

## ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СОСУДОВ У ЖЕНЩИН В ДЕТОРОДНОМ ВОЗРАСТЕ И ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Е.А. УЛУБИЕВА, А.Г. АВТАНДИЛОВ

Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования  
Российская медицинская академия последипломного образования, МЗ России,  
ул. Баррикадная, дом 2/1, Москва, Россия, 123995

**Аннотация.** Целью исследования было изучение структурно-функциональных изменений артерий (общих сонных и плечевых) у практически здоровых женщин с сохраненной менструальной функцией и в постменопаузе. В ходе исследования было выявлено, что независимо от наличия дополнительных факторов развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузальном периоде меняется функциональное состояние сосудов артериального типа. Результаты проведенных исследований подтверждают данные литературы о том, что постменопаузальный период является независимым фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы у женщин.

**Ключевые слова:** женщины, постменопауза, сердечно-сосудистые заболевания, эндотелийзависимая вазодилатация, скорость распространения пульсовой волны, податливость плечевой артерии.

## FUNCTIONAL STATE OF VESSELS IN WOMEN OF CHILDBEARING AGE AND IN POSTMENOPAUSAL PERIOD

Е.А. УЛУБИЕВА, А.Г. АВТАНДИЛОВ

State budget educational institution of additional vocational training of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia,  
Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, Russia, 123995

**Abstract.** The research purpose was to study the structural and functional changes of the arteries (the common carotid and brachial) in healthy women with preserved menstrual function and in postmenopausal period. This study revealed that the functional state of the blood vessels of the arteries is changed regardless of the presence of additional factors for development of cardiovascular disease in postmenopausal women. The results of these studies confirm literature data that postmenopausal is an independent risk factor for diseases of the cardiovascular system in women.

**Key words:** women, postmenopause, cardiovascular disease, endothelium-dependent vasodilation, pulse wave velocity, suppleness brachial artery.

Многие годы заболевания сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в развитых странах остаются главной причиной смерти людей среднего и пожилого возраста [8]. В России смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы составляет 52% у мужчин и 63% у женщин и увеличивается с возрастом у пациентов обоих полов [5].

Хотя смертность от ССЗ у женщин существенно выше, чем, в среднем, у мужчин и больше, нежели предполагавшаяся ранее смертность от всех опухолевых заболеваний, современные рекомендации по диагностике и лече-

нию ССЗ большей частью основаны на показателях мужского здоровья [11].

Несмотря на то, что большинство из общепризнанных факторов риска заболеваний ССЗ являются общими для мужчин и женщин, многочисленные исследования показали: 1) риск развития ССЗ у женщин имеет определенные особенности в зависимости от их гормонального статуса; 2) отличие клиники ишемической болезни сердца (ИБС) в женской популяции от ее проявлений у мужчин может приводить к поздней диагностике и худшему прогнозу у женщин.

Следствием невнимания к гендерным осо-

бенностям факторов сердечно-сосудистого риска и ответа на профилактические мероприятия привели к тому, что за последние 40 лет в Европе смертность от ИБС в возрасте до 65 лет снизилась на 50% только среди мужчин, оставшись неизменной у женщин [2]. По эпидемиологическим данным, ИБС является основной причиной смерти среди женщин менопаузального периода [1,4].

Наступление менопаузы четко ассоциируется с увеличением риска ССЗ. Еще в 1976 г. во Фремингемском исследовании было показано, что у женщин в постменопаузе в 2,6 раза увеличивается частота развития осложнений ССЗ по сравнению с женщинами того же возраста в пременопаузе [13].

Большинство авторов рассматривают саму менопаузу как фактор риска развития ССЗ, который запускает целый каскад изменений в организме женщины, включая ожирение по абдоминальному типу, возникновение инсулино-резистентности, артериальную гипертензию, повышение уровня липидов крови, повышение симпатоадреналового тонуса, воспалительные сосудистые реакции, нарушение эндотелиальной функции.

Резкое увеличение частоты развития ИБС в постменопаузальном периоде и уменьшение ее на фоне эстрогензаместительной терапии, как показало большинство эпидемиологических исследований, свидетельствуют в пользу того, что эстрогены (Эс) способны «защищать» сосуды от возникновения атеросклероза [6]. Впервые защитное влияние Эс на сосудистую стенку и резкое нарастание дисфункции эндотелия при наступлении менопаузы показал в своих работах D.S. Celermajer в 1994 году [9]. Предполагается, что в эндотелиальных клетках есть эстрогеновые рецепторы, которые с помощью процессов фосфорилирования через протеинкиназные каскады активируют эндотелиальную NO-синтазу, предотвращая развитие эндотелиальной дисфункции [12,14]. Под влиянием Эс возрастает выработка NO, простациклина и уменьшается синтез эндотелина1, ослабевает действие тромбоксана и катехоламинов (табл. 1). Эстрогены оказывают положительное прямое влияние на эндотелий сосудов и кардиомиоциты и опосредованное на липидный профиль, обмен глюкозы и инсулина, систему гемостаза. Они оказывают быстрые (негеном-

ные) сосудистые эффекты, которые обусловлены модуляцией функции эндотелия, приводящей к быстрому выбросу NO, деполяризующего фактора и быстрому расширению сосудов, и обладают долговременным (геномным) влиянием, уменьшающим ответ на повреждение сосуда [7].

Возрастание частоты ССЗ после 55 лет часто объясняется исчезновением антиатерогенного и кардиопротективного действия Эс, однако, до сих пор неясно, что играет ведущую роль в увеличении частоты ССЗ: возраст или менопауза [3].

**Цель исследования** – изучение динамики функциональных изменений сосудистой системы у практически здоровых женщин в постменопаузе. Определение нарушений сосудистой регуляции в доатеросклеротическую стадию позволяет оценить влияние менопаузы на скорость и интенсивность структурно-функциональной перестройки сосудов, в ухудшение прогноза развития ССЗ.

**Материалы и методы исследования.** *Критерии включения.* В исследование включены 114 практически здоровых некурящих женщин в возрасте от 40 до 59 лет. *Критерии невключения.* В исследование не включали женщин с ожирением, гиперхолестеринемией, заболеваниями сердечно-сосудистой системы, органов внутренней секреции, почек, хирургический климаксом.

Обследованы 114 пациенток. Из них у 64 женщин (средний возраст  $43,2 \pm 0,4$  лет) менструальная функция была сохранена, большинство женщин этой группы были обследованы во II фазу менструального цикла (1 группа). Во 2 группу были включены 50 женщин (средний возраст  $51,7 \pm 1,0$  лет), находящиеся в поздней постменопаузе (продолжительностью более 2 лет, но не более 5 лет).

Определяли: индекс массы тела Кетле, уровни глюкозы, общего холестерина, липидных фракций; проводили ультразвуковое исследование сонных и плечевой артерий с определением эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) и толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ), а также одновременным мониторингом показателей кровотока с помощью осциллометрического метода. Ультразвуковое дуплексное сканирование сонных и плечевых артерий выполняли на аппарате Toshiba 690 – Aprio XG (Япония) линейным

датчиком с частотой 7,5 МГц. ТКИМ *общей сонной артерии* (ОСА) измеряли по стандартной методике в В-режиме по задней стенке (относительно датчика) на 1 см проксимальнее бифуркации. Из динамических показателей кровотока оценивали: максимальную систолическую скорость кровотока ( $V_{max}$ ), максимальную конечную диастолическую скорость кровотока ( $Ved$ ), усредненную по времени максимальную скорость кровотока ( $Vmean$ ), а также показатели периферического сопротивления: индекс пульсации ( $PI$ ), индекс резистивности ( $RI$ ). ЭЗВД плечевой артерии изучали по методу, предложенному *D.Celermajer* (1992) [10]. Плечевую артерию лоцировали на 3-10 см выше локтевого сгиба, диаметр артерии измеряли в фазу диастолы в В-режиме, в допплер-режиме оценивали изменение скорости кровотока до и после пробы с реактивной гиперемией. Стимулом ЭЗВД была гипоксия тканей, создаваемая манжетой, наложенной дистальнее изучаемого участка. В течение 5 минут в манжете создавали давление 200-250 мм рт. ст. [9]. Увеличение диаметра плечевой артерии через 60 секунд на фоне реактивной гиперемии на 10% и более считали нормальной реакцией (*D. Celermajer*). Меньшую степень дилатации оценивали как патологическую, а вазоконстрикцию – как парадоксальную реакцию. ЭЗВД рассчитывали как относительное изменение диаметра артерии в течение пробы с *реактивной гиперемией* (ПРГ), выраженное в процентах, по формуле: ЭЗВД=(Дпрг-Дисх)/Дисх×100%, где Дпрг – диаметр ПА через 60-90 сек. после снятия манжеты, Дисх. – исходный диаметр манжеты.

*Объемную компрессионную осциллометрию* (ОКО) проводили с помощью аппарата АПКО-8-РИЦ-М (ООО «СИМТ», Россия). Рассчитывали основные сосудистые показатели: *скорость распространения пульсовой волны* (СПВ) в м/с и *податливость плечевой артерии* (ППА) в мл/мм.рт.ст.

Статистический анализ проводился при помощи пакета статистических программ *STATISTICA* 6,0 для *Windows* (*StatSoft, USA*) и *Microsoft Excel* (*Microsoft Office 2003, USA*) с представлением данных в виде средней величины и стандартного отклонения ( $M\pm sd$ ). Для оценки значимости различий между группами использовали *U*-тест Манна-Уитни. Различия считали достоверными при  $p<0,05$ . Корреляционный анализ

выполнен при помощи вычисления коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

**Результаты и их обсуждение.** По данным дуплексного сканирования общих сонных артерий скоростные показатели кровотока  $Ved$  и  $Vmean$  у женщин в постменопаузе имели тенденцию к снижению, а максимальная систолическая скорость кровотока ( $Vmax$ ) достоверно снижалась по сравнению со скоростными показателями у женщин с сохраненной менструальной функцией (табл. 1).

Таблица 1

## Данные ультразвукового исследования ОСА

| Показатели     | 1 группа с сохраненным циклом<br><i>n=64</i> | 2 группа постменопаузы <i>n=50</i> |
|----------------|--|------------------------------------|
| $D$ , мм       | 5,71±0,08                                    | 5,82±0,09                          |
| $Vmax$ , см/с  | 86,4±4,09                                    | 72,5±3,02*                         |
| $Ved$ , см/с   | 28,9±1,7                                     | 21,8±1,78                          |
| $Vmean$ , см/с | 26,9±1,2                                     | 25,3±1,7                           |
| $PI$           | 1,16±0,38                                    | 2,2±0,4*                           |
| $RI$           | 0,7±0,01                                     | 0,74±0,02                          |
| ТКИМ, мм       | 0,73±0,03                                    | 0,80±0,03                          |

Примечание: данные представлены в виде  $M\pm sd$ , при  
\* $p<0,05$  – при сравнении 1 и 2 групп

Как видно из таблицы, показатели периферического сопротивления  $PI$  и  $RI$  повышались у женщин, находящихся в постменопаузе, причем индекс пульсации – достоверно, по сравнению с женщинами 1 группы.

Анализ данных показал, что у женщин в постменопаузе наблюдается лишь тенденция к увеличению ТКИМ по сравнению с показателями ТКИМ, полученными у женщин той же возрастной группы с сохраненной менструальной функцией. В первой и второй группах у некурящих женщин значения ТКИМ находились в пределах нормы, которые по результатам больших популяционных исследований, таких как *ARIC, Bogalusa Heart Study, CAPS*, учитывающих возраст и пол, составляют для женщин до 45 лет – 0,7 мм, от 45 до 60 лет – 0,8 мм, старше 60 лет – 0,9 мм.

Был проведен детальный анализ ЭЗВД, которая у женщин 1 группы составила 12,2±0,81%, 10,7±1,27 – во 2-й группе (табл. 2).

Таблица 2

## Данные ультразвукового исследования плечевых артерий

| Показатели  | 1 группа с сохраненной менструальной функцией n=64 | 2 группа постменопауза n=50 |
|-------------|--|-----------------------------|
| D, мм       | 3,9±0,03   | 3,84±0,04                   |
| Vmax, см/с  | 85,22±3,2  | 85,7±4,5                    |
| Ved, см/с   | 17,6,1±1,5   | 15,2±1,8                    |
| Vmean, см/с | 24,7±3,09  | 22,3±2,1                    |
| PI          | 2,91±0,27  | 3,2±2,7                     |
| RI          | 0,92±0,04  | 0,91±0,03                   |
| ЭЗВД, %     | 12,2±0,81  | 10,7±1,27                   |

Примечание: данные представлены в виде  $M\pm sd$ , при сравнении 1 и 2 групп

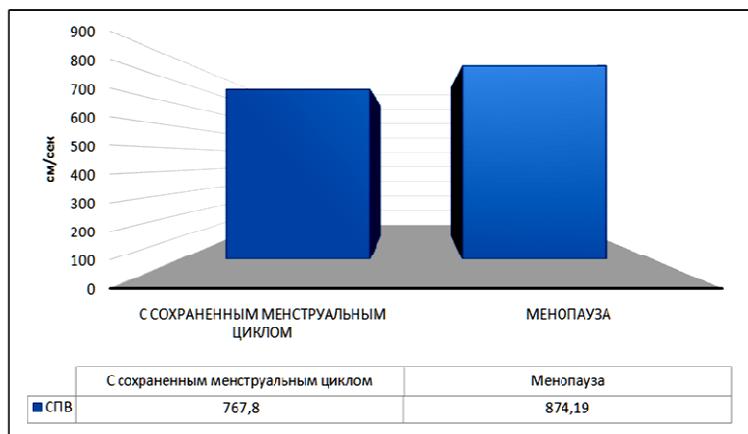


Рис. 1. Динамика скорости пульсовой волны у женщин с сохраненным менструальным циклом и в менопаузе



Рис. 2. Динамика податливости плечевой артерии у женщин с сохраненным менструальным циклом и в менопаузе

Был проведен детальный анализ типов реакций ЭЗВД. Сниженная реакция ПА отмечена

у 10 человека (15%) в 1 группе, у женщин в постменопаузе снижение ЭЗВД отмечалось у 17 человек (35%), причем у 2 пациенток второй группы наблюдалась парадоксальная реакция в виде вазоконстрикции, что свидетельствует о наиболее тяжелых нарушениях эндотелиальной функции.

При проведении ОКО выяснилось, что показатели ригидности плечевой артерии — СПВ и ППА изменились: было выявлено увеличение СПВ и снижение ППА у женщин 2 группы по сравнению с показателями, полученными у женщин с сохраненной менструальной функцией. Достоверных отличий по показателям СПВ и податливости между показателями в обеих группах выявлено не было (рис. 1, рис. 2).

Таким образом, проведенное исследование показало, что независимо от наличия дополнительных факторов риска развития ССЗ у женщин в постменопаузальном периоде меняется функциональное состояние сосудов артериального типа. Результаты проведенных исследований подтверждают данные литературы о необходимости рассматривать постменопаузальный период как независимый фактор риска развития ССЗ у женщин.

## Выходы:

- Постменопауза является независимым фактором развития ССЗ, так как у здоровых женщин структурно-функциональная перестройка артериального русла происходит независимо от наличия сопутствующих дополнительных факторов риска развития ССЗ, и связана с наступлением климакса.

- Выключение защитной барьерной функции эстрогенов ускоряет структурно-функциональные изменения сосудов у женщин (увеличение ТКИМ ОСА, СПВ, нарушение ЭЗВД, вплоть до развития парадоксальной реакции в виде вазоконстрикции).

- Женщинам, находящимся в постменопаузальном периоде, необходимо проводить определение изменений эндотелиальной функции и артериальной ригидности, как важных предикторов более серьезных нарушений сердечно-сосудистой системы.

## Литература

## References

1. Авдеева М.В., Войтенков В.Б., Самойлова И.Г. Спецификации факторов риска и организационные аспекты профилактики с учетом возрастного фактора // Успехи генеральной онкологии. 2013. Т. 26, №3. С. 481–486.
  2. Кузнецова И.В., Мычка В.Б., Кириллова М.Ю., Войченко Н.А., Оганов Р.Г. Заместительная гормональная терапия как средство первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний? // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2012. №5. С.12-18.
  3. Механизмы половых различий при атеросклерозе / Мясоедова В.А., Карагодин В.П., Нейфельд И.В. [и др.] // Фундаментальные науки и практика. 2010. №1(4). С. 51–59.
  4. Нейфельд И.В., Жирняков А.И., Скупова И.Н. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний женщин // Bulletin of Medical Internet Conferences. 2012. №2 (12). С. 994–996.
  5. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации во второй половине XX столетия: тенденции, возможные причины, перспективы // Кардиология. 2000 Т. 40, №4. С. 4–8.
  6. Сметник В.П., Сметник А.А. Женские половые гормоны и сердечно-сосудистая система // Медицинский совет. 2011. №3–4. С. 40–45.
  7. Тюренков И.Н., Воронков А.В., Робертус А.И. Недостаточность половых гормонов, эндотелиальная дисфункция и ее коррекция эстрогенами // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2009. Т. 72. №6. С. 57–9.
  8. Чичерина Е.Н., Падыганова А.В. Факторы развития и прогрессирования кардиоренальных осложнений у женщин // Терапевтический архив. 2013. №6. С. 85–89.
  9. Celermajer D.S. Testing endothelial function using ultrasound // J Cardiovasc Pharm. 1992. V. 32. P. 29–32.
  10. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age related decline in women / Celermajer D.S., Sorensen K.E., Spiegelhalter D.J. [et al.] // J Am Coll Cardiol. 1994. V. 24 (2). P. 471–476.
  11. Edmunds E, Lip G.Y.H. Cardiovascular risk in women: the cardiologist's perspective // Q. J. Med. 2000. V. 93. P. 135–145.
  12. Functional estrogen receptor alpha promoter polymorphism is associated with improved endothelial dependent vasodilation / Figtree G.A., Guzik T., Robinson B.G. [et al.] // International journal of cardiology. 2010. V. 143(2). P. 207–208.
  13. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study / Kannel W.B., Hjortland M.C., McNamara P.M. [et al.] // Ann. Intern. Med. 1976;85(4):447-52.
  14. Palmieri D., Perego P., Palombo D. Estrogen receptor activation protects against TNF $\alpha$  induced endothelial dysfunction // Angiology 2014. V. 65(1). P. 17–21.
- Avdeeva MV, Voytenkov VB, Samoylova IG. Spetsifikaverifikatsii faktorov riska i organizatsionnye aspektiykh profilaktiki s uchetom vozrastnogo faktora. Uspekhigerontologii. 2013;26 (3): 481–6. Russian.
- Kuznetsova IV, Mychka VB, Kirillova MYu, Voychenko NA, Oganov RG. Zamestitel'naya gormonal'naya terapiya kak sredstvo pervichnoy profilaktiki serdechno-sosudistikh zabolevaniy? Effektivnaya farmakoterapiya. Endokrinologiya. 2012;5:12-8. Russian.
- Myasoedova VA, Karagodin VP, Neyfel'd IV, et al. Mekhanizmy polovykh razlichiy pri ateroskleroze. Fundamental'nyenaukiipraktika 2010;1(4):51–9. Russian.
- Neyfel'd IV, Zhirnyakov AI, Skupova IN. Faktory riska serdechno-sosudistikh zabolevaniy zhenshchin. Bulletin of Medical Internet Conferences. 2012;2(12):994–6. Russian.
- Oganov RG, Maslennikova GYa. Serdechno-sosudistye zabolevaniya v Rossiyskoy Federatsii vo vtoroy polovine XX stoletiya: tendentsii,vozmozhnye prichiny, perspektivy. Kardiologiya. 2000;40(4):4-8. Russian.
- Smetnik V.P., Smetnik A.A. Zhenskie polovye gormony i serdechno-sosudistaya sistema. Meditsinskiy sovet. 2011;3–4:40-5 Russian.
- Tyurenkov IN, Voronkov AV, Robertus AI. Nedostatochnost' polovykh gormonov, endotelial'naya disfunktsiya i eekorreksiya estrogenami. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2009;72(6):57-9. Russian.
- Chicherina EN, Padyanova AV. Faktory razvitiya i progressirovaniya kardiorenal'nykh oslozhneniy u zhenshchin. Terapevticheskiy arkhiv. 2013;6:85-9. Russian.
- Celermajer DS. Testing endothelial function using ultrasound. J Cardiovasc Pharm 1992;32:29–32.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, et al. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age related decline in women. J Am Coll Cardiol. 1994;24(2):471–6.
- Edmunds E, Lip GYH. Cardiovascular risk in women: the cardiologist's perspective. Q. J. Med. 2000;93:135–45.
- Figtree GA, Guzik T, Robinson BG, et al. Functional estrogen receptor alpha promoter polymorphism is associated with improved endothelial dependent vasodilation. International journal of cardiology. 2010;143(2):207–8.
- Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, et al. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. Ann. Intern. Med. 1976;85(4):447-52.
- Palmieri D, Perego P., Palombo D. Estrogen receptor activation protects against TNF $\alpha$  induced endothelial dysfunction. Angiology. 2014; 65(1):17-21.