

УДК 616.1/4-618.1

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ**Калоева А.Э., Басиева О.О., Цаллагова Л.В., Калоев С.З.,
Алборов Д.К., Шавлохова Э.А.***ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России»,
Владикавказ, e-mail: Kaloev.doc@yandex.ru*

Для исследования показателей функции сосудистого эндотелия было отобрано 130 женщин в перименопаузе с артериальной гипертензией. Из них 100 женщин вошли в основную группу и были разделены на 3 подгруппы в зависимости от степени артериальной гипертензии. 30 женщин, не страдающих артериальной гипертензией, вошли в контрольную группу. Было выявлено, что с нарастанием степени гипертензии у пациенток достоверно снижалась концентрация оксида азота, увеличивалось количество циркулирующих эндотелиальных клеток. А по результатам доплерографии плечевой артерии с той же закономерностью происходило увеличение диаметра артерии и снижение начальной скорости кровотока в сравнении с женщинами в перименопаузе, но без артериальной гипертензии. Полученные данные свидетельствуют о прогрессирующей эндотелиальной дисфункции в большей мере у женщин с 3-й степенью артериальной гипертензии. Одновременно показатели группы женщин с 1-й степенью артериальной гипертензией приближены к норме, что дает возможность при своевременном обследовании принять меры по профилактике возможной в скором времени эндотелиальной дисфункции, и, как ее следствие, сердечно-сосудистых катастроф.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, перименопауза, оксид азота, циркулирующие эндотелиальные клетки, плечевая артерия

EVALUATION OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE ENDOTHELIUM IN WOMEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION IN PERIMENOPAUSE**Kaloeva A.E., Basieva O.O., Tsallagova L.V., Kaloev S.Z., Alborov D.K., Shavlokhova E.A.**
*North-Ossetian state medical Academy Ministry of health of Russia», Vladikavkaz,
e-mail: Kaloev.doc@yandex.ru*

For the study of the functions of the vascular endothelium were selected 130 women in perimenopause with arterial hypertension. Of these, 100 women were included in the main group, and were divided into 3 groups based on the degree of arterial hypertension. 30 women are not suffering from arterial hypertension were included in the control group. It was found that with the increase of the degree of hypertension in patients significantly reduced the concentration of nitric oxide, increased the number of circulating endothelial cells. And the results of the dopplerography of the brachial artery, with the same regularity, there was an increase in the diameter of the artery and the decrease in the initial speed of blood flow in comparison with women in perimenopause, but without arterial hypertension. Obtained data testify to progressive endothelial dysfunction in greater extent in women with the 3rd degree of arterial hypertension. Simultaneously, indicators of the group of women with a 1st degree of arterial hypertension close to the norm that gives possibility, in case of timely examination, to take measures on prevention of possible soon endothelial dysfunction, and in consequence of cardiovascular events.

Keywords: arterial hypertension, perimenopause, nitric oxide, circulating endothelial cells, brachial artery

На сегодняшний день неоднозначность патогенеза артериальной гипертензии (АГ) широко обсуждается в научном мире [4, 5]. С каждым годом возрастает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений среди лиц обоих полов. Особенного внимания заслуживает частота и тяжесть последствий сердечно-сосудистой патологии у женщин. АГ является одним из ведущих факторов риска и вносит существенный вклад в показатели ССЗ и смертности [8]. Признается наличие связи увеличения сердечно-сосудистого риска у женщин в менопаузе, но характер и выраженность этой связи требуют дальнейшего изучения, так как сочетание АГ и климактерических симптомов существенно ухудшает состояние больных [1].

Известно, что в одной и той же возрастной группе артериальное давление (АД) у мужчин выше, чем у женщин до периода менопаузы. Это позволяет предполагать,

что в отношении развития АГ женские половые гормоны оказывают защитное действие [6, 3]. В кровеносных сосудах содержатся эстрогенные рецепторы, которые играют существенную роль в поддержании нормального сосудистого тонуса и АД. Эстрогены могут противодействовать повышению систолического АД в перименопаузе посредством эндотелийзависимого сосудорасширяющего эффекта как следствие повышения плазменных уровней оксида азота [9]. Нарушение баланса между вазоконстрикторами и проагрегантами, а также между вазодилататорами и антиагрегантами и есть основная причина так называемой эндотелиальной дисфункции [2, 10].

Цель исследования – комплексное исследование сосудистого эндотелия, функционального состояния некоторых показателей системного гемостаза у женщин с артериальной гипертензией в перименопаузе.

Материалы и методы исследования

Обследовано 137 женщин в возрасте от 45 до 53 лет (медиана 49,2 года) в перименопаузе. Отбирались пациентки по уровню фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Достоверным признаком приближающейся менопаузы является концентрация его более 30,0 мМЕ/мл, а в последующем исследуемая группа женщин была разделена на 2 группы: основную и контрольную. В 1-ю группу вошли женщины, страдающие АГ с 1–3 степени тяжести течения. 1-я степень (с систолическим артериальным давлением (САД) 140–159 мм рт.ст., диастолическим артериальным давлением (ДАД) 90–99 мм рт.ст.), 2-й степени (САД 160–179 мм рт.ст., ДАД 100–109 мм рт.ст.). АГ 3-й степени (САД 180 мм рт.ст. и выше, ДАД 110 мм рт.ст. и выше). Причем количество больных с 1 степенью АГ составило 53 человека (53%), средний возраст $47,1 \pm 1,2$ года; со 2 степенью АГ – 34 человека (34%), средний возраст $49,3 \pm 1,8$ года; и с 3 степенью соответственно – 13 человек (13%), средний возраст $51,2 \pm 0,4$ года. Во 2-ю группу (контрольную) были отобраны 30 женщин в перименопаузе, не страдающих АГ. Группа здоровых женщин была сопоставима с основной группой по гормональному статусу и по возрасту. 7 женщин находились на заместительной гормональной терапии (ЗГТ), в связи с чем они не вошли в основную группу, так как этот факт мог бы помешать оценке результатов исследований. Наличие у пациентов симптоматической артериальной гипертензии, эндокринных и онкологических

заболеваний являлись критериями исключения. Всем пациенткам проводилось: ультразвуковое и доплерографическое исследования плечевой артерии по методу Celermajer D. (1992) на аппарате Toshiba Aplio XG; подсчет циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) проводился во всем объеме камеры Горяева (10 мкл); для измерения концентрации оксида азота использовали метод оценки в сыворотке крови уровня его стабильных метаболитов – нитритов и нитратов по реакции их восстановления в присутствии хлористого ванадия.

Обработка полученных данных проводилась при помощи программы Microsoft Excel, 2007, стандартного пакета прикладных статистических программ (Statistica for Windows). Вычислялись: среднеарифметическая (M), ошибка средней арифметической (m), данные представлены в виде средних величин \pm ошибки средней ($M \pm m$) критерий достоверности Стьюдента (t). Данные считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При определении уровня оксида азота (NO_x) и его метаболитов в основной и контрольной группах нами было выявлено прогрессирующее снижение его концентрации в зависимости от роста степени АГ, как видно из табл. 1.

Таблица 1

Показатели функциональной активности эндотелия у женщин с АГ в перименопаузе

Показатель	I группа			II группа
	1 ст АГ ($n = 53$)	2 ст АГ ($n = 34$)	3 ст АГ ($n = 13$)	($n = 30$)
NO_x мкмоль/л	$31,41 \pm 1,6^{\#}$	$27,32 \pm 0,6^{***}$	$20,3 \pm 1,2^{*** \#}$	$36,4 \pm 2,1$
NO_2 мкмоль/л	$6,8 \pm 0,2^*$	$5,1 \pm 0,5^*$	$4,7 \pm 0,25^{\#}$	$7,1 \pm 1,3$
NO_3 мкмоль/л	$24,61 \pm 1,4^*$	$22,22 \pm 0,1^{**}$	$15,6 \pm 0,95^{*** \#}$	$29,3 \pm 3,4$

Примечания: $*p > 0,05$; $**p < 0,05$; $^{\#}p = 0,1$; $^{***}p < 0,001$ – степень достоверности различий между основной и контрольной группами. $^{\#\#}p < 0,001$ – степень достоверности различий между больными со 2-й и 3-й степенями АГ.

Достоверность различий между основной и контрольной группами у больных с 1 степенью АГ уровень NO_x составляет $31,41 \pm 1,6$ и $36,4 \pm 2,1$ ($p = 0,1$); при 2 степени АГ уровень NO_x – $27,32 \pm 0,6$ достоверно меньше показателей контрольной группы $36,4 \pm 2,1$ ($p < 0,001$); при 3 ст АГ уровень NO_x также достоверно ниже $20,3 \pm 1,2$ показателей контрольной группы $36,4 \pm 2,1$ ($p < 0,001$), и с той же достоверностью ниже показателей больных со 2-й степенью АГ $27,32 \pm 0,6$ ($p < 0,001$). Известно, что прогрессирующее снижение продукции оксида азота и его метаболитов приводит к эндотелийзависимой вазоконстрикции и, как следствие, к повышению АД, что способствует увеличению риска ССЗ и высокой смертности.

При определении количества ЦЭК в плазме крови, в I группе уро-

вень ЦЭК составил $4,23 \pm 1,7$ ($10^4/л$), ($p > 0,05$); $10,6 \pm 0,7$ ($10^4/л$), ($p < 0,001$); $13,6 \pm 0,87$ ($10^4/л$), ($p < 0,001$). Как видно из полученных данных, количество ЦЭК достоверно больше у больных со 2-й и 3-й степенями АГ относительно показателей контрольной группы, в соответствии с нарастанием степени АГ. Показатели II группы находились в пределах нормы – $3,8 \pm 1,4$ ($10^4/л$) соответственно. Исходя из полученных данных, можно судить о тенденции к увеличению ЦЭК параллельно с увеличением степени АГ, преимущественно у больных с 3 степенью АГ. Данную тенденцию можно рассматривать как признак эндотелиальной дисфункции у исследуемых нами больных основной группы.

При изучении функционального состояния плечевой артерии методом

доплерографии было выявлено, что у больных с АГ определяется достоверное увеличение показателя КИМ, его утолщение, более выраженное у больных с 3-й степенью АГ $0,61 \pm 0,01$ относительно контрольной группы $0,38 \pm 0,1$ ($p < 0,05$).

Исходный диаметр ПА (d ПА) достоверно увеличивался у больных с 3-й степенью АГ $4,0 \pm 0,02$ относительно контрольной группы $3,67 \pm 0,05$ ($p < 0,001$). Как следствие, отмечалось снижение начальной скорости кровотока в большей степени у больных с 3-й степенью. АГ $0,59 \pm 0,03$ против $0,68 \pm 0,01$ контрольной группы ($p < 0,05$).

Просвет ПА увеличивался и в систолу (ПСс) $3,9 \pm 0,02$, и в диастолу (ПСд) $3,8 \pm 0,02$, более выраженное увеличение наблюдалось у больных с 3-й степенью. АГ против $3,3 \pm 0,05$ и $3,2 \pm 0,03$ контрольной группы соответственно ($p < 0,001$). При проведении манжеточной пробы отмечалось достоверное снижение потокзависимой вазодилатации, в систолу и диа-

столу у больных со 2-й и 3-й степенями АГ. При 2-й степени АГ в систолу показатель $9,25 \pm 0,4$ достоверно ниже показателя контрольной группы $12,41 \pm 0,5$ ($p < 0,001$), и в диастолу $8,91 \pm 0,5$ против $13,2 \pm 0,5$ соответственно ($p < 0,001$). При 3 степени АГ в систолу потокзависимая вазодилатация $6,34 \pm 0,7$ достоверно ниже как контрольной группы $12,41 \pm 0,5$ ($p < 0,001$), так и группы со 2-й степенью АГ ($p < 0,01$). И в диастолу соответственно также отмечено достоверное снижение показателя больше у больных с 3-й степенью АГ $5,43 \pm 1,4$ относительно контрольной группы $13,2 \pm 0,5$ ($p < 0,001$), и больных со 2-й степенью АГ $8,91 \pm 0,5$ ($p < 0,02$).

Реакция плечевой артерии на пробы с нитроглицерином была снижена как в систолу $13,1 \pm 1,4$, так и в диастолу $14,0 \pm 1,4$ у больных с 3 степенью АГ относительно контрольной группы в систолу $17,4 \pm 0,7$ ($p < 0,01$) и диастолу $18,0 \pm 0,39$ ($p < 0,01$) (табл. 2).

Таблица 2

Показатели функционального состояния плечевой артерии у больных с АГ в перименопаузе

Показатель	I группа			II группа
	1 степень АГ (n = 53)	2 степень АГ (n = 34)	3 степень АГ (n = 13)	(n = 30)
КИМ, мм	$0,43 \pm 0,02^*$	$0,54 \pm 0,03^*$	$0,61 \pm 0,01^{\#}$	$0,38 \pm 0,1$
d ПА	$3,66 \pm 0,05^*$	$3,67 \pm 0,03^*$	$4,0 \pm 0,02^{**}$	$3,67 \pm 0,05$
ПСс, мм	$3,3 \pm 0,01^*$	$3,38 \pm 0,03^*$	$3,9 \pm 0,02^{**}$	$3,3 \pm 0,05$
ПСд, мм	$3,2 \pm 0,01^*$	$3,3 \pm 0,03^{\#\#}$	$3,8 \pm 0,02^{**}$	$3,2 \pm 0,03$
Начальная скорость кровотока	$0,69 \pm 0,01^*$	$0,65 \pm 0,03^*$	$0,59 \pm 0,03^{\#}$	$0,68 \pm 0,01$
%ПСс	$12,4 \pm 1,8^*$	$9,25 \pm 0,4^{**}$	$6,34 \pm 0,7^{**}$	$12,41 \pm 0,5$
%ПСд	$13,0 \pm 1,97^*$	$8,91 \pm 0,5^{**}$	$5,43 \pm 1,4^{**}$	$13,2 \pm 0,5$
Проба с нитроглицерином в систолу	$17,21 \pm 0,6^*$	$16,5 \pm 0,38^*$	$13,1 \pm 1,4^{\#}$	$17,4 \pm 0,7$
Проба с нитроглицерином в диастолу	$17,81 \pm 0,7^*$	$16,92 \pm 0,37^{\#}$	$14,0 \pm 1,4^{\#}$	$18,0 \pm 0,39$
ОСП	$0,031 \pm 0,0005$	$0,024 \pm 0,0003^{**}$	$0,026 \pm 0,0004^{**}$	$0,031 \pm 0,0005$

Примечания: * $p > 0,05$; # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$ ### $p < 0,02$ ** $p < 0,001$ – степень достоверности различий между основной и контрольной группами.

Что касается женщин контрольной группы, их показатели функционального состояния плечевой артерии находились в пределах нормы, как видно из табл. 2, несмотря на идентичный с основной группой гормональный статус.

Изменения показателей функционального состояния эндотелия находятся в прямой зависимости от степени АГ. Причем чем выше степень АГ, тем более значимые показатели были получены, говорящие в пользу эндотелиальной дисфункции.

Выводы

1. Выявленные изменения представляют серьезную угрозу для развития сосудистых осложнений. Наиболее значимые из них: снижение уровня оксида азота и его метаболитов, увеличение просвета плечевой артерии в систолу и в диастолу, снижение потокзависимой вазодилатации после нитроглицериновой пробы.

2. Рост количества циркулирующих эндотелиальных клеток в сыворотке крови

свидетельствует о прогрессирующей эндотелиальной дисфункции.

3. Показатели функционального состояния эндотелия изменяются в зависимости от степени АГ. Более значительные изменения, свидетельствующие об эндотелиальной дисфункции, характерны для больных с 3 степенью АГ.

4. Стратегия дальнейшего лечения этих больных предусматривает как нормализацию АД, так и коррекцию выявленных нарушений.

Список литературы

1. Багрий А.Э., Дядык А.И. Артериальная гипертензия у женщин 2011. <http://med2.ru>.
2. Бурдули Н.М., Александрова О.М. Роль дисфункции эндотелия в развитии микроциркуляторных нарушений у больных гипертонической болезнью // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2007. – № 4. – С. 22–26.
3. Морозова Т.Е. Артериальная гипертензия и менопауза // Справочник поликлинического врача. – М., 2010. – № 4.
4. Чукаева И.И., Шургая М.А. Особенности терапии артериальной гипертензии у женщин в климактерическом периоде // Болезни сердца и сосудов. – 2006. – № 2. – С. 29–32.
5. Шапошник О.Д. Климакс и сердечно-сосудистые заболевания: учебное пособие для врачей. – Челябинск, 2005. – С. 72.
6. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Жукова В.А. Клиническое значение артериальной гипертензии у женщин в период менопаузы // Качество жизни Медицина. – М., 2005.
7. Guidelines Committee. 200 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J Hypertens. – 2003. – Vol 21. – P. 1011–53.
8. Majmudar N.G., Robson S.C., Ford G.A. Effects of the menopause, gender, and estrogen replacement therapy on vascular nitric oxide activity // J Clin Endocrinol Metab. – 2000. – Vol 85. – P. 1577–83.
9. Mendelsohn M.E. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system: 2005 update. Ed. A.R. Genazzani, J. Schenker, P.G. Artini, T. Simoncini. Human Re-

production. 12th World Congress. Venice, March 10–13, 2005; P. 102–104.

References

1. Bagrij A. Je., Djadyk A. I. Arterial'naja gipertenzija u zhen-shhin. (Arterial hypertension in women), 2011, <http://med2.ru>.
2. Burduli N.M., Aleksandrova O.M. Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza. [Medical Bulletin of the North Caucasus]. 2007, no4, pp. 22–26
3. Morozova T.E., Spravochnik poliklinicheskogo vracha. [Directory of outpatient physician]. Moscow, no4, 2010.
4. Chukaeva I.I., Shurgaja M.A. Bolezni serdca i sudosov. [Diseases of heart and vessels], 2006, no 2, pp. 29–32.
5. Shaposhnik O.D. Uchebnoe posobie dlja vrachej. [A manual for physicians]. Cheljabinsk, 2005, pp. 72.
6. Shevchenko O.P., Praskurmichij E.A., Zhukova V.A. Klinicheskoe znachenie arterial'noj gipertonii u zhenshhin v period menopauzy. [The clinical significance of arterial hypertension in menopausal women]. Moscow, Life quality, Medicina Pub, 2005.
7. Guidelines Committee. 200 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension J Hypertens 2003, Vol 21, pp. 1011–53.
8. Majmudar N.G., Robson S.C., Ford G.A. Effects of the menopause, gender, and estrogen replacement therapy on vascular nitric oxide activity // J Clin Endocrinol Metab. 2000. Vol 85, pp. 1577–83.
9. Mendelsohn M.E. 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, pp. 102–104.

Рецензенты:

Тотров И.Н., д.м.н., зав. кафедрой «Внутренние болезни 1», ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия», г. Владикавказ;

Бурдули Н.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой «Внутренние болезни 5», ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия», г. Владикавказ.

Работа поступила в редакцию 16.12.2013.