

## ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ У ЖЕНЩИН В МЕНОПАУЗЕ, ИМЕЮЩИХ АРТЕРИАЛЬНУЮ ГИПЕРТЕНЗИЮ

**Корягина Наталья Александровна,**

Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера  
ООО «Клиника женского здоровья», Пермь, Россия

**Аннотация.** У 60 работающих женщин г. Перми трудоспособного возраста в менопаузе исследована сосудодвигательная функция эндотелия. В группе с артериальной гипертензией определяются нарушения эндотелийзависимой дилатацией плечевых артерий (ЭЗВД) в 47,5%, также выявляется их структурная перестройка с увеличением толщины комплекса интима-медиа.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, факторы риска, трудоспособный возраст, дисфункция эндотелия.

## ENDOTHELIAL FUNCTION IN WORKING WOMEN 40-60 YEARS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

**Koryagina Natalia Aleksandrovna**

Perm State Medical Academy acad. EA Wagner

**Abstract.** In 60 women working age in menopausal vasomotor endothelial function was investigated. In the group with hypertensive disorders of endothelium determined brachial artery dilation (EDVD) in 47.5%, also revealed its restructuring with increasing thickness of the intima-media complex.

**Keywords:** Hypertension, risk factors, working age, endothelial dysfunction.

**Актуальность.** В Российской Федерации (РФ) основным лидирующим модифицируемых факторов риска остается артериальная гипертензия (АГ), встречающаяся приблизительно у 26% граждан страны [1,2] и оказывающая влияние на качество и продолжительность жизни, особенно актуально для работающих лиц [3]. В конце 20-го столетия было не только интенсивное развитие фундаментальных представлений патогенеза АГ, но и критический пересмотр многих позиций о причинах, механизмах развития и лечении этого заболевания. На сегодня отчетливо сформировалось направление, которое позволило обозначить эндотелий как орган-мишень при АГ [4,5]. В настоящее время наличие дисфункции эндотелия (ДЭ) при АГ не вызывает сомнения [6,7]. В клиническую практику внедрены неинвазивные методы, позволяющие оценить сосудодвигательную функцию эндотелия при различных состояниях, основанные на измерении диаметра сосуда с помощью ультразвуковых аппаратов высокого разрешения в доплерографическом режиме, выявить дисфункцию эндотелия [8]. Эндотелий рассматривается, с одной стороны, как наиболее рано

поражающийся орган-мишень при АГ, а с другой стороны - как источник повышения АД [5,7].

Известно, что частота развития артериальной гипертензии у женщин существенно увеличивается с наступлением менопаузы. У женщин перименопаузального возраста, страдающих менопаузальным синдромом, частота развития АГ возрастает до 52,4% по сравнению со здоровыми женщинами данной возрастной группы, что повышает риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) в 3 раза, а инсульта - в 7 раз [3,9].

Спектр действия эстрогенов на организм достаточно обширен, но наиболее важными среди них являются эндотелийзависимая и эндотелийнезависимая вазодилатация, регуляция антиоксидантного и липидного статуса организма. Кроме того, эстрогены осуществляют ингибирование экспрессии молекул адгезии и агрегации тромбоцитов и антитромботическое действие [9,10]. Происходящее во время менопаузы естественное прекращение выработки половых гормонов - эстрогенов, приводит к развитию дисфункции эндотелия и повышению активности тромбообразования.

Женщины в постменопаузе представляют группу повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [9]. Открыты специфические эстрогеновые рецепторы в клетках сосудистой стенки и сердечной мышце [9,10,11]. Установлено, что применение эстрогенов у женщин с нормальными показателями артериального давления в перименопаузе защищает их от возрастных изменений функции эндотелия, восстанавливает механизм эндотелийзависимой вазодилатации и увеличивает содержание оксида азота в сосудистой стенке [11,12,13]. Данные о влиянии эстрогенов на функцию эндотелия у женщин в постменопаузе с различными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний противоречивы [14,15,16].

**Цель работы:** оценить сосудодвигательную функцию эндотелия у работающих женщин 40-60 лет в реальной клинической практике.

**Материалы и методы.** В группу исследования вошли 60 женщин 40-60 лет без установленного диагноза ССЗ в менопаузе с давностью последней менструации около одного года. Из них 40 человек составили группу пациентов, страдающих АГ различной степени тяжести. В группу сравнения вошли 20 условно здоровых женщин, находящихся в менопаузе, без патологии сердечно-сосудистой системы. Критерии включения в исследование: трудоспособные женщины в возрасте от 40 до 60 лет; менопауза; занятость на предприятиях г. Перми; отсутствие на начало исследования острых или обострения хронических воспалительных заболеваний, согласие пациента участвовать в исследовании (было взято письменное согласие по обработке персональных данных респондента, согласно ФЗ №152 «О персональных данных»); отсутствие группы инвалидности. Критерии исключения: симптоматическая АГ; беременность; наличие регулярного менструального цикла; использование гормональных оральных контрацептивов женщинами; обострение хронических или появление острых воспалительных заболеваний в процессе исследования; назначения антикоагулянтов, а также другая патология, способная оказать влияние на реактивность периферических артерий.

Исследование проводилось в г. Перми на базе частной медицинской клиники ООО «Клиника женского здоровья» (далее Клиника) совместно с сотрудниками ГБОУ ВПО «ПГМА им. ак. Е.А.Вагнера» Минздравсоцразвития России. В 2009-2011 годах у кардиолога осмотрены и обследо-

дованы 300 человек, наше внимание привлекли работающие женщины 40-60 лет без установленной группы инвалидности. Пациентки обращались в Клинику самостоятельно для консультации и проведения обследований, при этом могли иметься жалобы на заболевания сердечно-сосудистой системы. Диагностика эссенциальной и симптоматической АГ, отсутствия АГ осуществлялась в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов по артериальной гипертензии [17]. Наличие менопаузы у включенных в исследование больных подтверждалось по уровню фолликулирующего гормона, увеличение которого свыше 31,0 мМЕ/мл является достоверным критерием наступления менопаузы. У всех респондентов мы оценили сосудодвигательную функцию эндотелия на цифровом универсальном ультразвуковом аппарате, построенном с использованием технологии TruScan, Logiq 5 Expert (фирма «General Electric» США) линейным датчиком 10 МГц (по методу D.S.Celermajer et al., 1992). Стимулом, вызывающим зависимую от эндотелия дилатацию периферических артерий, была реактивная гиперемия, создаваемая манжетой, наложенной проксимальнее места измерения. На 5-й минуте создавалось давление на 40-50 мм рт. ст. выше систолического. Диаметр и скорость оценивали после снятия манжеты через 60 секунд. После восстановления диаметра артерии (через 15 минут) респондент принимал 0,5 мг нитроглицерина сублингвально. В данной методике нитроглицерин использовался в качестве эндотелийнезависимого стимула, вызывающего релаксацию периферических сосудов. Измерение повторяли через 2 минуты после приёма нитроглицерина. Реакцию на усиление кровотока рассчитывали как разницу диаметра на фоне реактивной гиперемии и исходного в фазу диастолы, реакцию на нитроглицерин - как разницу диаметра на 2-й минуте после приёма нитроглицерина и исходного.

Проводилось измерение толщины комплекса интима-медиа (КИМ) плечевой артерии в фазу диастолы.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере типа IBM PC/AT с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.2.

**Результаты и обсуждение.** Нами проанализированы показатели сосудистой реактивности плечевой артерии при АГ и у здоровых лиц. При АГ: исходный диаметр плечевой артерии в покое

составил в среднем  $0,40 \pm 0,007$  см. На фоне реактивной гиперемии он увеличился на  $0,033 \pm 0,005$  см, а в ответ на нитроглицерин его прирост достоверно больше - на  $0,055 \pm 0,006$  см ( $p=0,016$ ). У пациентов, включенных в исследование, показатель прироста диаметра артерии на эндотелийзависимый стимул, выраженный в процентах к исходному диаметру, составлял  $13,31 \pm 10,8\%$ . Более того, у 10% больных при проведении пробы с реактивной гиперемией определялась парадоксальная вазоконстрикторная реакция, которая свидетельствует о более выраженной дисфункции эндотелия (рис.1). У 15 больных (37,5% от всех обследуемых лиц) диаметр во время реактивной гиперемии увеличивался менее чем на 10%, т.е. выявлена сосудодвигательная дисфункция, зависящая от эндотелия. Причем у 6 пациентов (15%) ранее наблюдались сердечно-сосудистые осложнения (инсульты, инфаркты миокарда). Среди пациентов с выявленной парадоксальной вазоконстрикцией, которая маркирует

более тяжелый характер нарушений в сосудодвигательной функции, из 4 человек у 2 в анамнезе выявлены данные осложнения. При определении реактивности плечевой артерии на независимый от эндотелия стимул с использованием нитроглицерина у 70% пациентов реакция на нитраты была сохранена, однако у 23% выявлялся недостаточный ответ на стимул, а у 7% человек наблюдалась парадоксальная вазоконстрикция (рис.2). Известно, что нитраты оказывают значительное воздействие именно на артерии с дисфункциональным или поврежденным эндотелием. В группе сравнения показатели ЭЗВД, ЭНВД и КИМ представлены в таблице 1. При анализе показателей ЭЗВД 2 группы в 80% случаев реакция сохранена, отмечают лица с недостаточной вазодилатацией, но их число достоверно отличается от группы с АГ,  $p < 0,005$ . При проведении пробы с нитроглицерином ЭНВД: нормальная реакция 88%, вазодилатация менее 10% у 12% условно здоровых женщин.

Таблица 1

Состояние сосудодвигательной функции у работающих женщин 40-60 лет

Показатели	Группа 1 (пациентки с АГ), n= 40	Группа 1, (пациентки с ССО), n=9 p	Группа 1, (пациентки без ССО), n=31 p	Группа 2 (группа сравнения), n=20 p
ЭЗВД плечевой артерии, %	13,31±10,8	1,56±7,17 0,00016	15,85±8,84 0,00012	17,19±3,64 0,048
		p*=0,000035		
ЭНВД плечевой артерии, %	16,27±10,89	11,1±10,69 0,0004	18,46±15,5 0,07	21,27±5,80 0,08
		p*=0,14		
КИМ плечевой артерии, см	0,075±0,014	0,082±0,003 0,000022	0,07±0,013 0,001	0,043±0,002 0,000025
		p*=0,000193		

Примечание: p (критерий Манна–Уитни); - достоверность различий показателей больных и практически здоровых; p\* (критерий Манна–Уитни) - достоверность различий показателей в группах с наличием или отсутствием сердечно-сосудистых осложнений в анамнезе); АГ — артериальная гипертензия; ЭЗВД- эндотелийзависимая вазодилатация, ЭНВД – эндотелийнезависимая вазодилатация; ССО – сердечно-сосудистые осложнения.

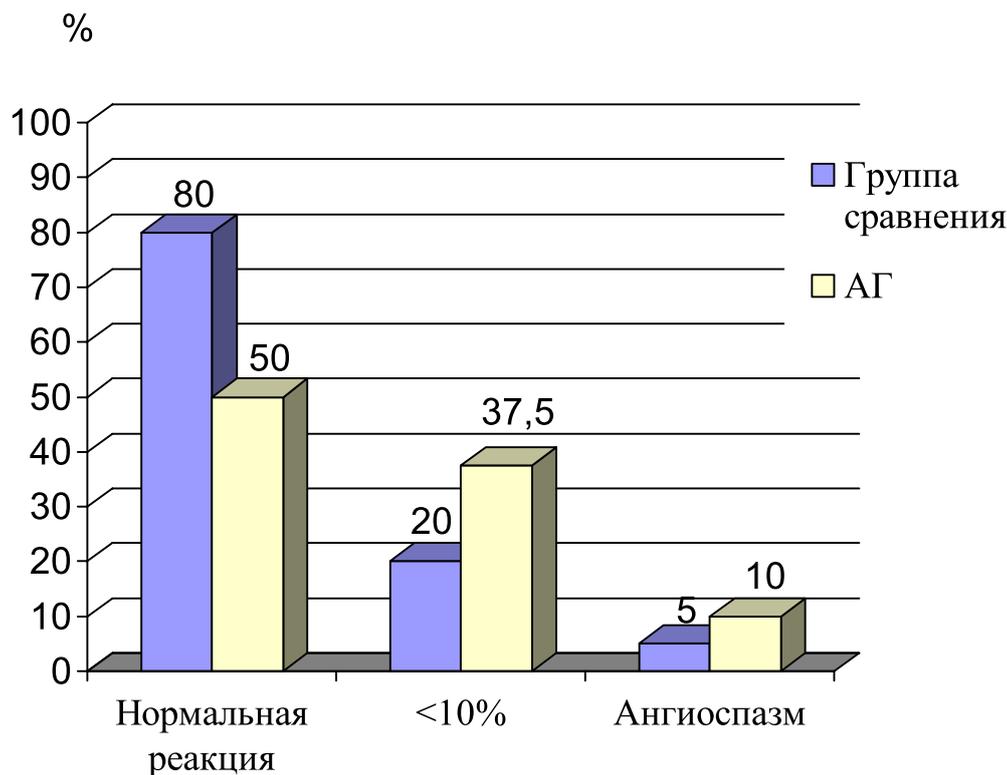


Рис. 1. Распространенность и структура нарушений вазодилатирующей функции эндотелия (ЭВД).

Ультразвуковой метод позволяет также выявлять морфологические изменения в артериях путем измерения комплекса интима-медиа. КИМ при АГ составила  $0,079 \pm 0,002$  см (табл.1). Величина КИМ плечевой артерии тесно взаимосвязана с показателем прироста диаметра плечевой артерии при проведении ПРГ ( $R=-0,37$ ;  $p=0,025$ ) у больных АГ с выявленной ДЭ. У толщины КИМ имеется корреляция с наличием сердечно-сосудистых осложнений ( $R=0,55$   $p=0,000032$ ).

По отношению к группе практически здоровых лиц, выявленная ДЭ может указывать на опосредованно на влияние дефицита эстрогенов на сердечно-сосудистую систему связано, во-первых, со сдвигом баланса между атерогенными и неатерогенными липидами в неблагоприятную сторону, во-вторых, с отрицательным влиянием на эндотелий сосудистой стенки. Возможно эндотелиальная дисфункция при этом характеризуется сниженным синтезом оксида азота и потерей способности сосудов реагировать на сосудорасширяющие влияния, результатом чего является уменьшение диаметра малых артерий в

фазу расслабления. Кроме того, эстрогены снижают продукцию свободных радикалов и действуют как мощные антиоксиданты, поэтому после менопаузы усиливается мембранное окисление липидов, нарушающих функцию сосудов.

**Выводы.** Таким образом, у женщин с АГ среднего возраста определяются нарушения в эндотелийзависимой релаксации плечевых артерий, также выявляется их структурная перестройка с увеличением толщины комплекса интима-медиа. Имеется связь структурно-функциональные изменений сосудов при АГ с наличием сердечно-сосудистых событий в анамнезе. Известно, что нарушение эндотелий-зависимого расслабления артерий является маркером атеросклероза [4,5]. Основным методом диагностики дисфункции является измерение относительного прироста диаметра плечевой артерии в ответ на временную ишемию конечности путём ультразвукового сканирования артерии датчиком высокого разрешения. На сегодня основные преимущества метода - технические средства, требующиеся для его осуществления,

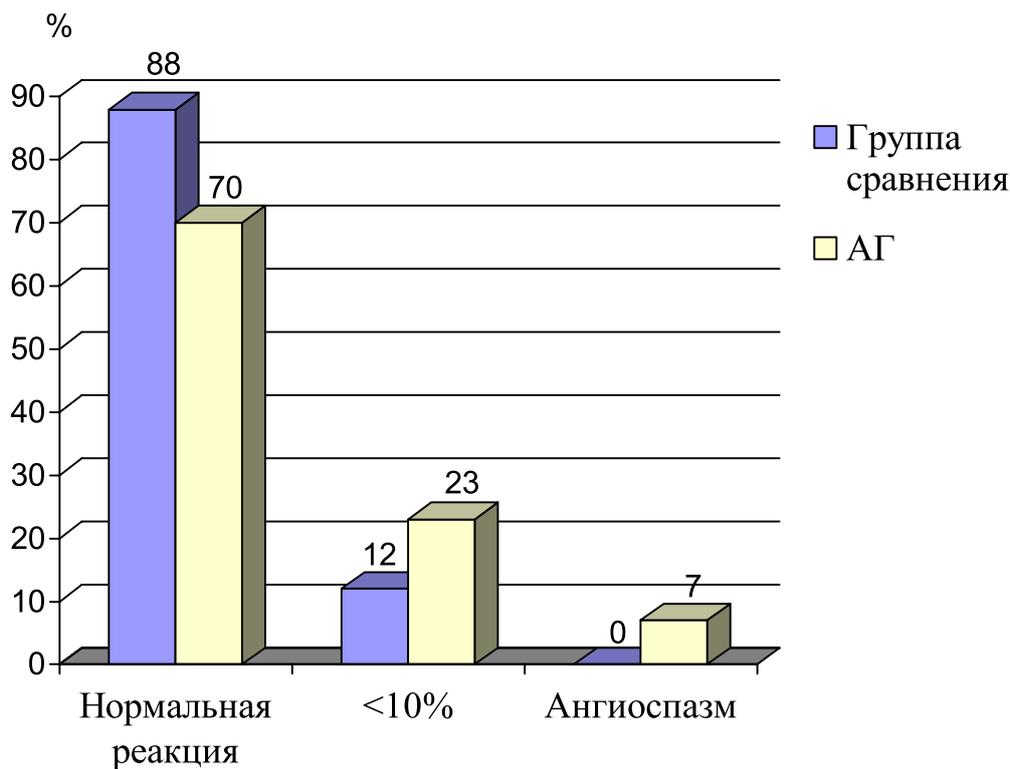


Рис. 2. Распространенность и структура нарушений вазодилатирующей функции эндотелия (ЭНВД).

широко используются в России, но при этом требуется точное позиционирование линейного датчика над артерией. Возникает необходимость включать данный метод диагностики функции эндотелия при обследовании работающих женщин до развития АГ и ССО. Мало затратный, но эффективный способ диагностики в реальной амбулаторной практике.

Обязательное введение в скрининг гинеколога для решения вопроса о ЗГТ при нормотензии. Женщина уходит из поля видимости гинеколога после наступления менопаузы, наблюдается у кардиолога, а возможно именно снижение влияния эстрогенов и есть та точка, неэффективности нашей стандартной кардиоваскулярной терапии.

### Список литературы

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертонии в России: информированность, лечение, контроль // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. — 2001. — 2. — 3-7.
2. Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Артериальная гипертония, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и вклад в продолжительность жизни населения // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. — 2001. — 3. — 3-7.
3. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. Кардиоваск тер и проф 2002; 3: 4-8.

4. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Мареев Ю.В., Беленков Ю.Н. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ингибиторами АПФ. *Consilium medicum*. - 2001. - Т.3. - №2. - С. 23-28.
5. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // *Международный медицинский журнал*. - 2002. - №10.- С. 202-208.
6. Qin YQ, Chen AH, Tang XM. Echo-tracking technology for evaluating the impact of blood pressure on vascular endothelial function. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2012 March;32 (3):396-9.
7. Zhong Dai, Hui-Qing Zhu, De-Jian Jiang, Jun-Ling Jiang, Han-Wu Deng and Yuan-Jian Li “17 $\beta$ -Estradiol preserves endothelial function by reduction of the endogenous nitric oxide synthase inhibitor level” *International Journal of Cardiology* Volume 96, Issue 2, August 2004, Pages 223-227/
8. Джурич Д., Стефанович Е., Тасич Н., Яковлевич В., Канюх В., Бойич М. Применение тестов реактивности плечевой артерии при оценке дисфункции эндотелия в процессе старения // *Кардиология* 2000. - №11. - С. 24-27.
9. Балан В.Е. Менопаузальный синдром. Руководство для врачей. / В.Е. Балан, Е.М. Вихляева, Я.З. Зайдиева / М., 1996. - 62 с.
10. Nintasen R, Riches K, Mughal RS, Viriyavejakul P, Chaisri U, Maneerat Y, Turner NA, Porter KE. Divergent effects of 17  $\beta$ -estradiol on human vascular smooth muscle and endothelial cell function diminishes TNF- $\alpha$ -induced neointima formation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012 Mar 23.
11. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B et al. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br Med J* 1984; 289: 1257–61.
12. Bittner V, Oparil S. Hypertension in women. Ed. P.S.Douglas. *Cardiovascular health and disease in women*. Philadelphia: WB Saunders, 1993; 63–103.
13. Mendelsohn ME. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system: 2005 update. Ed. A.R.Genazzani, J.Schenker, P.G.Artini, T. Simoncini. *Human Reproduction*. 12th World Congress. Venice, March 10-13, 2005; 102–104.
14. Majmudar NG, Robson SC, Ford GA. Effects of the menopause, gender, and estrogen replacement therapy on vascular nitric oxide activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1577–83.
15. Гончар М.А., Попов А.И. Сердечно-сосудистые осложнения при эстрогенотерапии больных раком предстательной железы // *Урология и нефрология*. - 1985. - N. 2. - С. 31-33.
16. Горилловский Л.М. Сердечно-сосудистые и тромбоэмболические осложнения пожизненной эстрогенотерапии больных раком предстательной железы в пожилом и старческом возрасте // *Урология и нефрология*. - 1992. - N. 20. - С. 11-15.
17. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (3-й пересмотр). *Кардиоваск. тер. и профилак.* 2008; 6 (Приложение).