

Функция эндотелия у женщин с артериальной гипертензией в постменопаузе

И.Б. Ковалева, С.Е. Мясоедова, И.К. Богатова, Е.А. Букина

Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России. Иваново, Россия

Endothelial function in postmenopausal women with arterial hypertension

I.B. Kovaleva, S.E. Myasoedova, I.K. Bogatova, E.A. Bukina

Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation. Ivanovo, Russia

Цель работы. Изучить влияние климактерических расстройств на эндотелиальную функцию (ЭФ) сосудов.

Материал и методы. Обследованы 25 женщин в возрасте от 45 до 55 лет (средний возраст $52,08 \pm 1,0$) с различной длительностью и степенью тяжести климактерического синдрома (КС), страдающих артериальной гипертензией (АГ) I-II степеней. Тяжесть климактерических расстройств оценивалась по менопаузальному индексу Куппермана. ЭФ определялась с помощью ультразвукового аппарата "Aloka-1400" и линейного датчика с частотой 7,5 МГц.

Результаты. У 20 женщин диагностирован КС легкой степени тяжести. У 5 – КС средней тяжести. Эндотелиальная дисфункция выявлена у 15 из 25 больных (60%). Получена сильная корреляционная связь между % прироста диаметра плечевой артерии после пробы с реактивной гиперемией (эндотелий-зависимая реакция) и индексами Куппермана ($r=0,60$; $p<0,05$), длительностью КС ($r=0,46$; $p<0,05$) и АГ ($r=0,42$; $p<0,05$). На этот показатель оказывают влияние возраст ($r=0,30$; $p<0,05$), степень тяжести АГ ($r=0,20$; $p<0,05$), а также уровень эстрогенов в сыворотке крови ($r=0,21$; $p<0,10$).

Заключение. Состояние ЭФ у женщин в постменопаузе, страдающих АГ, подвержено влиянию ряда факторов, среди которых особое значение имеют выраженность и длительность КС.

Ключевые слова: Постменопауза, климактерический синдром, артериальная гипертензия, дисфункция эндотелия.

Aim. To study climacteric disturbances' effects on vascular endothelial function (EF).

Material and methods. The study included 25 women, aged 45-55 (mean age 52.08 ± 1.0), with various stage and severity of climacteric syndrome (CS), and Stage I-II arterial hypertension (AH). Climacteric syndrome severity was assessed by Kupperman menopausal index. EF was measured with an ultrasound device Aloka-1400 (7.5 MHz).

Results. Mild CS was diagnosed in 20 women, moderate CS – in 5. Endothelial dysfunction (ED) was observed in 15 participants (60%). There was a strong correlation between increase in brachial artery diameter (%) during reactive hyperemia test (endothelium-dependent reaction) and Kupperman index ($r=0.60$; $p<0.05$), stage (years) of CS ($r=0.46$; $p<0.05$) and AH ($r=0.42$; $p<0.05$), age ($r=0.30$; $p<0.05$), AH severity ($r=0.20$; $p<0.05$), and serum estrogen levels ($r=0.21$; $p<0.10$).

Conclusion. EF in postmenopausal women with AH was affected by various factors, the most important of which were CS severity and duration.

Key words: Postmenopause, climacteric syndrome, arterial hypertension, endothelial dysfunction.

Нарушения эндотелиальной функции (ЭФ) занимают одно из ключевых мест в развитии многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), прежде всего в патогенезе атеросклероза и его осложнений [1]. В настоящее время известно, что эндотелий сосудов регулирует местные процессы гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку и сосудистый тонус. Сформировалось представление о дисфункции эндотелия (ДЭ), под которой понимают дисбаланс между факторами, обеспечивающими все эти процессы [2]. У женщин в постменопаузе резко возрастает риск развития ССЗ в условиях снижения защитного действия эстрогенов на сосудистую стенку. Влияние расстройств, сопровождающих климакс у женщин, на ЭФ изучено недостаточно.

Цель этой работы состоит в оценке ЭФ по параметрам эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой реакции диаметра плечевой артерии (ДПА) у женщин с артериальной гипертензией (АГ) в постменопаузе.

Материал и методы

Были обследованы 25 женщин в возрасте от 45 до 55 лет (средний возраст $52,08 \pm 1,0$) с различными длительностью и степенью тяжести климактерического синдрома (КС), страдающих АГ I-II степени по классификации ВОЗ/МОАГ 1999г. Помимо общего клинического обследования сердечно-сосудистой системы регистрировалась электрокардиограмма (ЭКГ), проводилось эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ), определялись уровни общего холестерина (ОХС), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и 17-эстрадиола в сыворотке крови. Основные клинические характеристики пациентов представлены в таблице 1. Ожирение и избыточная масса тела (ИМТ) была выявлена у 20 человек (60%). При обследовании АГ I степени тяжести была обнаружена у 16, II степени – у 9 пациенток. Средняя продолжительность заболевания составила $2,84 \pm 0,91$ года. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) по данным ЭхоКГ отмечена у 3 женщин. Уровень ОХС $>5,2$ ммоль/л зарегистрирован у 6 больных. Степень тяжести климактерических расстройств

оценивалась по менопаузальному индексу Куппермана с помощью балльных шкал оценки нейровегетативных, эндокринно-метаболических и психоэмоциональных нарушений. У 20 (80%) женщин диагностирован КС легкой степени тяжести, у 5 (20%) средней степени тяжести. Средняя продолжительность КС составила $4,36 \pm 1,2$ года. Ранний климакс (в 45 лет) отмечен у 7 пациенток. Для изучения ЭФ использовался метод Celermajer DS, et al. 1992 [3] с помощью ультразвукового аппарата "Aloka-1400" и линейного датчика с частотой 7МГц. В режиме двухмерного сканирования измеряли ДПА в покое и через 15 секунд после пробы с реактивной гиперемией. Эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД) рассчитывалась как отношение изменения ДПА после реактивной гиперемии к ее диаметру в покое. Нормальной вазодилатацией ПА принято считать ее расширение на фоне реактивной гиперемии на 10% и более от исходного диаметра. Для изучения эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНЗВД) использовали сублингвальный прием нитроглицерина (1 доза ингаляционного аэрозоля Нитроминт). Рассчитанная разница между реакцией ДПА на нитроглицерин и на реактивную гиперемию использовалась в качестве «показателя дисфункции» (ПД) [4].

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием статистического пакета Statistica 6.0. Ошибка среднего (m) вычислялась по критерию Стьюдента при уровне значимости $p=0,05$.

Результаты

В зависимости от наличия нарушения ЭФ женщины были разделены на 2 группы (рисунок 1). В 1 группе ($n=15$) с нарушенной ЭЗВД относительный прирост ДПА достигал от 0 до 9,3%, в среднем 3,7%. Во 2 группе ($n=10$), относительный прирост ДПА составил от 10,8% до 19,4%, в среднем 14,4%. Нитроглицерин-индуцированная дилатация ПА в I группе в среднем была равна $15,3 \pm 2,1\%$, а во второй $17,0 \pm 1,3\%$ ($p>0,05$). Для уточнения состояния эндотелия в каждой группе рассчитывался ПД, предложенный Затейщиковым Д.А. с соавт. 2000 [4].

Среднее значение ПД в I группе с нарушенной ЭЗВД было достоверно выше, чем во II ($0,43$ и $0,07$ соответственно; $p<0,04$). Таким образом, ДЭ выявлена у 15 из 25 (60%) обследуемых женщин.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ($n=25$)

Параметры		M±m
Возраст (лет)		$52,08 \pm 1,02$
ИМТ (кг/м ²)		$26,81 \pm 2,70$
Степень артериальной гипертензии	I степень (n)	16
	II степень (n)	9
Длительность гипертонической болезни (лет)		$2,80 \pm 0,92$
Индекс Куппермана (баллы)	12-34, n=20 (легкая степень тяжести КС)	$17,70 \pm 2,30$
	35-58, n=5 (средняя степень тяжести КС)	$35,61 \pm 0,54$
Длительность КС (лет)		$4,36 \pm 1,20$
Общий холестерин (ммоль/л)		$5,07 \pm 0,41$

Примечание: ИМТ – индекс массы тела.

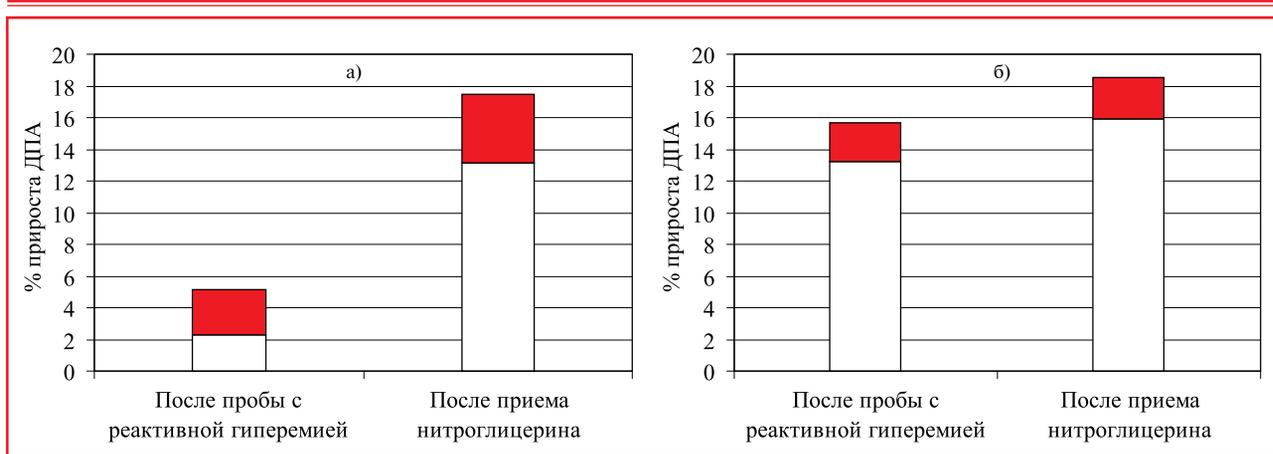


Рис. 1 Показатели эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой реакции ДПА: а) у больных с нарушенной ЭФ (I группа); б) у пациентов без нарушения ЭФ (II группа).

На основании среднего значения ПД все женщины были разделены на две подгруппы: с меньшим (<0,27) и с большим (>0,27) значениями ПД (таблица 2). В подгруппе с большим значением ПД достоверно выше были индексы Куппермана, Вейна, чем в подгруппе с меньшим значением ПД. По степени тяжести, давности АГ, уровню ОХС различия не были достоверными. Зафиксирована тенденция к снижению содержания эстрогенов в подгруппе больных с большим значением ПД. Выявлена сильная корреляционная связь между % прироста ДПА после пробы с реактивной гиперемией, ЭЗВД и индексами Куппермана ($r=-0,60$; $p<0,05$) (рисунок 2), Вейна ($r=-0,50$; $p<0,05$), длительностью КС ($r=-0,46$ $p<0,05$) и АГ ($r=-0,42$; $p<0,05$). На ПД оказывают влияние возраст больных ($r=0,30$; $p<0,05$) и степень тяжести АГ ($r=0,20$; $p<0,05$). Между показателем ДЭ и менопаузальным индексом также существует тесная связь ($r=0,58$;

$p<0,05$). Зависимость наглядно представлена на графике и выражена уравнением регрессии в зоне доверительного интервала (ДИ) с уровнем риска 5% (рисунок 3). Несколько меньшее влияние на ЭФ оказывают индекс Вейна ($r=0,34$; $p<0,05$) и длительность КС ($r=0,34$; $p<0,05$).

Обсуждение

Накопленные научные данные свидетельствуют о том, что снижение уровня эстрогенов у женщин в постменопаузе приводит к повышению общего периферического сосудистого сопротивления и к снижению содержания релаксирующего фактора эндотелия. Экспериментальные данные показали, что в постменопаузе сокращается синтез простациклина маточными артериями. В культуре эндотелиальных клеток в присутствии эстрадиола в течение 24 часов отмечена достоверная стимуляция синтеза простациклина – до 30%. In vitro показано, что эстрогены увеличивают активность фермента нитрооксидсинтазы, который

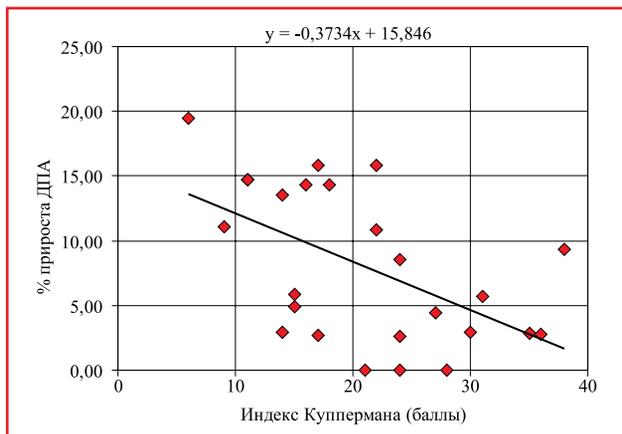


Рис. 2 График зависимости % прироста ДПА после пробы с реактивной гиперемией и индексом Куппермана у женщин с АГ в постменопаузе ($r= -0,6$).

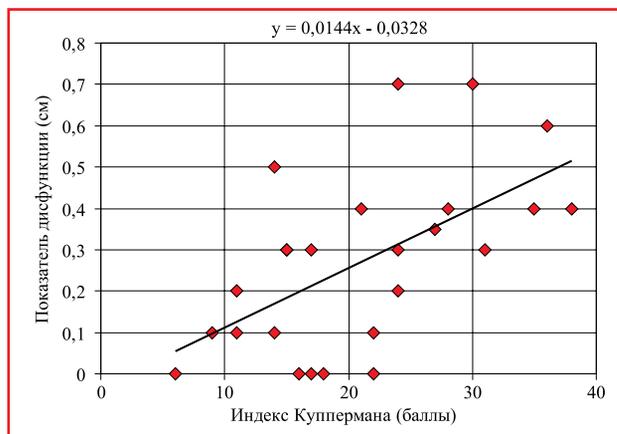


Рис. 3 График зависимости показателя ДЭ от индекса Куппермана ($r=0,58$).

Таблица 2

Характеристика больных в зависимости от выраженности показателя ДЭ

Наименование показателей	Все пациенты	Подгруппа с ПД < 0,27	Подгруппа с ПД > 0,27
Количество больных (n)	25	11	14
ПД	0,27±0,08	0,07±0,04	0,43±0,07
Исходный ДПА, мм	3,58±0,07	3,59±0,08	3,57±0,12
Реакция на реактивную гиперемиию, мм	3,87±0,11	4,1±0,12	3,69±0,12
Реакция на нитроглицерин, мм	4,14±0,07	4,16±0,09	4,11±0,1
Индекс Куппермана, баллы	21±3,4	15,5±3,5*	25,4±4,3*
Индекс Вейна, баллы	17,7±2,6	14,6±3,7*	20,1±3,2*
Длительность климактер. синдрома, лет	4,36±1,2	3,6±1,5	4,9±1,8
Давность АГ, лет	2,84±0,9	2,0±0,6	3,5±1,4
Эстрадиол, пмоль/л	5,1±2,2	6,4±3,3	3,19±1,8
Общий холестерин, моль/л	5,07±0,4	5,2±0,4	4,9±0,6

Примечание: * - различия между группами достоверны ($p < 0,05$).

участвует в синтезе эндотелием оксида азота (NO), важного фактора релаксации, из L-аргинина [5]. Во многих экспериментальных и клинических исследованиях было выявлено вазодилатирующее действие эстрогенов на периферические и коронарные артерии [6,7]; получены данные, подтверждающие участие эндотелий-зависимых и эндотелий-независимых механизмов. Pinto S, et al. 1997 [8] изучали у 10 женщин сосудистую реакцию на введение в ПА ацетилхолина либо нитропрусида натрия исходно, после овариэктомии и через 3 месяца после приема эстрогена. Овариэктомия у женщин репродуктивного возраста приводила к достоверному снижению степени ацетилхолин-индуцированной вазодилатации по сравнению с исходными значениями, в то время как реакция сосудов на нитропруссид натрия не изменялась.

В настоящем исследовании ДЭ была обнаружена у 60% обследуемых женщин. Это подтверждает данные литературы о том, что включение гормональной функции яичников и, следовательно, дефицит эстрогенов нарушает ЭФ. Несмотря на то, что имела место тесная взаимосвязь между ДЭ и менопаузальным индексом Куппермана, не установлено значимой корреляционной зависимости между показателем ДЭ и уровнем ФСГ. Это можно объяснить тем, что содержание ФСГ и 17-эстрадиола индивидуально и зависит от исходного гормонального профиля женщины, количества беременностей, родов. При КС на фоне гормональной перестройки организма повышаются возбудимость гипоталамо-гипофизарных структур и активность симпатического отдела вегетативной нервной системы. Таким образом, в пато-

генезе климактерических расстройств участвуют многие метаболически активные вещества, и степень выраженности КС определяется не только содержанием ФСГ.

Влияние основных факторов риска развития атеросклероза: гиперхолестеринемия, АГ, пол, возраст и сахарный диабет, на состояние сосудистого эндотелия изучалось различными авторами [9-11]. В этом исследовании ассоциация между показателем ДЭ и изменениями липидного спектра отсутствовала. Вероятно, это связано с относительно невысоким уровнем ОХС плазмы крови и сравнительной непродолжительностью АГ. Однако в пробе с нитроглицерином установлена зависимость между нитроглицерин-индуцированной вазодилатацией, процентом прироста ДПА и уровнем ОХС плазмы крови, а также возрастом обследуемых. Эти результаты сравнимы с данными, полученными Затейшиковым Д.А. с соавт. 2000 [4], по изучению сосудодвигательной функции эндотелия у пациентов, страдающих АГ.

Исследование ДЭ у женщин в постменопаузе – важная клиническая проблема, особенно в аспекте превентивного применения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) при ССЗ у женщин в постменопаузе. Ряд зарубежных авторов показали, что под действием эстрогенов удается ликвидировать нарушения ЭФ сосудов, в т.ч. коронарных [12,13]. Однако, сведения о влиянии ЗГТ на сердечно-сосудистую систему у женщин с климактерическими расстройствами противоречивы [14,15]. Таким образом, динамика показателей ДЭ у женщин на фоне ЗГТ требует дальнейшего изучения, что станет следующим этапом настоящего исследования.

Литература

1. Selwyn AP, Kinlay S, Creager M, et al. Cell dysfunction in atherosclerosis and the ischemic manifestations of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997; 79(5A): 17-23.
2. Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis* 1997; 39(4): 287-324.
3. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-5.
4. Затейщиков Д.А., Минушкина Л.О. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 2000; 6: 14-7.
5. Сметник В.П., Шестакова И.Г. Менопауза и сердечно-сосудистая система. *Тер архив* 1999; 10: 61-5.
6. Willams JK, Adams MR. Estrogen modulates responses of atherosclerotic coronary arteries. *Circulat Res* 1990; 81: 1680-7.
7. Gillian DM, Badar DM, Paura JA, et al. Acute vascular effects of estrogen in postmenopausal women. *Circulation* 1994; 90: 786-91.
8. Pinto S, Virdis A, Chiadoni L, et al. Endogenous estrogen and acetylcholine-induced vasodilatation in normotensive women. *Hypertension* 1997; 29: 268-73.
9. Иванова О.В., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н. и др. Влияние эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения. *Кардиология* 1997; 37(7): 41-6.
10. Иванова О.В., Соболева Г.Н., Карпов Ю.А. Эндотелиальная дисфункция – важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов (обзор литературы-1). *Тер архив* 1997; 6: 75-8.
11. Adams MR, Forsyth CJ, Jessur W, et al. Oral L-arginine inhibits platelet aggregation but does not enhance endothelium-dependent dilation in healthy young men. *JACC* 1995; 26(4): 1054-61.
12. Сидоренко Б.А., Затейщиков Д.А. Дисфункция эндотелия в патогенезе атеросклероза и его осложнений. *Кремль мед. Клин вест* 1999; 2: 8-17.
13. Sudhir K, Jennings GL, Funder JW, Komesaroff PA. Estrogen enhances basal nitric oxide release in the forearm vasculature in perimenopausal women. *Hypertension* 1996; 28(3): 330-4.
14. Pines A, Levo Y, Ayalon D. Hormone replacement therapy compared with simvastatin for postmenopausal women with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1998; 338(1): 63.
15. Лякишев А.А. Коррекция дислипидемий у женщин в периоде постменопаузы. *РМЖ* 2001; 9: 76.

Поступила 25/06-2003