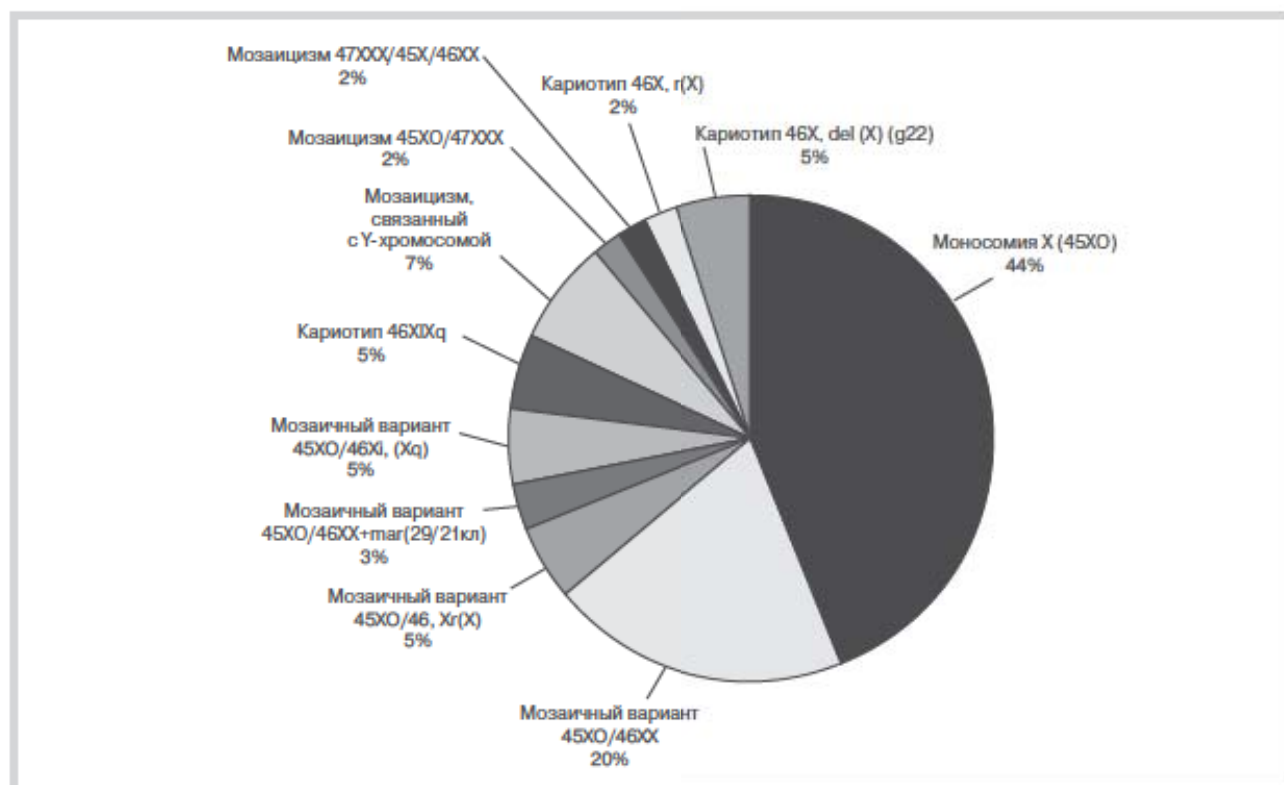
*Волеводз Наталья Никитична* — д.м.н., проф., зам. директора по доклинической диагностике ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ; проф. каф. эндокринологии и диабетологии (педиатрический факультет) Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

*Мельниченко Галина Афанасьевна* — д.м.н., проф., акад. РАН, директор института Клинической эндокринологии ФГБУ ЭНЦ МЗ; проф. каф. эндокринологии (лечебный факультет) Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

*Дедов Иван Иванович* — д.м.н., проф., акад. РАН, директор ФГБУ ЭНЦ МЗ, почетный проф. Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра эндокринологии (лечебный факультет)

### Контактная информация:

*Григорян Ольга Рафаэльевна* — д.м.н., г.н.с. отделения эндокринной гинекологии с группой скрининга и профилактики репродуктивных нарушений; доц. каф. эндокринологии и диабетологии (педиатрический факультет) Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; e-mail: iceberg1995@mail.ru



Распределения 41 больной по кариотипу.

стемы крови. Ультразвуковое исследование органов малого таза, молочных желез и щитовидной железы выполняли на ультразвуковых аппаратах Hewlett Packard Image Point (США), Agilent Son's 4500 (США) с использованием линейного трансабдоминального и вагинального датчиков с частотой 3,5 МГц по общепринятой методике. Минеральную плотность костной ткани (МПКТ) определяли на денситометре фирмы «Lunar» (США) методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Оценивали МПКТ поясничных позвонков (совокупная МПКТ в регионе  $L_1-L_{iv}$ ) и проксимальном отделе бедренной кости (в области Wards). Результаты исследования выражали в абсолютном содержании (в граммах) костной ткани и сравнивали с референсной базой данных, представленной фирмой-производителем. Полученные значения МПКТ выражали в граммах на  $1\text{ см}^2$ . В целях оценки полученных показателей использовали Z-критерий и T-критерий для данного хронологического возраста и пола. Значение Z- и T-критерия менее 2,5 расценивали как остеопороз, а при в диапазоне от -1,0 до -2,5 — как остеопения.

Электрокардиограмму регистрировали с помощью 12-канального электрокардиографа Philips Page Writer Xli (Голландия).

Исследование структур и функции сердца, которое основано на регистрации отраженных импульсных сигналов ультразвука, генерируемых эхокардиографическим датчиком частотой 3,5 МГц, проводили на ультразвуковом аппарате Philips iE-33, ду-

плексное исследование сосудов шеи — на приборе LOGIQ-9. Данный метод объединяет возможности В-режима (визуальная интерпретация физического состояния сосудов и прилежащих к ним тканей) и доплероскопии (исследование качественных и количественных характеристик кровотока)\*.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6. Качественные признаки сравнивали между собой с помощью критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера. Для каждого количественного признака выполняли оценку нормальности распределения с помощью критерия Шапиро—Уилка. Для изучения межгрупповых различий нормально распределенных признаков оценивали дисперсии распределений признаков в двух сравниваемых группах по критерию Левена. Непараметрические признаки описаны в виде медианы и интерквартильного размаха — Me (25-й перцентиль; 75-й перцентиль). Для оценки межгрупповых различий использовали критерий U Манна—Уитни. Для анализа зависимостей между выборками найдены коэффициенты ранговой корреляции Спирмена.

**Оценка параметров риска развития ССЗ и/или СД (кардиометаболического риска — КМР).** При анализе распространенности ФР развития ССО у больных проспективной и ретроспективной когорты получены следующие результаты (табл. 1). Согласно приведенным данным у больных обеих когорт выявлена умеренная атерогенная дислипидемия, что проявлялось в повышении уровня общего ХС до 5,2 и 5,4 ммоль/л соответственно в проспективной и ретроспективной когортах больных.

Для оценки влияния МГТ на параметры КМР мы сравнили их значения в группах больных в зависимости от типа получаемой МГТ. Результаты представлены в табл. 2.

На фоне МГТ или КПОК отмечалось статистически значимое снижение ДАД. В группе больных, не получавших МГТ или КПОК, констатирована диастолическая АГ (ДАД  $92 \pm 6,3$  мм рт.ст.), в группе больных, получавших МГТ с дозой эстрадиола 1 мг/сут, ДАД составляло  $83,6 \pm 5,1$  мм рт.ст., в группе МГТ с дозой эстрадиола 2 мг/сут —  $80,8 \pm 4,8$  мм рт.ст., и наконец, в группе КПОК —  $88,2 \pm 7,4$  мм рт.ст. ( $p < 0,05$  при сравнении значений во

\* Результат может быть получен в доплеровском спектре, который может быть дополнен цветовым картированием. Дуплекс позволяет определить любую аномалию сосудистого русла (окклюзию, стеноз, патологическую извитость), а также установить скорость кровотока, его изменение и причину, влияющую на ток крови и его скорость (тромб, эмбол, атеросклеротические бляшки) и исследование состояния сосудистой стенки с помощью аппарата Ангиоскан (двухканального устройства, позволяющего регистрировать пульсовую волну (ПВ) с пальцев обеих рук, что дает возможность выявить нарушение функции эндотелия — ФЭ) [10].

2-й и 3-й группах со значениями в 1-й группе), во всех этих группах ДАД оставалось в пределах нормы.

Кроме того, выявлено статистически значимое повышение уровня ЛПВП —  $0,6 \pm 0,09$  ммоль/л в 1-й группе против  $1,5 \pm 0,2$ ,  $1,7 \pm 0,35$  и  $1,3 \pm 0,27$  во 2, 3 и 4-й группах соответственно. Выявлена сильная положительная корреляция между дозой эстрогена в МГТ и уровнем ЛПВП ( $r=0,74$ ).

**Таблица 1.** Параметры КМР в проспективной и в ретроспективной когортах больных ( $n=104$ )\*

Параметр	Проспективная когорта ( $n=41$ )	Ретроспективная когорта ( $n=63$ )
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$24 \pm 5,8$	$23 \pm 4,6$
ОТ, см	$78 \pm 6,2$	$81 \pm 9,7$
САД, мм рт.ст.	$124 \pm 16,3$	$132 \pm 18,4$
ДАД, мм рт.ст.	$85 \pm 6,9$	$79 \pm 7,2$
Общий ХС, ммоль/л	$5,2 \pm 0,84$	$5,4 \pm 1,1$
ЛПНП, ммоль/л	$3,8 \pm 0,31$	$3,6 \pm 0,38$
ЛПВП, ммоль/л	$1,4 \pm 0,12$	$1,2 \pm 0,2$
ТГ, ммоль/л	$1,8 \pm 0,65$	$1,74 \pm 0,48$
Глюкоза, ммоль/л	$4,3 \pm 1,2$	$4,5 \pm 1,4$

*Примечание.* \* — при сравнении значения всех параметров между когортами  $p > 0,05$ . ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ХС — холестерин; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ТГ — триглицериды.

Таким образом, МГТ в зависимости от дозы (по содержанию эстрадиола) повышает уровень протективных в отношении риска развития атеросклероза ЛПВП, не влияя на уровень общего ХС. МГТ и КПОК способствуют снижению уровня ДАД на 13% ( $p < 0,01$ ) у больных с СШТ.

**Оценка состояния сосудистой стенки у больных с СШТ.** Эту оценку проводили с помощью аппарата Ангиоскан. Оценивали следующие параметры контурного анализа ПВ: индекс жесткости (SI), который отражает жесткость аорты; индекс отражения (RI) — параметр, характеризующий тонус мелких резистивных артерий; индекс аугментации, служащий индикатором состояния ССС (AIP), нормализованный для пульса 75 уд/мин индекс аугментации (AIP75), в окклюзионной пробе определяли прирост амплитуды сигнала (ПАС) и сдвиг фаз (СФ). Параметры оценки состояния сосудистой стенки с помощью аппарата Ангиоскан приведены в табл. 3. Значение практически всех параметров контурного анализа в группах больных, получавших МГТ или КПОК, оказалось ниже, чем в группе больных, не получавших гормональной терапии.

Кроме того, выполняли окклюзионную пробу, во время которой пережимали артерии на руке испытуемого на несколько минут. В ответ на окклюзию после освобождения конечности регистрировали выраженность дилатации сосудов. Полученные данные характеризовали ФЭ. Результаты окклюзионной пробы представлены в табл. 4. В группах МГТ с дозой эстрадиола 1 или 2 мг отмечалось приблизительно одинаковое статистически значимое повышение амплитуды сигнала по сравнению с 1-й и 4-й группами. СФ оказался сниженным в группах больных, не получавших МГТ и получавших КПОК, однако у больных 4-й группы этот параметр оказался статистически значимо выше, чем в 1-й.

При анализе параметров контурного анализа ПВ у больных, не получавших МГТ, наблюдались отчетливые признаки наруше-

**Таблица 2.** Параметры КМР в группах больных проспективной когорты в зависимости от статуса МГТ ( $n=41$ )

Параметр	1-я группа ( $n=7$ )	2-я группа ( $n=12$ )	3-я группа ( $n=14$ )	4-я группа ( $n=8$ )
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$23,9 \pm 3,2$	$24,6 \pm 4,1$	$24,8 \pm 4,6$	$22,6 \pm 3,8$
ОТ, см	$80 \pm 6,3$	$76 \pm 4,9$	$79 \pm 5,8$	$82 \pm 6,1$
САД, мм рт.ст.	$128,4 \pm 12,4$	$134,1 \pm 15,2$	$125,3 \pm 13,6$	$131,7 \pm 15,4$
ДАД, мм рт.ст.	$92 \pm 6,3$	$83,6 \pm 5,1^*$	$80,8 \pm 4,8^*$	$88,2 \pm 7,4$
Общий ХС, ммоль/л	$5,5 \pm 0,8$	$5,3 \pm 0,6$	$5,2 \pm 0,44$	$4,9 \pm 0,7$
ЛПНП, ммоль/л	$4,2 \pm 0,21$	$3,3 \pm 0,22$	$3,2 \pm 0,13$	$3,8 \pm 0,34$
ЛПВП, ммоль/л	$0,6 \pm 0,09$	$1,5 \pm 0,2^*$	$1,7 \pm 0,35^{**}$	$1,3 \pm 0,17^*$
ТГ, ммоль/л	$1,2 \pm 0,38$	$1,3 \pm 0,1$	$1,4 \pm 0,22$	$1,1 \pm 0,26$
Глюкоза, ммоль/л	$4,5 \pm 1,3$	$3,9 \pm 1,9$	$4,2 \pm 1,6$	$4,4 \pm 1,36$

*Примечание.* Различия статистически значимы при сравнении с уровнем в 1-й группе (\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ).

**Таблица 3.** Параметры контурного анализа ПВ с помощью аппарата Ангиоскан по группам больных из проспективной части исследования в зависимости от типа получаемой МГТ ( $n=41$ )

Параметр	1-я группа ( $n=7$ )	2-я группа ( $n=12$ )	3-я группа ( $n=14$ )	4-я группа ( $n=8$ )
SI, м/с	9,4 (8,2; 10,3)	7,3 (6,8; 9,2)* <sup>1,3</sup>	6,4 (5,7; 7,6)* <sup>1,2,4</sup>	8,2 (7,3; 9,1)
RI, %	36,2 (28,7; 43,9)	26,7 (22,4; 31,5)* <sup>1,4</sup>	22,3 (19,9; 27,1)* <sup>1,4</sup>	34,4 (28,3; 37,8)
AIP, %	18,2 (6,7; 23,2)	3,8 (-4,2; 10,3)* <sup>1,3,4</sup>	-7,2 (-12,5; 3,8)* <sup>1,2,4</sup>	14,7 (2,9; 20,6)* <sup>2,3</sup>
AIP75, %	13,2 (3,8; 18,3)	1,5 (-2,6; 6,4)* <sup>1,3,4</sup>	4,7 (-9; 1,3)* <sup>1,2,4</sup>	7,7 (-2,6; 16)* <sup>2,3</sup>
SPa, мм рт.ст.	127 (124; 132)	123 (121; 128)	131 (127; 134)	128 (126; 132)

*Примечание.* Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. SPa — систолическое давление в аорте. Здесь и в табл. 4: \* —  $p < 0,05$ .

**Таблица 4.** Результаты окклюзионной пробы

Параметр	1-я группа ( $n=7$ )	2-я группа ( $n=12$ )	3-я группа ( $n=14$ )	4-я группа ( $n=8$ )
ПАС	1,6 (1,2; 1,9)	2,3 (1,9; 2,6)* <sup>1,4</sup>	2,5 (2,1; 2,8)* <sup>1,4</sup>	1,5 (1,3; 1,8)
СФ	7,2 (3,6; 11,4)	12,8 (8,6; 21,9)* <sup>1,3,4</sup>	26,7 (18,4; 38,5)* <sup>1,2,4</sup>	9,3 (1,4; 15,6)* <sup>1,2,3</sup>

ния структуры функционирования артериальной системы, выявляемые в 100% случаев. Повышение SI свидетельствовало о снижении эластичности аорты. МГТ в зависимости от дозы у 77% больных приводила к снижению SI. Он оказался повышенным в 1-й и 4-й группах.

В окклюзионной пробе оценивали ФЭ. Выявлено ее нарушение у больных в 1-й и 4-й группах, что проявилось в уменьшенном расширении артериол в ответ на прирост кровотока, а также в уменьшении СФ. МГТ способствовала зависимой от дозы нормализации перечисленных показателей, и это свидетельствует, что применение МГТ способствует улучшению ФЭ.

## Обсуждение

Целью нашей работы явились изучение распространенности врожденных аномалий сердца и распространенности ФР развития ССО у больных с СШТ, а также оценка влияния на эти параметры разных режимов МГТ.

Мы провели оценку распространенности общепринятых ФР развития атеросклеротических заболеваний у больных с СШТ. В обеих когортах больных значения таких параметров, как ИМТ, ОТ, САД, не выходили за пределы нормы, при этом статистически значимо не различались между группами больных; в то же время у больных обеих когорт выявлялось умеренное повышение уровня общего ХС в основном за счет ЛПНП, хотя уровень ЛПВП оказался в пределах нормы, выявлялось повышение уровня ТГ. Гиперхолестеринемия — один из основных независимых ФР прогрессирования атеросклероза. Таким образом, в нашем исследовании подтверждено наличие атерогенной дислипидемии у молодых больных с СШТ из российской популяции. Наши данные согласуются с результатами, полученным у больных, проживающих в других регионах.

Международные и отечественные рекомендации постулируют необходимость МГТ, начиная с 12 лет, с постепенным увеличением содержания эстрогенного компонента [1, 11]. Мы провели оценку влияния режима МГТ на наличие и выраженность различных ФР развития ССО у больных с СШТ. На фоне МГТ или КПОК отмечалось статистически значимое снижение ДАД по сравнению с больными 1-й группы. АГ страдают приблизительно 50% больных с СШТ [12, 13]. В нашем исследовании больным не выполнялось суточного мониторирования АД и, возможно, поэтому у большинства больных превышение пороговых нормальных уровней АД не зарегистрировано. Тем не менее даже при измерении АД методом Короткова у больных 1-й группы (не получавших МГТ) оказалось возможным констатировать диастолическую АГ. Вне зависимости от дозы эстрогенного компонента МГТ приводила к статистически значимому снижению ДАД, чего не наблюдалось на фоне КПОК.

Кроме того, МГТ в зависимости от дозы приводила к статистически значимому повышению уровня ЛПВП. Если средний уровень ЛПВП у больных проспективной когорты не отличался от нормы, то при анализе по группам выраженность атерогенной дислипидемии оказалась максимальной в группе больных, не получавших МГТ. Таким образом, МГТ с учетом антиатерогенных свойств ЛПВП способна предотвратить развитие атеросклероза и улучшить прогноз у больных с СШТ.

В работе С. Gravholt и соавт. [14] МГТ сопровождалась уменьшением толерантности к углеводам, однако, как и в нашем исследовании, приводила к снижению ДАД. J. Ostberg и соавт. [15] показали зависимое от дозы влияние МГТ на параметры метаболизма у больных с СШТ: с увеличением дозы эстрадиола (максимально 4 мг) уровень ЛПВП увеличивался, а концентрация глюкозы умеренно снижалась. Эти результаты согласуются с полученными нами данными.

При оценке параметров контурного анализа ПВ у больных, не получавших МГТ, наблюдались отчетливые признаки нарушения структуры функционирования артериальной системы. Повышение SI свидетельствует о снижении эластичности аорты. У больных 1-й группы (без МГТ) и 4-й группы (КПОК) отмечались статистически значимо ( $p < 0,05$ ) большие значения этого показателя, чем у больных 2-й и 3-й групп (получавших МГТ). Это наряду со снижением SI свидетельствует о повышении эластичности артерий на фоне МГТ.

RI оказался повышенным в 1-й и 4-й группах, при этом в указанных группах статистически значимо ( $p < 0,05$ ) отличался от более низких и нормальных уровней в группах больных, получавших МГТ в дозе 1 мг (2-я группа) или 2 мг (3-я группа) эстрогена. Таким образом, для больных с СШТ характерно повышение тонуса периферических артерий и артериол, МГТ способствует снижению их тонуса.

При окклюзионной пробе выявлено нарушение ФЭ у больных в 1-й и 4-й группах, что проявилось в уменьшенном расширении артериол в ответ на увеличение кровотока, а также в уменьшении СФ. При этом МГТ способствовала нормализации данных показателей (статистически значимое отличие от параметров в 1-й и 2-й группах, причем изменения зависели от дозы), что согласуется с данными зарубежных исследователей. В исследовании M. Elsheikh и соавт. [16] проведение МГТ у больных с СШТ сопровождалось снижением АР, характеризующего жесткость аорты. С учетом того, что в этом исследовании изменений параметров липидного состава крови или АД под действием МГТ не наблюдалось, можно сделать вывод о снижении жесткости артериальной стенки (ЖАС) под действием МГТ через другие механизмы, в частности улучшение ФЭ. Данное предположение подтверждается полученными нами данными.

Уменьшение ЖАС, склонности артериол к спазму и улучшение ФЭ у больных с СШТ, получавших МГТ, соответствует полученным нами результатам и данным литературы о снижении ряда ФР, поражающих стенку артерий, под действием МГТ. По нашим данным, МГТ приводит к снижению уровня ДАД и повышению уровня проативных ЛПВП.

Таким образом, МГТ, благоприятно влияя на ФЭ сосудов и снижая выраженность атерогенной дислипидемии, потенциально способствует уменьшению риска развития ССО у больных с СШТ.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №17-75-30035.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Волеводз Н.Н. Федеральные клинические рекомендации «Синдром Шерешевского—Тернера (СШТ): клиника, диагностика, лечение». *Проблемы эндокринологии*. 2013;60(4):65-76. [Volevodz NN. Federal clinical practice guidelines on the diagnosis and treatment of Shereshevsky-Turner syndrome. *Problems of Endocrinology*. 2013;60(4):65-76. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/probl201460452-63>
2. *Эндокринология. Национальное руководство*. Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016:1112. [Dedov II, Melnichenko GA. *Endocrinology: the national leadership*. М.: GEOTAR-Media; 2016:1112. (In Russ.)].
3. Carel JC, Mathivon L, Gendrel C, Ducret JP, Chaussain JL. Near normalization of final height with adapted doses of growth hormone in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(5):1462-1466. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.5.4777>
4. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA. United Kingdom Clinical Cytogenetics Group. Mortality in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(12):4735-4742. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1049>
5. Lee SH, Jung JM, Song MS, Choi SJ, Chung WY. Evaluation of cardiovascular anomalies in patients with asymptomatic Turner syndrome using multidetector computed tomography. *J Korean Med Sci*. 2013;28(8):1169-1173. <https://doi.org/10.3346/jkms.2013.28.8.1169>
6. Mortensen KH, Andersen NH, Gravholt CH. Cardiovascular phenotype in Turner syndrome—integrating cardiology, genetics, and endocrinology. *Endocr Rev*. 2012;33(5):677-714. <https://doi.org/10.1210/er.2011-1059>
7. Turtle EJ, Sule AA, Bath LE, Denvir M, Gebbie A, Mirsadraee S, Webb DJ. Assessing and addressing cardiovascular risk in adults with Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(5):639-645. <https://doi.org/10.1111/cen.12104>
8. Cintron D, Rodriguez-Gutierrez R, Serrano V, Latortue-Albino P, Erwin PJ, Murad MH. Effect of estrogen replacement therapy on bone and cardiovascular outcomes in women with Turner syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2016;Jul 29 [Epub ahead of print]
9. Gawlik A, Kaczor B, Kaminska H, Zachurzok-Buczynska A, Gawlik T, Malecka-Tendera E. Quality of medical follow-up of young women with Turner syndrome treated in one clinical center. *Horm Res Paediatr*. 2012;77(4):222-228. <https://doi.org/10.1159/000337780>
10. Парфенов А.С. Ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний с использованием аппаратно-программного комплекса «Ангиоскан-01». *Поликлиника*. 2012;(2):70-74. [Parfyonov AS. Early diagnosis of warmly vascular diseases with use of the hardware program Angioskan-01 complex. *Policlinic*. 2012;(2):70-74. (In Russ.)].
11. Bondy CA. Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(1):10-25. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1374>
12. De Groote K, Demulier L, De Backer J, De Wolf D, De Schepper J, Tsjoen G, De Backer T. Arterial hypertension in Turner syndrome: a review of the literature and a practical approach for diagnosis and treatment. *J Hypertens*. 2015;33(7):1342-1351. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000599>
13. Elsheikh M, Casadei B, Conway GS, Wass JA. Hypertension is a major risk factor for aortic root dilatation in women with Turner's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54(1):69-73.
14. Gravholt CH, Naeraa RW, Nyholm B, Gerdes LU, Christiansen E, Schmitz O, Christiansen JS. Glucose metabolism, lipid metabolism, and cardiovascular risk factors in adult Turner's syndrome. The impact of sex hormone replacement. *Diabetes Care*. 1998; 21(7):1062-1070.
15. Ostberg JE, Storry C, Donald AE, Attar MJ, Halcox JP, Conway GS. A dose-response study of hormone replacement in young hypogonadal women: effects on intima media thickness and metabolism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(4):557-564. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02772.x>
16. Elsheikh M, Bird R, Casadei B, Conway GS, Wass JA. The effect of hormone replacement therapy on cardiovascular hemodynamics in women with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(2):614-618. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.2.6384>

Поступила 23.11.16