

DOI: 10.29296/25877305-2018-02-16

СОСУДИСТОЕ РУСЛО ПРИ ЭСТРОГЕНОДЕФИЦИТЕ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН С АГ И ОЖИРЕНИЕМ

М. Хабибулина, кандидат медицинских наук, доцент
Уральский государственный медицинский университет,
Екатеринбург
E-mail: mmk@edc.nexcom.ru

Представлены результаты исследования по оценке вклада «метаболически здорового» ожирения в ремоделирование сосудистой стенки и функциональное состояние эндотелия у молодых женщин с эстрогенодефицитом при артериальной гипертензии.

Ключевые слова: кардиология, эндокринология, ремоделирование сосудистой стенки, эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия, «метаболически здоровое» ожирение.

Для цитирования: Хабибулина М. Сосудистое русло при эстрогенодефиците у молодых женщин с АГ и ожирением // Врач. – 2018; 29 (2): 65–68. DOI: 10.29296/25877305-2018-02-16

Актуальным в кардиологии остается вопрос о роли ожирения в ремоделировании сосудистой стенки, а также в качестве самостоятельного фактора, способного ухудшить течение артериальной гипертензии (АГ). Несмотря на многочисленность опубликованных по этой теме материалов, исследования указанных процессов при АГ, ассоциированной с ожирением, носят фрагментарный характер [1–9].

Важно также изучение взаимосвязи между массой тела и развитием эндотелиальной дисфункции (ЭД) у молодых женщин с эстрогенодефицитом с АГ, ассоциированной с «метаболически здоровым» ожирением (МЗО). Известно, что снижение массы тела в ряде случаев может вызывать снижение АД, однако механизм этого явления до конца не известен [10].

В настоящее время показано важное значение ЭД в развитии АГ [11–13]. Особую роль придают нарушению функции эндотелиальной выстилки артериального русла, носящему при АГ генерализованный характер. Более того, ЭД является фактором, ухудшающим прогноз и отягощающим течение АГ [14].

У исследователей вызывает интерес особый фенотип заболевания – МЗО [15]. Значительная вариабельность данных о распространенности МЗО и его естественном течении объясняется отсутствием единых дефиниций. 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) [16]. Первой научной разработкой программы стал проект по МЗО (Healthy Obese Project). В этом проекте к «метабо-

лически здоровым» отнесены пациенты с ожирением (индекс массы тела – $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$) и наличием 1 из 6 факторов кардиометаболического риска (повышение АД, уровня триглицеридов, гликемии натощак, С-реактивного белка, снижения содержания липопротеидов высокой плотности и чувствительности к инсулину).

Наше исследование основано на предположении о тесной связи ремоделирования сосудистой стенки с массой тела. Ведь если связь массы тела с уровнем АД, состоянием эндотелиальной функции носит причинный характер, то, изменяя массу тела, можно добиться оптимизации гемодинамических показателей у молодых женщин с эстрогенодефицитом и АГ, ассоциированной с МЗО. В ряде случаев уменьшение массы тела может вызывать снижение АД, однако механизм этого явления до конца не изучен [10, 11].

Целью исследования явилась оценка вклада МЗО в ремоделирование сосудистой стенки и функциональное состояние эндотелия у обследованных.

Исследования проводились в однородной группе, включавшей 92 женщины с эстрогенодефицитом, АГ I–II степени и абдоминальным ожирением (основная группа), после получения письменного добровольного согласия пациенток в соответствии с принятыми этическими нормами.

Группу сравнения составили 85 женщин, сопоставимых по возрасту, уровню АД, длительности анамнеза АГ, уровню исследуемых гормонов, принимаемой медикаментозной антигипертензивной терапии, но с нормальной массой тела. В контрольной группе было 90 практически здоровых женщин, сопоставимых по возрасту с исследуемыми группами.

Всем больным перед включением в исследование проводилось общеклиническое обследование, включавшее в себя сбор анамнеза, а также объективный осмотр с аускультацией сердца, легких и магистральных сосудов, измерение АД и антропометрических показателей с расчетом ИМТ по формуле Кетле: $ИМТ = \text{масса тела} / \text{рост}^2$, а также определение окружности талии (ОТ) с расчетом индекса талия/бедро по формуле ОТ/ОБ.

Верификацию диагноза АГ проводили в соответствии с классификацией экспертов ВОЗ и Международного общества по артериальной гипертензии (2010). Критериями исключения из исследований были вторичный характер АГ, эндокринопатии, психические заболевания, соматические заболевания в стадии обострения, клинические проявления ИБС, хроническая сердечная недостаточность, бронхиальная астма, сахарный диабет, нарушения ритма, дислипидемия и гиперхолестеринемия, указания в анамнезе на инсульт и черепно-мозговую травму.

Женщины, включенные в исследование, были клинически стабильны и находились на стандартной терапии АГ ≥ 2 нед (гипотензивные препараты – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента из группы антагонистов рецепторов ангиотензина и диуретики).

Клиническая характеристика пациенток, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Всем пациенткам, включенным в исследование, проводились суточное мониторирование АД (СМАД) и электрокардиография (ЭКГ).

С целью оценки сосудистого русла у пациенток с АГ и различной массой тела выполнялось дуплексное сканирование артерий верхних конечностей с проведением теста реактивной гиперемии по методу D. Celermayer. В манжете, наложенной дистальнее изучаемого участка, на 5 мин создавали давление 200–250 мм рт. ст., после чего измеряли диаметр и

скорость кровотока (через 30 с после снятия манжеты). Увеличение диаметра на фоне реактивной гиперемии на $\geq 10\%$ считали нормальной реакцией, меньшую степень прироста расценивали как патологическую реакцию. Для стандартизации результатов пробы вычисляли коэффициент чувствительности эндотелия к напряжению сдвига. Этот коэффициент позволяет учитывать выраженность дилататорной реакции в зависимости от силы гемодинамического удара (в виде изменения скоростных показателей кровотока). Напряжение сдвига на эндотелии (τ) вычисляли по формуле:

$$\tau = 4 \cdot \eta \cdot V/d,$$

где η – вязкость крови (в среднем 0,05 Пз), V – максимальная скорость кровотока, D – диаметр артерии.

По этой же формуле рассчитывали исходное напряжение сдвига τ_0 и напряжение сдвига при проведении пробы – τ_1 .

Коэффициент чувствительности эндотелия к напряжению сдвига определяли по формуле:

$$K = (\Delta D/D_0) / \Delta \tau / \tau_0,$$

где $\Delta \tau$ – изменение напряжения сдвига, ΔD – изменение диаметра плечевой артерии (ПА) [17].

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Данные представлены в виде средних арифметических величин и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Отсутствие достоверных отличий 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. Оценку значимости различий долей (процентов) проводили с использованием уточненного критерия Стьюдента.

При анализе особенностей ремоделирования ПА у исследуемых женщин молодого возраста с эстрогенодефицитом с АГ при нормальной массе тела и МЗО отмечено увеличение толщины комплекса интима-медиа (ТИМ), причем в большей степени – при абдоминальном ожирении. Рост значений ТИМ плечевых артерий сопровождался повышением индекса резистивности, что в сочетании со снижением конечной диастолической скорости кровотока указывало на более выраженные структурные изменения сосудистой стенки ПА у пациенток данной категории (табл. 2).

Возможно, главной причиной увеличения ТИМ у женщин с эстрогенодефицитом с АГ при ожирением является повышенная гемодинамическая нагрузка на стенку артерии и гиперсимпатикотония, приводящие к ее гипертрофии. Снижение скорости кровотока на фоне высокого сопротивления может свидетельствовать о нарушении ауторегуляции, что может быть обусловлено формированием концентрической гипертрофии сосудистой стенки и атеросклерозом.

Наличие поражения органов-мишеней, в том числе сосудистого русла с развитием атеросклероза, проявления которого были обнаружены нами у женщин с эстрогенодефицитом с АГ, позволяют предполагать снижение вазомоторной функции эндотелия, причем в большей степени – у женщин молодого возраста с ожирением.

В развитии и прогрессировании кардиоваскулярной патологии одно из важных мест занимает ЭД, регулирующая равновесие таких процессов, как поддержание тонуса и структуры сосудов, гемостаза, местного воспаления и проницаемости сосудистой стенки.

Исследование сосудодвигательной реакции в группе контроля показало, что компрессионная проба с последующим восстановлением кровотока в ПА приводила к увеличению ее просвета с $3,80 \pm 0,06$ до $4,55 \pm 0,04$ мм (т.е. на $24,5 \pm 1,2\%$ от начального диаметра).

В группе сравнения была выявлена ЭД, о чем свидетельствовала недостаточная дилатационная реакция сосудов. В этой группе дилатационная реакция ПА отмечалась при возобновлении кровотока после окклюзии в каждом втором случае, при этом прирост диаметра ПА составил $7,97 \pm 1,40\%$, что достоверно меньше, чем в контроле ($p < 0,001$). Отсутствие реакции на пробу реактивной гиперемии установлено в каждом четвертом случае, а вазоконстрикторная реакция сосуда встречалась в $29,3\%$ случаев.

Характеристика пациенток, составивших 2 клинические группы ($M \pm m$)

Таблица 1

Параметры	Группа сравнения (1)	Основная группа (2)	p_{1-2}
Возраст, годы	$38,01 \pm 2,17$	$41,11 \pm 2,40$	Н.д.
Эстрадиол, пкг/мл	$0,40 \pm 0,05$	$0,37 \pm 0,07$	Н.д.
Фолликулостимулирующий гормон, МЕ/мл	$12,89 \pm 0,42$	$13,74 \pm 1,64$	Н.д.
AD_{cp} , мм рт. ст.:			
систолическое	$145,20 \pm 14,75$	$148,10 \pm 12,87$	Н.д.
диастолическое	$89,9 \pm 6,8$	$91,21 \pm 7,50$	Н.д.
Длительность АГ, годы	$4,7 \pm 1,7$	$5,1 \pm 1,8$	Н.д.
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. Н.д. – недостоверно (здесь и в табл. 3, 4).

Параметры ремоделирования ПА у обследованных ($M \pm m$)

Таблица 2

Показатель	Группа			p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
	контрольная (1)	сравнения (2)	основная (3)			
Диаметр ПА, мм	$3,81 \pm 0,03$	$3,91 \pm 0,05$	$4,15 \pm 0,07$	$< 0,05$	$< 0,001$	$< 0,05$
EDV, см/с	$3,8 \pm 0,6$	$2,7 \pm 0,3$	$1,5 \pm 0,2$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
RI, у.е.	$6,2 \pm 1,6$	$6,8 \pm 1,9$	$8,5 \pm 1,7$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,05$
ТИМ, мм	$0,33 \pm 0,04$	$0,43 \pm 0,03$	$0,44 \pm 0,09$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$

Примечание. EDV – конечная диастолическая скорость; RI – индекс резистивности.

У обследованных женщин с эстрогенодефицитом с АГ и ожирением дилатационная реакция ПА (табл. 3) отмечена при пробе эндотелийзависимой вазодилатации в каждом третьем случае, при этом прирост диаметра ПА составил $4,12 \pm 1,10\%$, что достоверно меньше, чем в контроле и у женщин с нормальной массой тела ($p < 0,001$). Частота случаев отсутствия реакции на пробу реактивной гиперемии в основной группе была сопоставима с таковой в группе сравнения (в каждом пятом случае), а вазоконстрикторные реакции встречались достоверно чаще — в $42,5\%$ случаев ($p < 0,001$).

В ответ на повышение скорости кровотока в контрольной группе на $113,9 \pm 14,8\%$ диаметр ПА увеличился на $25,5 \pm 1,5\%$, а в группе сравнения — только на $7,98 \pm 1,40\%$.

Достоверно ниже, чем в контрольной группе, оказалась и скорость кровотока при пробе постокклюзионной реактивной гиперемии ($p < 0,05$), что свидетельствует о неполноценной вазодилатационной реакции ПА в ответ на реактивную гиперемию.

В группе женщин с эстрогенодефицитом с АГ и ожирением не обнаружено достоверных различий в изменении скорости кровотока во время реактивной гиперемии по сравнению с контролем, однако диаметр ПА увеличился достоверно меньше — на $4,27 \pm 1,50\%$ ($p < 0,001$), что указывает на более глубокие органические изменения в сосудистой стенке и выраженные нарушения в эндотелийзависимых механизмах регуляции сосудистого тонуса.

Таким образом, по данным пробы с реактивной гиперемией показатели вазомоторной функции эндотелия оказались достоверно снижены (по сравнению с контролем) как у женщин с эстрогенодефицитом с АГ и нормальной массой тела, так и при ожирении, при этом в большей степени — у последних. Об этом свидетельствовал и регистрируемый у женщин с гипозстрогенемией с АГ и ожирением в $22,7\%$ случаев инерционный тип вазомоторной реакции (в группе сравнения — лишь в $15,5\%$ случаев).

У женщин с АГ и нормальной массой тела чаще отмечались случаи неполной вазодилатации в ответ на реактивную гиперемию, при этом изменение реакций сосудов было связано с изменением влияния эндотелийзависимых механизмов регуляции тонуса сосудов на клетки сосудистой стенки (табл. 4). У женщин с АГ и ожирением при сохранении разнонаправленности эндотелийзависимых ответных реакций сосудов на пробу реактивной гиперемии достоверно увеличиваются вазоконстрикторные реакции. Это свидетельствует о выраженных нарушениях в эндотелийзависимых механизмах регуляции тонуса сосудов, а достоверно часто регистрируемое запаздывание вазомоторной реакции указывает на дезадаптивное ремоделирование стенки сосуда и серьезные нарушения функции эндотелия

у женщин с гипозстрогенемией с АГ, ассоциированной с ожирением (в отличие от обследованных с нормальной массой тела).

Чувствительность ПА к напряжению сдвига на эндотелии у женщин с дефицитом эстрадиола с АГ и ожирением оказалась исходно пониженной как по сравнению с контролем ($p < 0,001$), так и в группе женщин с нормальной массой тела (см. табл. 4).

Полученные данные свидетельствуют о том, что изменения, возникающие у женщин с эстрогенодефицитом с АГ (независимо от массы тела), в механизмах регуляции гладкомышечных клеток стенки сосуда, приводят к ремоделированию сосудистого русла и развитию вазоконстрикторных реакций с более выраженной морфологической составляющей при АГ и ожирении, чем у пациенток с нормальной массой тела.

Таким образом, у женщин с эстрогенодефицитом с АГ и ожирением чаще, чем у больных с нормальной массой тела, регистрировался достоверно меньший дилатирующий ответ эндотелия при пробе с реактивной гиперемией. Это, возможно, связано с более выраженными нарушениями у них в эндотелийзависимых механизмах регуляции тонуса сосудов и с более глубокими органическими изменениями в структурно-функциональном состоянии сосудистой стенки. Полученные результаты исследования свидетельствуют о существенной роли ожирения в прогрессировании АГ у женщин с эстрогенодефицитом за счет ремоделирования сосудистой стенки и развития ЭД. Это может быть связано с увеличением массы гладкомышечных клеток на фоне ожирения, что увеличивает степень вазоконстрикции в ответ на нейrogормоны, приводит к повышению сосудистого периферического сопротивления и способствует стабилизации и усугублению АГ. Утолщение сосудистой стенки, лейкоцитарное пропитывание, механическое повреждение избыточным давлением крови запускают процесс апопто-

Таблица 3
Показатели тестов эндотелийзависимой вазодилатации у обследованных ($M \pm m$)

Показатель	Группа			P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}	
	контрольная (1)	сравнения (2)	основная (3)				
Диаметр ПА, мм:	исходный	$3,81 \pm 0,02$	$3,88 \pm 0,05$	$3,75 \pm 0,07$	$< 0,05$	$< 0,001$	$< 0,05$
	после окклюзии	$4,80 \pm 0,03$	$4,11 \pm 0,02$	$3,87 \pm 0,04$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
Потокзависимая дилатация, %	$25,1 \pm 1,1$	$6,75 \pm 1,20$	$4,22 \pm 1,20$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	
Начальная скорость кровотока, см/с	$48,3 \pm 3,4$	$39,2 \pm 2,2$	$33,3 \pm 1,3$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	
Увеличение кровотока, %	$136,6 \pm 14,5$	$120,0 \pm 10,1$	$129,2 \pm 9,1$	$< 0,001$	Н.д.	$< 0,001$	

Таблица 4
Показатель напряжения сдвига на эндотелии при пробе постокклюзионной реактивной гиперемии у обследованных ($M \pm m$)

Показатель	Группа			P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
	контрольная (1)	сравнения (2)	основная (3)			
τ_0	$0,43 \pm 0,11$	$0,38 \pm 0,07$	$0,27 \pm 0,10$	Н.д.	$< 0,001$	$< 0,001$
τ_1	$0,36 \pm 0,16$	$0,33 \pm 0,12$	$0,21 \pm 0,16$	Н.д.	$< 0,001$	$< 0,001$

за эндотелиальных клеток и предрасполагает к развитию и прогрессированию в сосудах атеросклероза и в дальнейшем — атеросклероза. Кроме того, жировая ткань является источником ингибитора активатора тканевого плазминогена-1, снижающего эндогенную фибринолитическую активность крови, что определяет увеличение вязкости крови, а также влияет на состояние сосудистого русла и способствует усугублению атеросклеротических изменений сосудистой стенки [8].

Женщин с эстрогенодефицитом с АГ, ассоциированной с МЗО, необходимо выделять в отдельную группу диспансерного наблюдения. Характерные для этих пациенток более выраженные, чем при АГ и нормальной массе тела, нарушения гемодинамики и быстрое прогрессирование ремоделирования сосудистой стенки с развитием атеросклероза и ЭД, определяющие в целом переход адаптивного ремоделирования сердечно-сосудистой системы в дезадаптивный, требуют привлечения к наблюдению кардиолога и гинеколога-эндокринолога с целью выбора обоснованной лечебной тактики и динамического наблюдения.

Литература

- Александров А.А., Оганов Р.А. Гиперинсулинемия и артериальная гипертензия: возвращаясь к выводам United Kingdom Prospective Diabetes Study // Рус. мед. журн. — 2002; 10 (11): 468–91.
- Задонченко В.С., Адашева Т.В., Демичева О.Ю. и др. Метаболический синдром: терапевтические возможности и перспективы // Consilium Medicum. — 2005; 7 (9): 725–34.
- Ишманова А.Р., Закирова А.Н., Карамова И.М. Функциональное состояние сосудистого эндотелия и липидные сдвиги у женщин с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом // Кардиоваск. тер. и профилактика: Мат. Рос. национ. конгр. кардиологов. — 2008; 7 (6, прил. 1): 158–5.
- Calabro P., Chang D., Willerson J. et al. Release of C-reactive protein in response to inflammatory cytokines by human adipocytes: linking obesity to vascular inflammation // J. Am. Coll. Cardiol. — 2005; 46: 1112–3.
- Cao J., Arnold A., Manolio T. et al. Association of carotid intima-media thickness, plaques, and C-reactive protein with future cardiovascular disease and all cause mortality. The cardiovascular heart study // Circulation. — 2007; 116: 32–8.
- Хабибулина М.М., Дмитриев А.Н., Федорова Н.Н. Качество жизни молодых женщин с артериальной гипертензией с гипозэстрогемией с «метаболически здоровым» висцеральным ожирением // Евразийский Союз ученых. — 2017; 1 (34): 25–9.
- Хабибулина М.М., Дмитриев А.Н., Федорова Н.Н. Безболевая ишемия миокарда у женщин с артериальной гипертензией с гипозэстрогемией в позднем фертильном возрасте с «метаболически здоровым» висцеральным ожирением // Интерактивная наука. — 2017; 12: 81–3.
- Хабибулина М.М. Сердечно-болевой синдром при артериальной гипертензии, гипозэстрогемии, «метаболически здоровом» абдоминальном ожирении в зависимости от суточного профиля артериального давления. Образование и наука в современных условиях: материалы X Междунар. науч.-практ. конф. / Чебоксары: ЦНС «Интерактив плюс», 2017; 1 (10): с. 75–9.
- Хабибулина М.М., Дмитриев А.Н. Сосудистое русло у женщин с АГ и гипозэстрогемией в менопаузе при «метаболически здоровом» висцеральном ожирении. Образование и наука в современных условиях: материалы X Междунар. науч.-практ. конф. / Чебоксары: ЦНС «Интерактив плюс», 2017; 1 (10): 53–7.
- Мычка В.Б. Артериальная гипертензия и ожирение // Consilium Provisorum. — 2002; 5: 18–21.
- Баталова А.А., Хомаева Я.Б., Берг М.Д. Этапность нарушения эндотелиальной функции при развитии гипертонической болезни и атеросклероза // Кардиоваск. тер. и профилактика: Мат. Рос. нац. конгр. кардиологов. — 2008; 7 (6, прил. 1): 44.
- Хабибулина М.М. Показатели структурно-функционального состояния сосудистого русла у женщин с артериальной гипертензией в период менопаузы // Тер. арх. — 2011; 83 (12): 11–5.

13. Хабибулина М.М. Состояние сосудистого русла у женщин с артериальной гипертензией в менопаузе при эстрогенодефиците // Врач. — 2013; 14: 31–6.

14. Небериедзе Д.В. Дисфункция эндотелия: клиническое значение и ее коррекция при артериальной гипертензии // Трудный пациент. — 2005; 3 (3): 7–11.

15. Alam I., Ng T., Larbi A. Does inflammation determine whether obesity is metabolically healthy or unhealthy? The aging perspective // Mediators Inflamm. — 2012; 2012: 456456.

16. Vliet-Ostapchouk 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.

17. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. 2-е изд., доп. и пер. / М.: Реальное время, 2003; 336 с.

THE VASCULAR BED IN ESTROGEN DEFICIENCY WITH HYPERTENSION AND OBESITY

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

The paper gives the results of an investigation estimating the contribution of metabolically healthy obesity to the remodeling of the vascular wall and the functional state of the endothelium in young hypertensive women with estrogen deficiency.

Key words: *cardiology, endocrinology, vascular wall remodeling, endothelial dysfunction, hypertension, metabolically healthy obesity.*

For citation: *Khabibulina M. The vascular bed in estrogen deficiency with hypertension and obesity // Vrach. — 2018; 29 (2): DOI: 10.29296/25877305-2018-02-16*



РОССИЙСКОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО
ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

XIV ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС
**АРТЕРИАЛЬНАЯ
ГИПЕРТОНИЯ**

2018

14-15 МАРТА 2018 ГОДА

ТЕЗИСЫ ПРИНИМАЮТСЯ
ДО 15 ФЕВРАЛЯ 2018 ГОДА

WWW.GIPERTONIK.RU