



Толстов С. Н., Салов И. А., Ребров А. П.

ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» МЗ РФ, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

Структурно-функциональные изменения сосудов у женщин в ранней постменопаузе, возможности коррекции выявленных нарушений

Ключевые слова: ранняя постменопауза, эндотелиальная дисфункция, жесткость сосудистой стенки, дроспиренон Ссылка для цитирования: Толстов С. Н., Салов И. А., Ребров А. П. Структурно-функциональные изменения сосудов у женщин в ранней постменопаузе, возможности коррекции выявленных нарушений. Кардиология. 2018;58(S1):56–64

Резюме

Цель. Оценить выраженность и характер структурно-функциональных изменений сосудистой стенки у женщин в ранней постменопаузе и на фоне длительного применения низкодозовой комбинации 1 мг 17β -эстрадиола (E2) и 2 мг дроспиренона (ДРСП). Оценка структурно-функционального ремоделирования артерий может иметь важное значение при оценке сердечно-сосудистого риска у женщин климактерического периода. Материалы и методы. В исследование включены 162 женщины в ранней постменопаузе с климактерическим синдромом. Обследованные женщины были разделены на 2 группы: основная группа – 84 пациентки, которым была назначена менопаузальная гормональная терапия (МГТ) 1 мг E2/2 мг ДРСП (препарат «Анжелик», Bayer), контрольная группа – 78 женщин, не получавших МГТ. Длительность наблюдения 5,2 лет. Проводили суточное мониторирование АД с оценкой показателей артериальной ригидности (RWTT, AIx, ASI, AASI, (dP/dt)_{max}.). Эндотелийзависимую вазодилатацию плечевой артерии оценивали в пробе с реактивной гиперемией. Ультразвуковым методом исследовали аортальную скорость распространения пульсовой волны (аоСРПВ) и толщину комплекса интима-медиа общей сонной артерии (ТИМ ОСА). Результаты. Исходное повышение аоСРПВ было выявлено у 15 (21,4%) женщин основной группы и у 19 (24,3%) пациенток группы контроля (р=0,4). У женщин обеих групп выявлено к окончанию исследования повышение аоСРПВ, более выраженное у женщин группы контроля. Повышение ПАД было выявлено у 27 (32,1%) женщин основной группы и у 26 (33,3%) женщин группы контроля (р=0,87). У женщин основной группы к окончанию исследования отмечено снижение пульсового АД (ПАД) с 47,2±7,2 до 45,3±6,9 мм рт. ст. (p<0,01), у женщин контрольной группы - отсутствие изменений. У пациенток группы контроля установлено значимое увеличение Аіх, и у женщин основной группы – отсутствие изменений. Выявлены разнонаправленные изменения величины ASI – снижение у женщин основной группы со 132,0 (121,0; 142,0) до 127,0 (115,5; 137,0) у. е. к окончанию исследования и повышение со 133,0 (111,0; 155,0) до 148,0 (134,2; 171,0) у. е. у женщин группы контроля (р<0,01). К окончанию исследования отмечено снижение величины AASI у женщин основной группы с 0,379 (0,320; 0,463) до 0,264 (0,203; 0,329) у. е. (p<0,001) и отсутствие изменений величины AASI у женщин группы контроля. У женщин основной группы выявлено улучшение функции эндотелия – возрастание эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии на протяжении всего периода наблюдения и отсутствие изменений у женщин контрольной группы. У трети обследованных женщин выявлено повышение ТИМ ОСА. У женщин основной группы за время наблюдения величина ТИМ ОСА не изменилась, а у женщин группы контроля к окончанию исследования установлено увеличение ТИМ ОСА (p<0,05). Заключение. Оценка показателей структурно-функционального ремоделирования артерий может иметь важное значение при оценке сердечно-сосудистого риска у женщин климактерического периода. На фоне комбинированной МГТ 1 мг Е2/2 мг ДРСП выявлены положительные изменения структурно-функционального состояния сосудистой стенки.

Tolstov S. N., Salov I. A., Rebrov A. P.

V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Bolshaya Kazachiya 112, Saratov 410012

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES OF BLOOD VESSELS IN WOMEN IN EARLY POSTMENOPAUSE, THE POSSIBILITY OF CORRECTION OF THE REVEALED VIOLATIONS

Keywords: early postmenopause, endothelial dysfunction, vascular wall stiffness, drospirenone

For citation: Tolstov S.N., Salov I.A., Rebrov A.P. Structural and functional changes of blood vessels in women in early postmenopause, the possibility of correction of the revealed violations. Kardiologiia. 2018;58(S1):56–64

Summary

Aim. To evaluate severity and pattern of structural and functional changes of vascular wall in early postmenopausal women receiving chronic treatment with a low-dose combination of 17β -estradiol (E2) 1 mg and drospirenone 2 mg (DRSP). Evaluation of structural and functional arterial remodeling might be important for assessment of cardiovascular risk in postmenopausal women. Materials and me-



thods. The study included 162 early postmenopausal women with postmenopausal syndrome. The women were divided into two groups. The main group consisted of 84 patients receiving the postmenopausal hormonal therapy (PMHT) with E21 mg/DRSP 2 mg (Angeliq, Bayer) and the control group included 78 women not receiving PMHT. The follow-up duration was 5.2 years. 24-h blood pressure monitoring with evaluation of arterial stiffness (RWTT, AIx, ASI, AASI, (dP/dt)_{max}) was performed. Endothelium-dependent dilation of the brachial artery was measured using the reactive hyperemia test. Aortic pulse wave velocity (aPWV) and common carotid intima-media thickness (ccIMT) were measured ultrasonically. Results. At baseline, increased aPWV was observed in 15 (21.4%) women of the main group and 19 (24.3%) women of the control group (p=0.4). At the end of study, increased aPWV was observed in both groups but the increase was more pronounced in the control group. Increased pulse blood pressure (PBP) was observed in 27 (32.1%) patients of the main group and 26 (33.3%) patients of the control group (p=0.87). At the end of study, PBP decreased from 47.2 ± 7.2 to 45.3 ± 6.9 mm Hg (p<0.01) in the main group and remained unchanged in the control group. Aix was significantly increased in the control group and unchanged in the main group. ASI values changed in opposite directions at the end of study; they were decreased from 132.0 (121.0; 142.0) to 127.0 (115.5; 137.0) units in the main group and increased from 133.0 (111.0; 155.0) to 148.0 (134.2; 171.0) units in the control group (p<0.01). At the end of study, AASI values decreased in the main group from 0.379 (0.320; 0.463) to 0.264 (0.203; 0.329) units (p<0.001) and remained unchanged in the control group. The endothelial function improved in the main group; endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery was increasing throughout the follow-up period while it remained unchanged in the control group. An increased ccIMT was found in one third of examined women. In the main group, ccIMT did not change during the follow-up period while in the control group, ccIMT was increased at the end of study (p<0.05). Conclusion. Evaluation of arterial structural and functional remodeling might be important for assessment of cardiovascular risk in postmenopausal women. The combination treatment with E21 mg/DRSP 2 mg PMHT was associated with beneficial changes in the arterial wall structure and function.

Возрастной эстрогеновый дефицит может оказывать неблагоприятное влияние на уровень сердечно-сосудистого риска (ССР). Именно период менопаузального перехода и ранняя постменопауза являются наиболее оптимальными периодами для начала превентивных мер – выявления и коррекции основных ФР ССЗ.

Вместе с тем установлено, что только у половины женщин развитие ССЗ связано с предшествующим наличием «классических» Φ P, а использование традиционных систем стратификации риска (система SCORE) дает лишь приблизительную оценку ССР, и этот риск, как правило, занижен [1].

Указанные факты диктуют необходимость поиска новых маркеров высокого ССР, и в этой связи наибольшее значение имеет определение маркеров субклинического поражения сосудистой стенки. За последнее десятилетие накоплено достаточно данных, свидетельствующих о важности определения жесткости артериальной стенки как показателя, характеризующего сосудистое ремоделирование. Все основные ФР реализуют свое влияние через повреждение сосудистой стенки, приводя к развитию эндотелиальной дисфункции (ЭД) и изменению эластических свойств артерий. Результаты крупных исследований свидетельствуют, что жесткость артерий является независимым предиктором развития ССЗ и смертности в популяции. При этом ее прогностическая ценность высока на доклинических стадиях развития заболеваний [2, 3].

Среди клинических состояний, ассоциированных с повышенной артериальной ригидностью, помимо традиционных ФР ССЗ (курения, ожирения, гиперхолестеринемии, нарушений углеводного обмена, АГ и метаболического синдрома (МС), у женщин особое место занимает менопауза. Однако особенности ремоделирования сосудистой стенки у женщин климактерического периода изучены недостаточно. Малочисленны исследования, посвященные изучению сосудистого ремоделирования на фоне менопаузальной гормональной терапии (МГТ), а проведенные исследования ограничены коротким временным промежутком.

Цель исследования: оценить выраженность и характер структурно-функциональных изменений сосудистой стенки у женщин в ранней постменопаузе и на фоне длительного применения низкодозовой комбинации $1 \text{ мг} 17\beta$ -эстрадиола (E2) и 2 мг дроспиренона (ДРСП).

Материал и методы

В исследование включены 162 женщины периода ранней постменопаузы с различными проявлениями климактерического синдрома (КС) в возрасте 52,5 (48,0; 56,0) лет. После получения письменного согласия на участие в исследование все обследуемые пациентки в дальнейшем были разделены на 2 группы: 1-я группа (основная) — 84 пациентки, которым совместно с гинекологом-эндокринологом по клиническим показаниям была назначена для непрерывного комбинированного режима МГТ 1 мг Е2/2 мг ДРСП (препарат «Анжелик», Вауег) 1 раз в сутки ежедневно, 2-я группа (контроля) — 78 женщин, не получавших МГТ.

Решение о продолжении МГТ или отказе от нее принималось индивидуально, было отдано на усмотрение хорошо информированной пациентки и врача с учетом объективной оценки индивидуального баланса пользы и риска согласно существующим рекомендациям [4].

 $^{^{1}}$ – Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Клинические рекомендации (протокол лечения). Письмо Минздрава России от 02.10.2015 N 15–4/10/2–5804. Доступно на: http://base.garant.ru/71358888/



Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации, протокол исследования был одобрен Комитетом по этике ФГБОУ ВО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России.

Длительность терапии составила 5,2 (от 4,8 до 5,7 лет) года. Динамическое наблюдение за женщинами, принимающими МГТ, осуществлялось в сроки, установленные существующими рекомендациями [4].

Критериями невключения в исследование явились наличие клинически манифестного атеросклероза, СД 1 и 2 типа, развитие АГ в репродуктивном периоде и симптоматической АГ, нарушения ритма сердца, заболевания щитовидной железы, онкологические заболевания, преждевременная и ранняя менопауза, гистеровариэктомия, тяжелые соматические заболевания, курение на момент исследования и в анамнезе, противопоказания к приему МГТ.

Степень тяжести КС и эффективность проводимого лечения оценивали в баллах модифицированного менопаузального индекса (ММИ) Куппермана–Уваровой.

Исследование ригидности артерий проводили осциллометрическим методом при помощи аппарата $MhC\Delta\Pi$ -2 и программного обеспечения BPLab в расширенной редакции «Vasotens» (OOO «Петр Телегин», Россия).

Проводили оценку времени распространения отраженной волны по аорте (Reflected Wave Transit Time, RWTГ); индекса аугментации на плечевой артерии (Аіхпа), индекса ригидности артерий (Arterial Stiffness Index, ASI); амбулаторного индекса жесткости артерий (Ambulatory arterial stiffness index, AASI); максимальной скорости нарастания $A\Delta$ (dP/dt)_{max}.

Для уменьшения зависимости показателей ригидности от АД и ЧСС вычисляли их нормированные значения – расчет величин, приведенных к САД=100 мм рт. ст. и ЧСС=60 уд./мин для RWTT, ASI и ЧСС=75 уд./мин для Аіх. Анализ изменчивости указанных показателей проводили в течение суток.

В качестве другого показателя ригидности артерий исследовали аортальную скорость распространения пульсовой волны (аоСРПВ) ультразвуковым методом на ультразвуковом сканере «MEDISON EKO 7». Все исследования проводились одним исследователем [3].

Для оценки функционального состояния эндотелия использовали неинвазивный метод определения вызванной потоком эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии (ЭЗВД) в пробе с реактивной гиперемией с применением ультразвука высокого разрешения на аппарате «MEDISON EKO 7». Положительной считали реакцию плечевой артерии, при которой увеличение ее диаметра было близким к 10% и более от исходного уровня. Меньшее его значение или вазоконстрикция считались патологическими.

Для выявления ремоделирования крупных эластических артерий вычисляли толщину комплекса интимамедиа общей сонной артерии (ТИМ ОСА) дуплексным методом на аппарате «MEDISON EKO 7». Измерения проводили трижды в одном сердечном цикле, рассчитывали среднее арифметическое значение для каждой стороны и среднее арифметическое значение между ТИМ правой и левой ОСА (ТИМ средняя). В качестве нормативных величин ТИМ ОСА считали величину менее 0,9 мм.

Статистическая обработка данных с помощью программы «Statistica 10.0». В случае нормального распределения изучаемые признаки представлены в виде M±SD и в виде медианы и интерквартильного интервала [Ме (25%; 75%)], если изучаемые признаки не имели нормального распределения. Для качественных показателей вычисляли абсолютные и относительные частоты. При анализе межгрупповых различий количественных показателей в случае нормальных распределений использовались t-критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна-Уитни, если изучаемые признаки не имели нормального распределения. Для выявления существующих различий по качественным признакам использовали точный критерий Фишера, критерий χ^2 . Для исследования связи признаков рассчитывали коэффициенты корреляции Спирмена (r). Критический уровень значимости в исследовании принимался р<0,05.

Результаты

Основная клиническая характеристика обследованных женщин представлена в таблице 1.

Достоверных различий между женщинами 2 групп по основным анализируемым показателям выявлено не было. У обследуемых женщин в структуре КС преобладали нейровегетативные и психоэмоциональные симптомы, реже встречались обменно-эндокринные нарушения. Несмотря на сходную структуру жалоб, тяжесть КС согласно результатам анкетирования с использованием ММИ у женщин основной группы была более выражена, что также явилось дополнительным фактором обоснованности назначения МГТ.

Более половины включенных в исследование женщин имели АГ, длительность которой составила 1,3 (0,6; 2,5) года.

Окончили исследование 69 женщин основной группы и 66 женщин группы контроля.

В проведенном нами исследовании только 16 (9,8%) женщин, оцененных по системе SCORE, относились к категории высокого и очень высокого риска фатальных сердечно-сосудистых осложнений, абсолютный риск остальных женщин оценивался как умеренный или низкий.



Таблица 1. Клиническая характеристика женщин, включенных в исследование

Показатели	1-я группа (n=84)	2-я группа (n=78)
Возраст больных, лет	51,8 (49,0; 55,0)	53,1 (50,0; 55,5)
Возраст наступления менопаузы, лет	49,8 (47,0; 52,5)	51,5 (50,0; 53,5)
АГ, абс./%	45/53,5	45/57,6
Нарушения углеводного обмена, абс./%	8/9,5	10/12,8
Нейро-вегетативные нарушения, баллы	21,8±4,4	15,7±4,3**
Обменно-эндокринные нарушения, баллы	4,2±1,5	3,9±1,3
Психоэмоциональные нарушения, баллы	7,4±2,5	6,9±2,2
ИМТ, кг/м ²	29,0±4,0	29,9±5,2
ОТ, см	95,7±13,8	96,4±13,6
ИМТ>25 кг/м² (абс./%)	58/69,0	54/69,2
ОТ/ОБ, у. е.	0,86±0,07	0,86±0,06
MC, a6c./%	42/50,0	43/55,1

^{* –} статистическая значимость отличий (** – p<0,01);

Результаты исследования параметров жесткости сосудистой стенки у постменопаузальных женщин представлены в таблице 2.

По основным изучаемым показателям женщины обеих групп значимо не различались. Отличия касались показателей ПАД на плечевой артерии – более высокое значение ПАД было у женщин группы контроля. Повышение ПАД \geq 53 мм рт. ст., измеренное на плечевой артерии, было выявлено у 27 (32,1%) женщин основной группы и у 26 (33,3%) женщин группы контроля (p=0,87).

Увеличение ЧСС корригированного Aix >–10%, измеренного на плечевой артерии, отмечено у 14 (16,6%) женщин основной группы и у 16 (20,5%) женщин группы контроля (p=0,52), при этом у всех этих женщин отмечалось также и повышение ПАД.

При использовании диапазона ASI100–60 в пределах 210–309 у. е. (высокий ССР) превышение показателя было выявлено у 2 женщин основной группы и у 5 в группе контроля (p=0,38). Увеличение AASI \geq 0,7 у. е. отмечено у 2 женщин основной группы и у 1 женщины в группе контроля (отличия незначимы). У всех этих пациенток зафиксировано увеличение ПАД.

Изменение величины показателей, характеризующих сосудистую жесткость представлены в таблице 3.

Динамика среднесуточных показателей САД и ДАД у женщин обеих групп однотипна – отмечено значимое их снижение на протяжении всего периода наблюдения, однако снижение САД к окончанию исследования у женщин основной группы было существенно больше, чем у пациенток группы контроля.

У женщин основной группы к окончанию исследования отмечено значимое снижение ПАД в отличие от пациенток группы контроля, у которых отсутствовала динамика изучаемых показателей на протяжении всего периода наблюдения. Установлено изменение индекса прироста пульсовой волны в плечевой артерии.

Индекс аугментации – показатель, который в первую очередь характеризует выраженность отраженной волны и ее вклад в увеличение ПАД. Основными факторами, определяющими данный показатель, являются ригидность аорты, периферическое сопротивление и ЧСС. Величина индекса аугментации потенциально может рассматриваться, как критерий величины ССР. Однако, учитывая

Таблица 2. Результаты исследования показателей сосудистой жесткости у женщин раннего постменопаузального периода

Показатели	1 группа (n=84)	2 группа (n=78)	p
САД сутки, мм рт. ст.	124,4±13,0	129,1±14,6	нз
ДАД сутки, мм рт. ст.	77,1±7,4	76,6±7,4	нз
ПАД сутки, мм рт. ст.	47,2±7,2	50,7±11,3	0,03
Аіх сутки, %	-20,0 (-30,0; -12,0)	-18,0 (-26,0; -9,0)	нз
RWTT, MC	98,7±11,6	99,3±11,3	нз
ASI, y. e.	132,0 (121,0; 142,0)	133,0 (111,0; 155,0)	нз
AASI, y. e.	0,379 (0,320; 0,463)	0,360 (0,283; 0,471)	нз
dP/dt _{мах} -, мм рт. ст./сек	523,3 (465,4; 567,5)	543,4 (508,0; 581,7)	нз
аоСРПВ, м/с	7,19±1,7	7,21±1,8	нз

р – уровень значимости различий между двумя группами обследованных женщин.

OT – окружность талии, OE/OE – отношение окружности талии к окружности бедер.



Таблица 3. Показатели жесткости сосудистой стенки на фоне длительной терапии 1 мг E2/2 мг ДРСП

	1-я группа		2-я группа				
Показатели	Исходно (n=84)	12 мес. (n=81)	Окончание исследования (n=69)	Исходно (n=84)	12 мес. (n=81)	Окончание исследования (n=69)	p_{1-2}
САД сутки, мм рт. ст.	124,4±13,0	119,4±11,4***	117,0±10,4***	129,1±14,6	125,5±9,1***	124,5±9,3***	<0,0001
ДАД сутки, мм рт. ст.	77,1±7,4	74,5±7,1***	72,5±5,7***	76,6±7,4	76,2±6,2	74,3±7,7**	0,06
ПАД сутки, мм рт. ст.	47,2±7,2	45,3±6,9	43,8±5,6**	50,7±11,3	51,4±9,1	52,7±8,8	<0,0001
RWTT, MC	98,7±11,6	99,6±10,4	99,9±11,6	99,3±11,3	100,8±8,7	98,1±10,2	нз
Аіхпа сутки, %	-20,0 (-30,0; -12,0)	-20,8 (-30,0; -11,0)	-19,5 (-34,0; -2,5)	-18,0 (-26,0; -9,0)	-18,9 (-33,0; -14,0)	-14,0 (-20,5; -10,0)*	0,003
ASI, y. e.	132,0 (121,0; 142,0)	124,0 (110,0; 135,0)*	127,0 (115,5; 137,0)	133,0 (111,0; 155,0)	141,2 (131,4;169,0)	148,0 (134,2; 171,0)**	<0,001
AASI, y. e.	0,379 (0,320; 0,463)	0,400 (0,300; 0,520)	0,264 (0,203; 0,329)***	0,360 (0,283; 0,471)	0,371 (0,287; 0,504)*	0,370 (0,310; 0,476)	<0,001
dP/dt _{max.} , мм рт. ст./сек	523,3 (465,4; 567,5)	489,7 (437,0; 560,0)*	480,8 (446,1; 516,3)*	543,4 (508,0; 581,7)	537,4 (530,3; 562,0)**	533,8 (492,9; 648,0)**	<0,05

 $p_{_{1-2}}$ – значимость отличий между 1-й и 2-й группами к окончанию исследования; нз – незначимые отличия;

влияние на данный показатель различных переменных, его практическое значение как критерия риска требует уточнения [2]. В проведенном нами исследовании установлено существенное увеличение индекса аугментации у пациенток группы контроля и отсутствие изменений у женщин основной группы.

Полученные данные согласуются с результатами исследования других показателей, характеризующих артериальную ригидность. Артериальный индекс ригидности является динамической величиной, отражающей артериальную ригидность, и зависит от структурных изменений артерий, уровня АД и сосудистого тонуса. В настоящее время значимость этого показателя продолжает уточняться, однако, накопленные данные указывают на его возможную прогностическую роль в оценке ССР [5].

В нашем исследовании значимых изменений величины показателя ASI у женщин на фоне МГТ не выявлено на протяжении всего периода наблюдения. У женщин группы контроля, напротив, установлено увеличение ASI к окончанию исследования.

В ряде исследований была показана высокая прогностическая значимость амбулаторного индекса ригидности артерий, как предиктора сердечно-сосудистой смертности [6]. У женщин обеих групп были выявлены разнонаправленные изменения величины амбулаторного индекса ригидности артерий. К окончанию исследования установлено достоверное снижение величины этого показателя у женщин основной группы и отсутствие значимых изменений величины амбулаторного индекса ригидности артерий у женщин группы контроля.

Время распространения отраженной пульсовой волны у женщин обеих групп значимо не менялось за весь период наблюдения.

Максимальная скорость нарастания АД – показатель, косвенно отражающий сократимость миокарда, суммарную жесткость магистральных артерий, а также динамическую нагрузку на стенки сосудов во время прохождения пульсовой волны. Изменения максимальной скорости нарастания АД у женщин обеих групп были однотипными – отмечено значимое ее снижение на протяжении всего периода наблюдения, однако степень ее снижения у женщин группы контроля была большей.

Показатель аоСРПВ является наиболее надежным и характеризует артериальную ригидность, а также представляется независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и оценочным маркером раннего доклинического поражения сосудов. Результаты изучения изменений аоСРПВ у женщин на фоне МГТ представлены на рисунке 1.

За нормальные значения аоСРПВ на сегменте от нисходящей аорты и бифуркации в данной возрастной группе принимались значения Ме 6,6 (5,3; 8,0 для 10–90 процентилей) м/с. Исходное повышение аоСРПВ было выявлено у 15 (21,4%) пациенток основной группы и у 19 (24,3%) в группе контроля (p=0,4). У женщин основной группы на фоне МГТ к 12 мес. наблюдения отмечено значимое уменьшение аоСРПВ по сравнению с исходными данными с 7,19±1,7 м/с до 6,79± 1,4 м/с (p<0,001), однако к окончанию исследования выявлена тенденция к увеличению аоСРПВ по сравнению с исходной – 7,53±1,3 м/с (p=0,06).

У женщин группы контроля отмечены однонаправленные изменения аоСРПВ – увеличение аоСРПВ к 12 мес. наблюдения с $7,21\pm1,8$ м/с до $7,37\pm1,6$ м/с (p=0,07) и существенное увеличение аоСРПВ по сравнению с исходной скоростью к окончанию исследова-

^{* –} p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001 – значимость отличий по сравнению с исходными значениями.



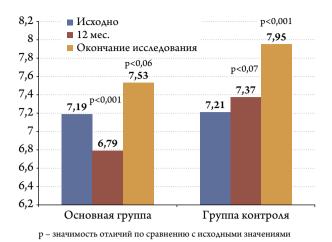


Рис. 1. Динамика ао СРПВ на фоне длительной терапии 1 мг E2/2 мг ДРСП

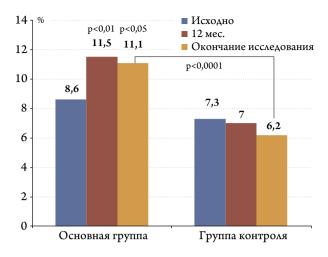
ния – 7,95 \pm 1,9 м/с (p<0,001). Таким образом, к окончанию исследования у женщин основной группы на фоне МГТ установлена более низкая аоСРПВ, чем у женщин группы контроля (p=0,06).

Имеется несомненная взаимосвязь между скоростью пульсовой волны и возрастом пациенток (r=0,69, p=0,0001), ТИМ ОСА (r=0,37, p<0,05).

Наступление менопаузы и связанное с ней снижение уровней эстрогенов неблагоприятным образом сказывается на механизмах вазодилатации. Исходно у женщин 2 групп ЭЗВД в пробе с реактивной гиперемией была сопоставима – $8,6\pm7,4\%$ и $7,3\pm5,6\%$ соответственно (p>0,05). Нарушения ЭЗВД плечевой артерии были выявлены у 50 (59,5%) женщин основной группы и у 45 (57,6%) в группе контроля (p=0,7).

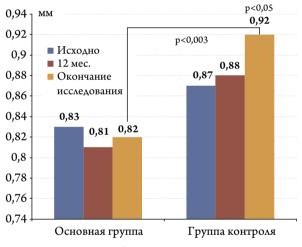
У женщин основной группы на фоне МГТ выявлено значимое возрастание ЭЗВД плечевой артерии к 12 мес. наблюдения, сохраняющееся к окончанию исследования (11,5 \pm 5,6 и 11,1 \pm 6,8% соответственно). У женщин группы контроля существенных изменений ЭЗВД плечевой артерии не выявлено (7,0 \pm 4,3% и 6,2 \pm 5,0% соответственно, p>0,05). Таким образом, к окончанию исследования у женщин основной группы на фоне МГТ ЭЗВД плечевой артерии была существенно больше, что свидетельствует об улучшении вазорегулирующей функции эндотелия (рис. 2). При этом установлены взаимосвязи между ЭЗВД и ТИМ ОСА (r=-0,48; p<0,03), ASI (r=-0,50; p<0,05).

Толщина комплекса интима-медиа (ТИМ) общей сонной артерии исходно у женщины обеих групп была сопоставима (рис. 3). Увеличение ТИМ ОСА выше нормативных величин было выявлено у $26\ (30,9\%)$ женщин основной группы и у $25\ (32\%)$ из группы контроля (p=0,9).



р – значимость отличий по сравнению с исходными значениями

Рис. 2. Результаты исследования ЭЗВД у женщин на фоне длительной терапии 1 мг E2/2 мг ДРСП



р – значимость отличий по сравнению с исходными значениями

Рис. 3. Динамика ТИМ средняя ОСА на фоне длительной терапии 1 мг E2/2 мг ДРСП

У женщин основной группы на фоне МГТ не установлено существенных изменений ТИМ ОСА за весь период наблюдения: 0.83 ± 0.17 мм исходно, 0.81 ± 0.15 мм к 12 мес. наблюдения и 0.82 ± 0.16 мм к окончанию исследования. Напротив, у женщин группы контроля выявлено увеличение ТИМ ОСА: 0.87 ± 0.20 мм исходно, 0.88 ± 0.15 к 12 мес. наблюдения (p>0.05) и 0.92 ± 0.15 мм к окончанию исследования (p<0.05). Таким образом, к окончанию исследования у женщин группы контроля установлена большая ТИМ ОСА, чем у женщин основной группы, получавших МГТ (p=0.003).

Обсуждение

Структурно-функциональные изменения сосудистой стенки происходят уже на самых ранних стадиях репродуктивного старения. Также оценка влияния собственно мено-



паузы на структурно-функциональное ремоделирование сосудистой стенки затруднена в связи с тем, что с наступлением менопаузы у женщин выявляются множественные ФР ССЗ, составляющие основу МС, каждый из которых может влиять на состояние сосудистой стенки и способствовать прогрессированию субклинического атеросклероза.

Влияние дефицита эстрогенов на частоту развития ССЗ может опосредоваться различными механизмами. С одной стороны, возрастной дефицит эстрогенов способствует перераспределению жировой ткани с формированием абдоминального типа ожирения, развитию инсулинорезистентности, возникновению неблагоприятных метаболических сдвигов, что создает основу для формирования менопаузального МС. С другой стороны, следствием эстрогенового дефицита является дисбаланс вазоактивных медиаторов с преобладанием выработки вазоконстрикторов и снижением секреции вазодилататоров, особенно оксида азота, а также повышенное отложение коллагена в сосудистой стенке. Все это создает основу для развития дисфункции эндотелия – наиболее раннего и потенциально обратимого этапа сосудистого ремоделирования, способствует изменению эластических свойств сосудистой стенки.

Анатомические особенности кровеносных сосудов (меньший диаметр аорты и протяженности сосудистого русла) и большая частота встречаемости ΦP у женщин приводят к быстрому поражению органов-мишеней и развитию ССО [7]. Оценка общего (суммарного) кардиоваскулярного риска имеет ключевое значение для выбора профилактической стратегии и конкретных вмешательств у пациентов.

Тот факт, что от профилактических мероприятий в наибольшей степени выигрывают лица с наиболее высоким риском, позволяет выделить приоритетные группы пациентов, нуждающихся в проведении этих мероприятий. В то же время на популяционном уровне большинство смертей приходится на группы с низким и невысоким кардиоваскулярным риском, так как они более многочисленны. Являясь действенным инструментом для практической работы, используемые в настоящее время системы стратификации риска (в том числе и шкала SCORE) не лишены такого существенного недостатка, как недооценка истинной вероятности развития ССО у пациенток с низким и умеренным риском, определяемым по критериям этой системы. В особенности это становится актуальным для женщин в перименопаузальном периоде, когда абсолютный риск фатальных ССО обманчиво низкий, но при этом у значительного числа женщин достаточно рано могут обнаруживаться признаки субклинического поражения сосудистой стенки.

В проведенном нами исследовании только 16 (9,8%) постменопаузальных женщин, оцененных по системе SCORE, относились к категории высокого и очень высокого риска фатальных ССО, абсолютный риск остальных женщин оценивался как умеренный или низкий. Указанные

факты диктуют необходимость поиска новых маркеров ССР. К ним относятся субклинические сосудистые маркеры ССЗ – кальцификация коронарных артерий, утолщение комплекса интима-медиа в сонных артериях, увеличение жесткости артериальных сосудов, аугментация ПАД, снижение лодыжечно-плечевого индекса.

Не вызывает сомнений тот факт, что аоСРПВ является наиболее надежным показателем, характеризующим повышение артериальной ригидности, и независимым предиктором ССО [2]. Наступление менопаузы независимо от возраста женщин взаимосвязано с повышением СРПВ [8]. По результатам проведенного нами исследования около четверти обследованных женщин исходно имели повышение аоСРПВ, что подтверждает данные о высокой распространенности сосудистых нарушений у женщин перименопаузального периода и указывает на важную роль эстрогенового дефицита в сосудистом ремоделировании.

Смещение акцента с ДАД на САД, как показателя, имеющего более важное прогностическое значение, накопление данных о высоком прогностическом значении повышения ПАД привели к растущему интересу к эластическим свойствам артерий. Важным является изучение различных аспектов артериальной ригидности: оценка суточной системной жесткости артерий, ригидности артерий среднего калибра, причем особенно у тех женщин, у которых при обычном обследовании не выявлено поражения органов-мишеней.

В последние годы наметилась тенденция к включению алгоритмов определения артериальной жесткости в приборы суточного мониторирования АД (СМАД), что существенно расширяет возможности изучения артериальной ригидности в различные временные периоды. Следует отметить определенные преимущества метода СМАД в оценке артериальной ригидности: удовлетворительная воспроизводимость результатов измерений, большое число измерений, возможность оценки изучаемых показателей в течение суток.

Нормативы для перечисленных показателей при СМАД пока являются предметом исследований. В нашей работе были использованы нормативы, установленные при однократных измерениях, которые были применимы к средним значениям величин, полученных за время мониторирования.

В отличие от аортальной скорости пульсовой волны, как показателя, в наибольшей степени отражающего жесткость аорты, артериальный индекс жесткости и амбулаторный индекс ригидности артерий – косвенные показатели артериальной жесткости. По нашему мнению, эти показатели должны анализироваться в комбинации, поскольку отражают различные аспекты артериальной ригидности.

Функциональные изменения эндотелия происходят уже на самых ранних стадиях репродуктивного старения. Эстрогены вызывают вазодилатацию посредством влияния на синтез оксида азота, а также стимулируют открытие



кальциевых каналов в клеточных мембранах гладкомышечных клеток сосудов. Наступление менопаузы и связанное с ней снижение уровней эстрогенов неблагоприятным образом сказывается на механизмах вазодилатации [9], что было подтверждено результатами проведенного исследования. Больше половины обследованных женщин исходно имели нарушения ЭЗВД плечевой артерии.

Не менее важные данные были получены при исследовании ТИМ ОСА, как признанного маркера ССО. В проведенном исследовании у трети обследованных женщин исходно выявлено увеличение ТИМ ОСА. Результаты популяционных исследований подтвердили важное значение выявленного при УЗИ увеличения ТИМ сонных артерий, как значимого маркера неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза. В крупном популяционном исследовании Atherosclerotic Risk in Communities (ARIC) в течение более чем 6 лет наблюдения за пациентами охарактеризованы распространенность, гендерные различия и прогностическая ценность атеросклеротического поражения сонных артерий в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Вероятность инсульта у женщин с ТИМ ≥1 мм превосходила вероятность инсульта у женщин с ТИМ ≤6 мм в 8,5 раз, а у мужчин аналогичное сопоставление свидетельствовало об увеличении риска инсульта только в 3,6 раза [10]. В нашей работе отмечены и взаимосвязи между ТИМ ОСА и функциональной активностью эндотелия (ЭЗВД), артериальным индексом ригидности.

Таким образом, принимая во внимание результаты популяционных исследований и собственные данные, включение в обследование женщин пери- и постменопаузального периодов методов неинвазивной оценки ранних (доклинических) структурно-функциональных изменений сосудистой стенки позволяет стратифицировать женщин по риску ССО, особенно в тех случаях, когда при обычном обследовании не выявляются поражения органов-мишеней, а при использовании традиционных способов стратификации риска (оценка по шкале SCORE, Фрамингемской шкале) оценочный ССР низкий.

Отличием проведенного нами исследования явилась длительность использования комбинированной МГТ $1\,\mathrm{mr}\,E2/2\,\mathrm{mr}\,\Delta\mathrm{PC\Pi}$. Большинство исследований, оценивающих влияние МГТ на структурно-функциональное состояние сосудистой стенки, были ограничены временными рамками от нескольких месяцев до $1-3\,\mathrm{net}\,[11,12]$.

Длительность терапии в нашем исследовании составила 5,2 (крайние значения от 4,8 до 5,7 лет) лет.

В проведенном нами исследовании на фоне комбинированной МГТ 1 мг E2/2 мг ДРСП установлено значимое улучшение функциональной активности эндотелия, уменьшение суточной системной жесткости артерий (AASI) и уменьшение артериального индекса ригидности, отсутствие изменений ТИМ ОСА и аоСРПВ. Напротив, у женщин, не получающих МГТ, выявлены неблагоприятные изменения функционального состояния эндотелия, нарастание жесткости сосудистой стенки с повышением аоСРПВ, увеличением ТИМ ОСА.

Дроспиренон является прогестагеном со свойствами антагониста рецепторов к альдостерону, т.е. обладает уникальными свойствами, не характерными для других синтетических прогестагенов. Синтетические прогестины в зависимости от своих фармакологических свойств при комбинации с эстрогенами могут нивелировать положительное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему и ухудшать структурно-функциональное состояние сердца и сосудов. ДРСП не препятствует реализации положительных свойств эстрогенов на сердечно-сосудистую систему, способствует снижению АД, непосредственно стимулирует выработку оксида азота путем связывания с прогестероновыми и минералокортикоидными рецепторами, расположенными на эндотелиоцитах, запускает негеномный и геномный пути синтеза оксида азота, не препятствуя синтезу оксида азота, индуцированному эстрогенами [13].

Способность ДРСП снижать АД, препятствовать увеличению объема висцерального жира, благоприятно влиять на липидные изменения крови и выраженность проявлений МС может быть еще одним механизмом благоприятного влияния на структурно-функциональное состояние сосудов [7].

Заключение

Оценка структурно-функционального ремоделирования артерий может иметь важное значение при оценке ССР у женщин климактерического периода, что позволяет дополнительно стратифицировать женщин по риску ССО. Установлены благоприятные изменения структурно-функционального состояния сосудов на фоне комбинированной МГТ 1 мг Е2/2 мг ДРСП.

Конфликт интересов не заявляется.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

 Чазова И. Е., Сметник В. П., Балан В. Е., Зайдиева Я. З., Майчук Е. Ю., Мычка В. Б. и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери– и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов. Consilium Medicum. 2008;10 (6): 5–18. [Chazova I. E., Smetnik V.P., Balan V.E., Zajdieva YA. Z., Majchuk E. YU.,

- Mychka V.B. et al. Vedenie zhenshchin s serdechno-sosudistym riskom v peri- i postmenopauze: konsensus rossijskih kardiologov i ginekologov. Consilium Medicum. 2008;10 (6):5–18. (In Russ)]
- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D et al. Expert consensus document on arterial stiffness:



- methodological issues and clinical applications. Eur Heart J. 2006;27 (21):2588–605. DOI:10.1093/eurheartj/ehl254
- з. Лукьянов М.М., Бойцов С.А. Жесткость артериальной стенки как фактор сердечно-сосудистого риска и прогноза в клинической практике. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2010;9 (3):156–9. [Lukyanov M.M., Boitsov S.A. Arterial wall rigidity as cardiovascular risk and prognostic factor in clinical practice. Russian Heart Journal. 2010;9 (3):156–9. (In Russ.)]
- 4. de Villiers TJ, Pines A, Panay N, Gambacciani M, Archer DF, Baber RJ et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. Climacteric. 2013;16 (3):316–37. DOI:10.3109/136 97137.2013.795683
- 5. Kaibe M, Ohishi M, Komai N, Ito N, Katsuya T, Rakugi H et al. Arterial stiffness index: A new evaluation for arterial stiffness in elderly patients with essential hypertension. Geriatrics and Gerontology International. 2002;2 (4):199–205. DOI:10.1046/j.1444–1586.2002.00045. x
- 6. Dolan E, Thijs L, Li Y, Atkins N, McCormack P, McClory S et al. Ambulatory arterial stiffness index as a predictor of cardiovascular mortality in the Dublin Outcome Study. Hypertension. 2006;47 (3):365–70. DOI:10.1161/01. HYP. 0000200699.74641. p5
- 7. Салов И.А., Толстов С.Н., Мычка В.Б., Кириллова М.Ю., Войченко Н.А., Жернакова Ю.В. и др. Менопаузальный метаболический синдром и заместительная гормональная терапия. Акушерство и гинекология. 2011; (2):24–31. [Salov I.A., Tolstov S.N., Mychka V.B., Kirillova M.Yu., Voichenko N.A., Zhernakova Yu.V. et al. Menopausal metabolic syndrome and hormone replacement therapy. Obstetrics and Gynecology. 2011; (2):24–31. (In Russ.)]
- 8. Woodard GA, Mehta VG, Mackey RH, Tepper P, Kelsey SF, Newman AB et al. C-reactive protein is associated with aortic stiffness

- in a cohort of African American and white women transitioning through menopause. Menopause. 2011;18 (12):1291–7. DOI:10.1097/gme. 0b013e31821f81p 2
- 9. Arnal J-F, Fontaine C, Billon-Galés A, Favre J, Laurell H, Lenfant F et al. Estrogen receptors and endothelium. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010;30 (8):1506–12. DOI:10.1161/ATVBAHA. 109.191221
- 10. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, Sharrett AR, Shahar E, Nieto FJ et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Am J Epidemiol. 2000;151 (5):478–87. PMID:10707916
- 11. Shufelt C, Elboudwarej O, Johnson BD, Mehta P, Bittner V, Braunstein G et al. Carotid artery distensibility and hormone therapy and menopause: the Los Angeles Atherosclerosis Study. Menopause. 2016;23 (2):150–7. DOI:10.1097/GME. 000000000000510
- 12. Баранова Е.И., Большакова О.О., Зазерская И.Е., Юсипова Т.Х. Влияние заместительной гормональной терапии с дроспиреноном на структурно-функциональные параметры сердечно-сосудистой системы у женщин с гипертонической болезнью и абдоминальным ожирением в постменопаузе. Артериальная гипертензия. 2015;21 (4):372–7. [Baranova E. I., Bolshakova O. O., Zazerskaya I. E., Yusipova T. K. Effects of hormone replacement therapy with drospirenone on cardiovascular system in postmenopausal hypertensive women with abdominal obesity. "Arterial 'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2015; 21 (4):372–377. (In Russ.)] DOI:10.18705/1607-419X-2015-21-4-372-377
- 13. Simoncini T, Fu X-D, Caruso A, Garibaldi S, Baldacci C, Giretti MS et al. Drospirenone increases endothelial nitric oxide synthesis via a combined action on progesterone and mineralocorticoid receptors. Hum Reprod. 2007;22 (8):2325-34. DOI:10.1093

Материал поступил в редакцию 05/11/2017





Приглашаем Вас принять участие в очередном «Европейском дне знаний о сердечной недостаточности», который будет проходить в мае 2018 года уже в девятый раз!

Акции прошлых лет показали, что информация, которую мы предоставляем врачам, пациентам и широкой общественности с помощью инициативных групп по всей стране является чрезвычайно востребованной.

По итогам проведения Общеевропейских дней знаний о сердечной недостаточности в 2017 году наше Общество было признано победителем ежегодного Общеевропейского конкурса на лучшее проведение данной акции.

В рамках этой акции 2018 года, мы планируем проведение:

- Образовательных мероприятий для пациентов.
- Телеконференций и других образовательных мероприятий для врачей.
- Создание информационно-образовательных материалов для пациентов, их близких и лиц, осуществляющих уход и широкой общественности.

Присоединяйтесь и Вы!!

Если вы хотите получить материалы для проведения акций в ваших городах/учреждениях, если у вас есть идеи и предложения по проведению данной акции, напишите нам на info@ossn.ru (с пометкой «День знаний о ХСН»).







