из практики

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ЖЕНЩИН С ГИПОЭСТРОГЕНЕМИЕЙ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКИ ЗДОРОВОМ ОЖИРЕНИИ

М. Хабибулина, кандидат медицинских наук, доцент
Уральский государственный медицинский университет,
Екатеринбург

E-mail: m.xabibulina@mail.ru

DOI: 10.29296/25877305-2018-01-09

Приведены результаты исследования, свидетельствующие о том, что у молодых женщин с эстрогенодефицитом с артериальной гипертензией существует определенная взаимосвязь индекса массы тела (ИМТ) и показателей суточного мониторирования: возрастание систолического и диастолического АД в разное время суток, высокие показатели величины и скорости утреннего подъема АД с увеличением «нагрузки давлением» по мере роста ИМТ. Высокая степень корреляции ИМТ и мощности LF-волн, характеризующих симпатическую часть спектра, может рассматриваться как доказательство патогенетической взаимосвязи ИМТ и степени активности симпатической нервной системы.

Ключевые слова: кардиология, эндокринология, артериальная гипертензия, гипоестрогемия, метаболически здоровое ожирение.

У исследователей вызывает интерес особый фенотип заболевания, получивший название «метаболически здоровое ожирение» (МЗО) [1]. Отсутствием единых дефиниций объясняется крайняя вариабельность данных о распространенности МЗО и его естественном течении. В 2013 г. группой европейских экспертов с целью стандартизации биомедицинских исследовательских баз данных была создана программа BioSHaRE-EU (Biobank Standardization and Harmonization for Research Excellence in the European Union) [2]. Первой научной разработкой программы стал проект по МЗО (Healthy Obese Project). В этом проекте к метаболически здоровым отнесены пациенты с ожирением (индекс массы тела — ИМТ — ≥ 30 кг/м²), имеющие не более 1 из 6 факторов кардиометаболического риска: повышение АД, уровней триглицеридов, гликемии натощак, уровня С-реактивного белка, снижение содержания липопротеидов высокой плотности и чувствительности к инсулину.

Важной социальной и медицинской проблемой является рост в экономически развитых странах, в том числе в России, числа больных, страдающих ожирением — независимым фактором кардиоваскулярного риска развития сердечно-сосудистой патологии [3]. Продемонстрирована связь артериальной гипертензии (АГ) с избыточной массой тела и ожирением [4–6]. Тем не менее исследований, посвященных изучению возможных механизмов, лежащих в основе гемодинамических нарушений у молодых женщин с дефицитом половых гормонов и АГ, ассоциированной с МЗО, не так много [7, 8].

В настоящее время достигнуты определенные успехи в изучении состояния вегетативной нервной системы при ряде патологических состояний. Однако исследований, касающихся нарушений вегетативного гомеостаза и возможных механизмов, лежащих в основе их развития у женщин с гипотензией с АГ и МЗО, немного, а их результаты носят противоречивый характер [9–12].

В основе данного исследования лежит предположение, согласно которому гемодинамические показатели, вегетативный гомеостаз тесно связаны с массой тела. Нашей целью было определить патофизиологические и клинико-гемодинамические особенности АГ, ассоциированной с МЗО, у молодых женщин с эстрогенодефицитом.

В соответствии с целью и задачами работы была исследована однородная группа из 92 женщин с эстрогенодефицитом с АГ I–II степени и абдоминальным ожирением. В соответствии с принятыми этическими нормами исследования проводились с письменного добровольного согласия пациентов.

Все больные перед включением в исследование прошли общеклиническое обследование: сбор анамнеза; объективный осмотр с аускультацией сердца, легких и магистральных сосудов; измерение АД и антропометрических показателей с расчетом ИМТ по формуле Кетле ($\text{ИМТ} = \text{масса тела, кг} / \text{рост, м}^2$) и определение окружности талии (ОТ). Рост обследуемых без обуви измеряли с помощью ростомера. Массу тела определяли с помощью медицинских весов, ОТ и бедер — с помощью сантиметровой ленты и рассчитывали индекс талия/бедер по формуле ОТ/ОБ.

Диагноз АГ верифицировали в соответствии с классификацией экспертов ВОЗ и Международного общества по артериальной гипертензии (2010).

Все женщины, включенные в исследование, были клинически стабильны и получали стандартную терапию АГ не менее 2 нед (гипотензивные препараты из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина и диуретики).

Клиническая характеристика пациенток представлена в табл. 1.

Критерии невключения в исследование: вторичный характер АГ; эндокринопатии; психические заболевания; соматические заболевания в стадии обострения; клинические проявления ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности; бронхиальная астма; сахарный диабет; нарушения сердечного ритма; дислипидемия и гиперхолестеринемия; указание в анамнезе на инсульт и черепно-мозговые травмы.

Группа сравнения была сопоставима с основной по возрасту, уровню АД, эстрадиола, длительности анамнеза АГ, принимаемой медикаментозной гипотензивной терапии, но отличалась от нее по антропометрическим параметрам.

Всем пациенткам, включенным в исследование, проводилось суточное мониторирование АД (СМАД), записывалась ЭКГ с целью анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР). Для СМАД применяли прибор «Кардиотехника». Средняя продолжительность мониторирования составила $24,0 \pm 0,5$ ч. В период с 10 до 22 ч АД регистрировалось каждые 15 мин, с 22 до 5 ч — каждые 30 мин, с 5 до 10 ч — каждые 10 мин.

Исследование ВСР производилось на оборудовании «Поли-Спектр-Ритм», «ВНС-Ритм», «Нейрософт» (Россия). Результаты исследования ВСР оценивали с применением статистического метода временного анализа и спектрально-

го анализа волновой структуры ритма коротких записей ЭКГ. Анализировались следующие параметры:

- SDNN — стандартное отклонение величин нормальных интервалов $R-R$;
- RMSSD — корень квадратный из средней величины суммы квадратов разностей последовательных интервалов $R-R$;
- HF — спектральная мощность высоких частот, мощность в диапазоне 0,15–0,40 Гц;
- LF — спектральная мощность низких частот, мощность в диапазонах 0,04–0,15 Гц;
- LF/HF — отношение низкочастотной и высокочастотной составляющих.

Данные ВСР оценивали в соответствии с нормами, приведенными в «Стандартах на измерения, физиологическую интерпретацию и клиническое использование ВСР», разработанными в 1994 г. рабочей группой Европейского общества кардиологии и Североамериканского общества кардиостимуляции и электрофизиологии.

Статистическая обработка результатов производилась на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Данные представлены в виде средних арифметических величин и их стандартной ошибки ($M \pm m$). Отсутствие достоверных различий распределения от нормального, установленное с помощью теста Колмогорова–Смирнова, позволило использовать t -критерий Стьюдента для определения достоверности различий. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для выявления взаимосвязей между переменными вычисляли коэффициент парной корреляции Пирсона, характеризующий степень линейной взаимосвязи между переменными в выборке. Значимость различий долей (процентов) оценивали с использованием уточненного критерия Стьюдента. Для измерения взаимосвязи номинальных признаков применяли коэффициент Крамера [13].

Для уточнения вклада АГ и МЗО в развитие гемодинамических нарушений у молодых женщин с эстрогенодефицитом с АГ нами проведен сравнительный анализ 2 групп женщин, сопоставимых по возрасту и длительности анамнеза АГ, но различающихся по антропометрическим

Таблица 1
Характеристика пациенток, составивших клинические группы ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа (АГ+НМТ); n=85	2-я группа (АГ+МЗО); n=92	P_{1-2}
Возраст, годы	$38,01 \pm 2,17$	$41,11 \pm 2,40$	Нд
Эстрадиол, пкг/мл	$0,40 \pm 0,05$	$0,37 \pm 0,07$	Нд
ФСГ, МЕ/мл	$12,89 \pm 0,42$	$13,74 \pm 1,64$	Нд
САД ср, мм рт. ст.	$145,20 \pm 14,75$	$148,1 \pm 12,87$	Нд
ДАД ср, мм рт. ст.	$89,9 \pm 6,8$	$91,21 \pm 7,50$	Нд
Длительность АГ, годы	$4,7 \pm 1,7$	$5,1 \pm 1,8$	Нд
ОТ, см	$77,5 \pm 2,5$	$81,5 \pm 1,2$	$< 0,05$
ИМТ, кг/м ²	$29,2 \pm 1,7$	$32,4 \pm 1,8$	$< 0,05$

Примечание. ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД; НМТ — нормальная масса тела; Нд — недостоверно.

данным. Основную группу составили 92 пациентки с АГ II степени и МЗО, группу сравнения — 85 женщин с АГ II степени и НМТ.

При сравнительном анализе гемодинамических характеристик у пациенток с эстрогенодефицитом с АГ, ассоциированной с МЗО, и АГ и НМТ установлено, что у женщин с

МЗО имели место гемодинамические проявления более высокой нейрогуморальной активности, чем у женщин с НМТ (табл. 2).

Это выражалось прежде всего в более высоких показателях ВУП и СУП АД и более высокой вариабельности АД, являющейся, как известно, независимым фактором риска поражения органов-мишеней. Обращали на себя внимание и более высокие значения ПАД у женщин с гипоестрогенемией с АГ и МЗО в отличие от женщин с НМТ как индикатора повышенной ригидности крупных артериальных сосудов и выступающего в качестве независимого фактора риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Повышение САД и ПАД самостоятельно может приводить к развитию хронического воспаления в стенке сосудов, способствуя эндотелиальной дисфункции и увеличивая риск сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений.

В ходе СМАД выявлен ряд различий суточного профиля АД у женщин с АГ и разной массой тела.

Установлено, что недостаточная степень ночного снижения АД (тип *non-dipper*) в группе женщин с АГ и МЗО регистрировалась почти в половине случаев (44,7%), тогда как у пациенток с АГ и НМТ — лишь в 19,9% случаев. Нормальный вариант суточного профиля АД (тип *dipper*), напротив, чаще встречался у молодых женщин с АГ и НМТ, чем у пациенток с АГ и МЗО: соответственно в 64,7 и 37,8% случаев ($p<0,001$). Достаточно редко и почти одинаково часто у обследованных регистрировались другие варианты суточного профиля АД. Так, у молодых женщин с гипоестрогенемией с АГ и МЗО и НМТ соответственно в 11,1 и 11,5% случаев наблюдалось чрезмерное ночное снижение АД (тип *over-dippers*); соответственно в 4,8 и 5,7% случаев имело место устойчивое повышение ночного АД, что позволило отнести их в группу *night-peaker*.

Анализ показателей ВСР у молодых женщин с АГ и МЗО продемонстрировал их существенные отличия от таковых у женщин с НМТ (табл. 3). Так, у женщин с эстрогенодефицитом с АГ и МЗО (в отличие от больных с АГ и НМТ) отмечены достоверно более низкие значения RMMSD, SDNN, TP, pNN50, VLF, LF и HF, что свидетельствовало о более выраженных нарушениях системы вегетативного гомеостаза при АГ, ассоциированной с МЗО.

Таким образом, у молодых женщин с эстрогенодефицитом с АГ и МЗО отмечалось общее снижение вегетативных влияний на сердечно-сосудистую систему с относительной гиперсимпатикотонией. Это подтверждается достоверно значимо большим отношением LF/HF у пациенток с АГ и МЗО, чем у пациенток с АГ и НМТ, и может свидетельствовать о напряжении вегетативного гомеостаза в сторону повышения симпатического тонуса и истощении адаптивных механизмов вегетативной регуляции, что увеличивает риск неблагоприятного исхода АГ, ассоциированного с МЗО [14].

У обследованных женщин с гипоестрогенемией с АГ и МЗО отмечена корреляционная зависимость между показателями ВСР и данными СМАД. Достоверное снижение SDNN при увеличении среднесуточных САД и ДАД (соответственно $r=-0,43$ и $-0,46$; $p<0,05$) подтверждало факт угнетения вегетативных влияний на сердечно-сосудистую систему с ростом АД и развитием ожирения. У женщин с эстрогенодефицитом, АГ и МЗО выявлена позитивная взаимосвязь между ИМТ и среднесуточным САД ($r=0,55$; $p<0,001$), а также ВУП ($r=0,27$; $p<0,05$) и высокая степень корреляции ИМТ и мощности LF-волн ($r=0,29$; $p<0,05$), характеризующих симпатическую часть спектра, что может

Таблица 2
Данные СМАД у женщин с эстрогенодефицитом с АГ и МЗО и НМТ ($M\pm m$)

Показатель	АГ+НМТ (n=85)	АГ+МЗО (n=92)	p_{1-2}
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	150,1 $\pm$ 6,1	155,4 $\pm$ 2,3	<0,05
Среднедневное САД, мм рт. ст.	154,8 $\pm$ 5,6	155,2 $\pm$ 2,2	Нд
Средноночное САД, мм рт. ст.	130,2 $\pm$ 4,9	133,0 $\pm$ 5,8	<0,05
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	87,9 $\pm$ 4,8	94,7 $\pm$ 4,1	<0,001
Среднедневное ДАД, мм рт. ст.	95,7 $\pm$ 4,6	98,2 $\pm$ 3,8	<0,01
Средноночное ДАД, мм рт. ст.	81,5 $\pm$ 6,6	86,7 $\pm$ 2,1	<0,001
Среднесуточное ПАД, мм рт. ст.	51,0 $\pm$ 3,5	58,7 $\pm$ 3,9	<0,001
Среднедневное ПАД, мм рт. ст.	51,2 $\pm$ 3,0	58,1 $\pm$ 3,1	<0,001
Средноночное ПАД, мм рт. ст.	51,9 $\pm$ 5,2	58,2 $\pm$ 5,2	<0,001
Вариабельность САД, сутки, мм рт. ст.	17,2 $\pm$ 0,7	18,9 $\pm$ 0,7	Нд
Вариабельность САД, день, мм рт. ст.	14,0 $\pm$ 0,7	16,5 $\pm$ 1,6	<0,001
Вариабельность САД, ночь, мм рт. ст.	11,3 $\pm$ 6,3	14,6 $\pm$ 1,6	<0,001
Вариабельность ДАД, сутки, мм рт. ст.	11,3 $\pm$ 1,6	15,7 $\pm$ 1,7	<0,001
Вариабельность ДАД, день, мм рт. ст.	10,1 $\pm$ 0,4	13,7 $\pm$ 0,6	<0,001
Вариабельность ДАД, ночь, мм рт. ст.	9,7 $\pm$ 1,7	11,8 $\pm$ 1,2	<0,001
ВУП САД, мм рт. ст.	52,2 $\pm$ 2,2	58,7 $\pm$ 2,3	<0,001
ВУП ДАД, мм рт. ст.	32,5 $\pm$ 2,2	45,2 $\pm$ 3,0	<0,001
СУП САД, мм рт. ст./ч	10,5 $\pm$ 0,5	17,6 $\pm$ 3,7	<0,001
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	8,6 $\pm$ 1,1	12,9 $\pm$ 2,2	<0,001

Примечание. ПАД — пульсовое АД; ВУП — величина утреннего подъема; СУП — скорость утреннего подъема.

Таблица 3
Результаты исследования ВСР у женщин с эстрогенодефицитом с АГ и МЗО и НМТ ($M\pm m$)

Показатель	АГ+НМТ (n=85)	АГ+МЗО (n=92)
RRNN, мс	941,1 $\pm$ 12,2	909,7 $\pm$ 19,5
SDNN, мс	66,8 $\pm$ 17,5	50,2 $\pm$ 15,2
RMMSD, мс	45,7 $\pm$ 10,9	34,5 $\pm$ 8,8
pNN50, %	20,8 $\pm$ 10,4	8,2 $\pm$ 2,5
TP, мс ²	3012,8 $\pm$ 19,4	2034,4 $\pm$ 14,4
LF, мс ²	845,5 $\pm$ 25,5	634,4 $\pm$ 24,4
HF, мс ²	997,0 $\pm$ 18,2	863,1 $\pm$ 21,1
VLF, мс ²	1698,87 $\pm$ 21,30	698,9 $\pm$ 19,8
LF/HF	1,58 $\pm$ 0,20	1,89 $\pm$ 0,20

Примечание. Везде различия достоверны ($p<0,001$).

рассматриваться как доказательство патогенетической взаимосвязи ИМТ и степени активности симпатической нервной системы.

Таким образом, нами получены данные, свидетельствующие о том, что у молодых женщин с эстрогенодефицитом с АГ существует определенная взаимосвязь ИМТ и показателей СМАД: возрастание САД и ДАД в разное время суток; высокие величины и скорость утреннего подъема АД с увеличением «нагрузки давлением» по мере роста ИМТ. Высокая степень корреляции ИМТ и мощности LF-волн, характеризующих симпатическую часть спектра, может рассматриваться как доказательство патогенетической взаимосвязи ИМТ и степени активности симпатической нервной системы.

Констатированные в исследовании особенности АГ при МЗО и корреляционные взаимоотношения свидетельствуют о ключевом значении в ее патогенезе фактора активации нейрогуморальных систем, в частности симпатико-адреналовой. Более того, результаты сравнения гемодинамических особенностей у молодых женщин с АГ и разной массой тела указывают на возможно даже большую значимость в патогенетическом отношении фактора симпатической гиперактивности именно при АГ, ассоциированной с МЗО, чем при АГ и НМТ.

Результаты исследования позволяют сделать следующие выводы:

- особенностями АГ у молодых женщин с эстрогенодефицитом с АГ и МЗО являются: систоло-диастолический характер, повышение значений ПАД и широкая распространенность нарушений суточного профиля АД по типу *non-dipper*;
- у женщин с гипозестрогемией с АГ и МЗО высокая вариабельность АД, повышенные его показатели и скорость утреннего подъема ассоциируются со смещением симпатико-вагального баланса регуляции сердечной деятельности в сторону преобладания симпатико-адреналовой активности;
- женщин молодого возраста с гипозестрогемией с АГ, ассоциированной с МЗО, необходимо выделять в отдельную группу диспансерного наблюдения; характерные для них более выраженные, чем при НМТ, нарушения гемодинамики, вегетативного гомеостаза свидетельствуют о необходимости привлечения к их ведению кардиолога, эндокринолога с целью выбора обоснованной лечебной тактики и динамического наблюдения; снижая массу тела, можно добиться улучшения у них гемодинамических показателей, нормализации вегетативного дисбаланса.

Литература

1. Alam I., Ng T., Larbi A. Does inflammation determine whether obesity is metabolically healthy or unhealthy? The aging perspective // *Mediators Inflamm.* – 2012; 2012: 456456.
2. Vliet-Ostaptchouk J., Nuotio M., Slagter S. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies // *BMC Endocr. Disord.* – 2014; 14: 9.
3. Barbato J., Zuckerbraun B., Overhaus M. et al. Nitric oxide modulates vascular inflammation and intimal hyperplasia in insulin resistance and metabolic syndrome // *J. Physiol. Heart. Circ.* – 2005; 289: 228–36.
4. Dupuy A., Carriere L., Scali J. et al. Lipid levels and cardiovascular risk in elderly women: a general population study of the effects of hormonal treatment and lipidlowering agents // *Climacteric.* – 2008; 11: 74–83.
5. Rabmouni K., Correia M., Haynes W. et al. Obesity-associated Hypertension. New insights into mechanisms // *Hypertension.* – 2005; 45: 9–14.
6. Шевченко О.П., Паскурничий Е.А., Шевченко А.О. Метаболический синдром / М.: Реафарм, 2004.
7. Хабибулина М.М., Дмитриев А.Н., Федорова Н.Н. Качество жизни молодых женщин с артериальной гипертензией с гипозестрогемией с «метаболически здоровым» висцеральным ожирением // *Евразийский Союз Ученых.* – 2017; 1 (34): 25–9.
8. Хабибулина М.М., Дмитриев А.Н., Федорова Н.Н. Безболевая ишемия миокарда у женщин с артериальной гипертензией с гипозестрогемией в позднем фертильном возрасте с «метаболически здоровым» висцеральным ожирением // *Интерактивная наука.* – 2017; 12: 81–3.
9. Хабибулина М.М. Структурно-геометрические изменения левых отделов сердца, систолическая и диастолическая дисфункция у женщин с артериальной гипертензией в позднем фертильном периоде и период пременопаузы // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* – 2009; 2: 75–8.
10. Хабибулина М.М. Показатели структурно-функционального состояния сосуда у женщин с артериальной гипертензией в период пременопаузы // *Тер. арх.* – 2011; 83 (12): 11–5.
11. Хабибулина М.М. Нарушения ритма и проводимости у женщин с гипертонической болезнью в период пременопаузы в зависимости от функции эндотелия периферических артерий, типов ремоделирования левого желудочка // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* – 2008; 1 (3): 54–60.
12. Царева В.М., Хозяинова М.С. Вегетативная регуляция сердечной деятельности и эктопическая активность миокарда у женщин с артериальной гипертензией в зависимости от категории сердечно-сосудистого риска. Мат. XI Всерос. научно-образовательного форума. Кардиология / М., 2009; с. 311–2.
13. Девятко И.Ф. Методы социологического исследования. Учебное пособие для ВУЗов / Екатеринбург: Изд-во Уральск. ун-та, 1998; 208 с.
14. Небериедзе Д.В., Оганов Р.Г. Гиперактивность симпатической нервной системы: клиническое значение и перспективы коррекции // *Кардиоваск. тер. и профилактика.* – 2004; 3: 94–9.

HEMODYNAMIC PARAMETERS IN WOMEN WITH HYPOESTROGENEMIA WITH METABOLICALLY HEALTHY OBESITY

*M. Khabibulina, Candidate of Medical Sciences
Ural State Medical University, Yekaterinburg*

The paper gives the results of investigations, which suggest that young women with estro-gen deficiency and hypertension show a certain association between body mass index (BMI) and 24-hour monitoring readings, such as an elevation in systolic and diastolic blood pressure (BP) at different times of the day, the high magnitude and rate of morning surge in BP with a higher pres-sure-induced load as BMI increases. The high correlation of BMI and the power of LF waves that characterize the sympathetic portion of the spectrum may be regarded as evidence for a pathoge-netic relationship between BMI and the degree of sympathetic nervous system activity.

Key words: cardiology, endocrinology, hypertension, hypoeestrogenemia, metabolically healthy obesity.