© КОЛБАСОВА Е.А., 2012

РОЛЬ СОСУДОДВИГАТЕЛЬНОЙ И NO – ПРОДУЦИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ В РАЗВИТИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

КОЛБАСОВА Е.А.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра акушерства и гинекологии

Резюме. В работе исследовано функциональное состояние эндотелия у 23 женщин позднего репродуктивного и пременопаузального возрастов (контрольная группа), у 54 женщин с хирургической менопаузой (I группа), у 48 - с естественной менопаузой (II группа). Установлено, что у женщин в постменопаузе в отличие от женщин позднего репродуктивного и пременопаузального возрастов имеет место снижение функциональной активности эндотелиальной системы синтеза монооксида азота, проявляющееся в снижении концентрации стабильных продуктов монооксида азота на 25%, в нарушении вазорегулирующей функции эндотелия сосудов в виде неадекватной (у 60,3% женщин) или парадоксальной (у 9,7% женщин) реакции плечевой артерии на напряжение сдвига.

Ключевые слова: *менопауза, дисфункция эндотелия, монооксид азота, эндотелийзависимая вазодилатация плечевой артерии.*

Abstract. We have investigated the endothelial function in 23 women of late reproductive and premenopausal age (the control group), 54 women with surgical menopause (I group), 48 women with natural menopause (II group). Postmenopausal women, unlike women of late reproductive and premenopausal age were found to have decreased functional activity of endothelial system of nitrogen monoxide synthesis, manifesting itself in the reduction of the concentration of stable products of nitrogen monoxide by 25%, in the disturbance of vasoregulating vascular endothelial function in the form of inadequate (60,3%) or paradoxical (9,7%) reaction of brachial artery to shift tension.

С одной стороны, в последние годы отмечается рост гинекологических заболеваний (доброкачественные опухоли матки и ее придатков, эндометриоз и другие), требующих радикального оперативного вмешательства [4],что приводит к омоложению контингента женщин с недостаточностью половых гормонов [7]. С другой стороны, предполагающееся значительное увеличение численности пожилого населения приводит к тому, что большинство женщин более трети своей жизни будут проводить, находясь в постменопаузе, которая характеризуется постепенным угасанием функции половых желез. Снижение уровня женских половых гормонов в результате овариэктомии или возрастного угасания функции яичников приводит к раз-

Адрес для корреспонденции: *210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии. Моб. тел.: +375 (29) 713-77-20, e-mail: lankolb@rambler.ru — Колбасова Е.А.*

витию климактерического синдрома [3, 5, 8].

В последнее время большое внимание уделяется изучению роли эндотелия в патогенезе многих заболеваний, в том числе в развитии климактерических нарушений [6, 10]. В отдельных исследованиях представлена важная роль половых гормонов в защите эндотелия [11] и установлено развитие дисфункции эндотелия при снижении содержания эстрогенов в сыворотке крови [2, 13].

Вместе с тем, до настоящего времени недостаточно изучено функциональное состояние эндотелия у женщин с различными типами менопаузы.

В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение функционального состояния эндотелия (эндотелийзависимой (ЭЗВД) и эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНЗВД) плечевой артерии, концентрации продуктов деградации монооксида азота (нитратов/ нитритов) в плазме крови) у женщин с хирургической и естественной менопаузой.

Методы

В исследовании приняли участие 125 женщин в состоянии постменопаузы, в том числе 54 – с хирургической (I группа), 48 - с естественной (II группа), имевших клинические и лабораторные (уровень ФСГ в крови более 30 МЕ/л) признаки эстрогенного дефицита. Критериями исключения из исследования явились: сохраненная менструальная функция, артериальная гипертензия II-III степени, ишемическая болезнь сердца, острые инфекционные заболевания. Контрольную группу составили 23 женщины позднего репродуктивного и пременопаузального возрастов.

Показанием к оперативному вмешательству у пациенток I группы явились доброкачественные заболевания матки и придатков (87%), эндометриоз (5,6%), гнойно-воспалительные заболевания органов малого таза (7,4%). Из 54 прооперированных женщин 49 (90,7%) выполнена гистерэктомия с тотальной аднексэктомией, 5 (9,3%) – билатеральная овариэктомия.

На момент обследования средний возраст пациенток I группы составил 50,8±2,9 года, II группы - 52,4±3,4 года, контрольной группы - 45,6±3,5 года.

Средняя длительность хирургической менопаузы составила 1,4 (0,8; 2,0) года, естественной менопаузы – 2,0 (1,0; 3,0) года.

Для оценки степени тяжести климактерического синдрома использовали модифицированный менопаузальный индекс (ММИ) Куппермана в модификации Е. В. Уваровой [9].

Изучение сосудодвигательной функции эндотелия проводили по методике D. Gelermajer и соавт. [12], используя пробы с реактивной гиперемией (эндотелийзависимая вазодилатация - ЭЗВД) и нитроглицерином (эндотелийнезависимая вазодилатация – ЭНЗВД) методом допплерографии с применением линейного датчика 7,5 МГц ультразвукового аппарата «FUCUDA».

Определение нитратов и нитритов в плазме крови проводили по методу Грисса в модификации И.С.Веремей и соавторов [1]. Конверсию нитратов в нитриты осуществляли цинковой пылью, обработанной аммиачным комплексом сульфата меди, которую добавляли в пробирку с исследуемой плазмой. За 18 часов до исследования женщинам были отменены препараты, которые могли оказать эндотелиопротективное действие. В течение 6 часов, предшествующих исследованию, запрещались употребление кофе, алкоголя, консервированных продуктов и курение.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA 6.0». При этом были использованы модули Basic Statistic/Tables, Nonparametrics. Результаты исследования представляли в виде Me (25%; 75%), где Me – медиана, (25%; 75%) – верхняя и нижняя квартили. При сравнении независимых групп с ненормальным распределением признаков использовался непараметрический U– критерий Манна-Уитни. Для анализа взаимосвязи признаков применяли метод непараметрического корреляционного анализа (ранговая корреляция по Спирмену – R). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Данные о содержании стабильных продуктов деградации монооксида азота (NO_2/ NO_3) в плазме крови у женщин контрольной группы, I и II групп приведены на рисунке 1.

Как следует из представленных на рисунке 1 данных, у женщин с хирургической и естественной менопаузой по сравнению с женщинами позднего репродуктивного и пременопаузального возрастов имеет место статистически значимое снижение содержания стабильных продуктов деградации NO в плазме крови. Это, вероятно, обусловлено дефицитом эстрогенов, имеющем место у женщин в постменопаузе.

При этом содержание NO_2/NO_3 претерпевает значительные изменения в зависимости от типа менопаузы.

Медианное значение нитратов / нитритов в плазме крови у женщин с хирургической менопаузой было на 23,9% ниже по сравнению с женщинами контрольной группы ($p<0,001$) и на 11,3% ниже, чем у женщин с естественной менопаузой ($p<0,05$). Минимальные уровни продукции метаболитов монооксида азота у пациенток с овариэктомией можно объяснить тем, что эстрогеновый дефицит развивается у них в короткие сроки и более выражен, чем у пациенток с постепенным угасанием функции яичников.

Медиана концентрации стабильных продуктов деградации NO у женщин с естественной менопаузой была на 14,2% ниже, чем в контрольной группе ($p<0,05$). Поскольку дисфункцию эндотелия сегодня предлагается рассматривать, прежде всего, как нарушение продукции и/ или действине NO в эндотелиоцитах, то полученные данные свидетельствуют о развитии дисфункции у пациенток в периоде постменопаузы.

Одним из проявлений дисфункции эндотелия является нарушение его вазорегулирующей функции, то есть уменьшение выработки эндотелийрелаксирующего фактора, и, как следствие, нарушение способности артерий расширяться и обеспечивать при необходимости увеличение кровотока.

Нами проведено исследование вазорегулирующей функции эндотелия сосудов с при-

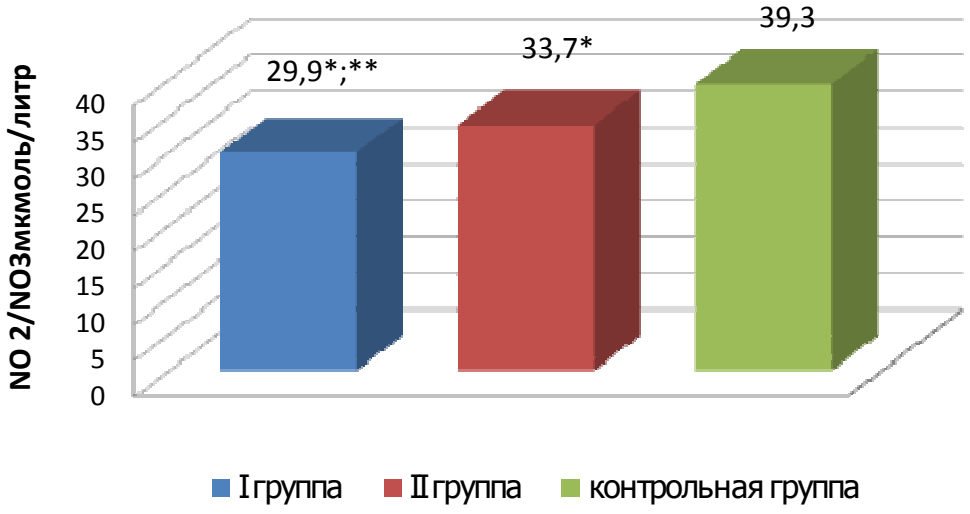

Рис. 1. Содержание стабильных продуктов деградации монооксида азота (NO_2/NO_3) у обследованных женщин. P – вероятность справедливости нулевой гипотезы:
* – статистически значимые ($p<0,001$) отличия при сравнении с контрольной группой;
** – при сравнении показателя между I и II группами ($p<0,05$).

менением ультразвука высокого разрешения в пробах с реактивной гиперемией и приемом нитроглицерина у обследованных женщин (табл. 1).

Как видно из данных, представленных в таблице 1, у женщин контрольной группы через 15 секунд после кратковременной окклюзии плечевой артерии имело место увеличение диаметра плечевой артерии на 15,3 (12,4; 21,9)% по сравнению с исходным уровнем (p<0,001) и увеличение скорости кровотока на 27,3 (10,8; 38,0)% (p<0,01).

У пациенток с хирургической менопаузой медиана исходного диаметра плечевой артерии была на 5,6% (p<0,01) больше, чем у женщин позднего репродуктивного и пременопаузального возраста. У женщин с естественной менопаузой по сравнению с женщинами контрольной группы исходный диаметр плечевой артерии статистически значимо не отличался (p=0,06). Можно предположить, что у женщин с естественной менопаузой небольшие концентрации эстрадиола оказывают защитное действие на сосуды, предупреждая формирование неоинтимы, выделение факторов роста и цитокинов. Ремоделирование сердечно-сосудистой системы блокирует также прогестерон, уменьшая гипертрофию и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и фибробластов [11, 14, 27, 28].

Таблица 1

Показатели ЭЗВД и ЭНЗВД у пациенток исследуемых групп (Me (25%; 75%))

Показатели ЭЗВД и ЭНЗВД	Группы пациенток		
	I группа (n=54)	II группа (n=48)	контрольная группа (n=23)
Исходный диаметр плечевой артерии, см	0,36 (0,34; 0,39) p_*<0,01	0,36 (0,34; 0,38) p_*=0,06	0,34 (0,30; 0,36)
Диаметр плечевой артерии при проведении пробы реактивной гиперемии, см	0,38 (0,36; 0,41) p_*=0,4	0,39 (0,37; 0,4) p_{**}<0,001	0,39 (0,37; 0,43) p_{**}<0,001
Дилатация, вызванная потоком (ЭЗВД) %	6,1 (3,1; 9,3) p_*<0,001 p_{**}<0,001	8,3 (4,3; 12,3) p_*<0,001 p_{**}<0,001	15,3 (12,4; 21,9) p_{**}<0,01
Диаметр плечевой артерии через 15 минут отдыха	0,37 (0,35; 0,40) p_*<0,05	0,36 (0,34; 0,38) p_*=0,09	0,33 (0,30; 0,35)
Диаметр плечевой артерии в пробе с нитроглицерином	0,43 (0,42; 0,48) p_{**}<0,001	0,43 (0,41; 0,46) p_{**}<0,001	0,44 (0,40; 0,48) p_*<0,001
Дилатация, вызванная нитроглицерином (ЭНЗВД) %	20,0 (14,0; 27,2) p_*=0,07	20,1 (16,7; 25,7) p_*>0,05	29,7 (20,6; 32,3)
Исходная скорость кровотока, мм/мин	18,7 (15,0; 22,6) p_*=0,86	19,8 (17,3; 23,6) p_*=0,61	19,3 (15,2; 21,7)
Скорость кровотока при пробе с манжеткой	21,1 (15,0;24,5) p_*<0,05	23,6 (20,8;26,5)	24,8 (19,4;29,1)
Изменения скорости кровотока при реактивной гиперемии, %	9,1 (-2,5;18,7) p_*<0,001 p_{**}=0,005	10,9 (3,9; 28,8) p_*=0,009 p_{**}<0,001	27,3 (10,8; 38,0) p_{**}<0,01

Примечание: P – вероятность справедливости нулевой гипотезы: * – при сравнении с контрольной группой (U-критерий Манна-Уитни); **– при сравнении с исходной величиной соответствующего показателя в каждой группе (критерий Вилкоксона).

Через 15 секунд после кратковременной окклюзии сосуда у пациенток I группы происходило максимальное увеличение диаметра плечевой артерии (на 6,1 (3,1; 9,3)%) и скорости кровотока в ней (на 9,1 (-2,5;18,7)%) по сравнению с исходным состоянием. Однако медианное значение дилатации, вызванный потоком, в этой группе пациенток было в 2,5 раза меньше (p<0,001), а медианное изменение скорости кровотока при реактивной гиперемии – в 3 раза меньше (p=0,02), чем у пациенток контрольной группы.

Показатель эндотелийнезависимой вазодилатации у пациенток с хирургической менопаузой 20,0 (14,0; 27,2)% статистически значимо не отличался от показателя у женщин контрольной группы 29,7 (20,6; 32,3)% (p=0,07). Следовательно, у женщин с хирургической менопаузой отмечается сниженная ЭЗВД при сохраненной ЭНЗВД

У женщин с естественной менопаузой ЭЗВД и скорость кровотока составили 8,3 (4,3; 12,3)% и 10,9 (3,9; 28,8)% соответственно. Медианное значение дилатации, вызванной потоком, в этой группе пациенток было в 1,8 раза меньше (p<0,001), а медианное значение изменения скорости кровотока при реактивной гиперемии – в 2,5 раза меньше (p<0,01), чем у женщин контрольной группы.

После проведения теста с нитроглицерином у женщин II группы выявлено увеличение диаметра плечевой артерии на 20,1 (16,7;25,7)% по сравнению с исходным состоянием, что свидетельствует о сохранении ЭНЗВД.

Таким образом, у пациенток с хирургической и естественной менопаузой при увеличении скорости кровотока после кратковременной окклюзии артериальный сосуд не отвечал адекватным изменением своего диаметра, что свидетельсьвует о наличии дисфункции эндотелия. Поскольку ЭНЗВД сохранена, можно думать о том, что снижение ЭЗВД обусловлено нарушением выработки NO.

Мы исследовали частоту встречаемости эндотелиальной дисфункции в группах обследованных женщин, оценив ее качественный показатель. При этом наличие дисфункции эндотелия регистрировалось при значении ЭЗВД менее 10%. Установлено, что в группе пациенток с хирургической менопаузой нарушение эндотелиальной функции встречалось чаще – в 79,6% случаев, против 60,4% случаев в группе женщин в состоянии естественной менопаузы (p=0,03) (рис. 2).

Рис. 2. Частота встречаемости эндотелиальной дисфункции в группах обследованных женщин (по показателю ЭЗВД).

Нами изучена взаимосвязь между возрастом пациенток, длительностью естественной и хирургической менопаузы, степенью выраженности климактерического синдрома и ЭЗВД плечевой артерии. Выявлено наличие статистически значимой умеренной отрицательной корреляционной связи между длительностью хирургической менопаузы и ЭЗВД (R=-0,41, p=0,002).

Корреляционный анализ между степенью выраженности нейровегетативных проявлений, показателями суммарного модифицированного менопаузального индекса (ММИ) и концентрацией стабильных метаболитов NO в плазме крови показал умеренную обратную зависимость между данными показателями у женщин с хирургической менопаузой (R=-0,31, p<0,05; R=-0,30, p<0,05 соответственно), что свидетельствует о более выраженной дисфункции эндотелия у пациенток после овариэктомии.

Заключение

1. У женщин в постменопаузе развивается эндотелиальная дисфункция, проявляющаяся снижением уровня стабильных продуктов деградации NO и нарушением вазорегулирующей функции эндотелия в виде неадекватной или парадоксальной реакции плечевой артерии на напряжение сдвига при сохраненной эндотелийнезависимой вазодилатации в ответ на нитраты.

2. Выраженность эндотелиальной дисфункции зависит от типа менопаузы; у пациенток, перенесших оперативное вмешательство на органах репродуктивной системы с овариэктомией, статистически значимо ниже, чем у пацieток с естественной менопаузой, содержание стабильных продуктов монооксида азота в плазме крови (p<0,05) и статистически значимо чаще отмечается нарушение вазорегулирующей функции эндотелия (p=0,03).

3. Тяжесть течения климактерического синдрома коррелирует с концентрацией стабильных метаболитов NO в плазме крови, что свидетельствует о роли дисфункции эндотелия в патогенезе климактерических расстройств.

Литература

1. Веремей, И. С. Модифицированный метод определения NO^{3-} и NO^{2-} с помощью цинковой пыли в присутствии аммиачного комплекса сульфата меди / И.С.Веремей, А.П. Солодков, С.С. Осочук // Дисфункции эндотелия: экспериментальные и клинические исследования: труды респ. науч.-практ. конф., Витебск, 16–17 ноября 2000 г. / Вит. гос. мед. ун-т, редкол.: А.П. Солодков [и др.]. – Витебск, 2000. – С. 112–115.
2. Гиляревский, С.Р. Современные подходы к профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе: роль заместительной гормональной терапии // Сердце. – 2006. – № 7 (31). – С. 340–344.
3. Григорян, О.Р. Менопаузальный синдром у женщин с нарушениями углеводного обмена. Альтернативные и дополнительные методы терапии в климактерии /О.Р. Григорян, Е.Н. Андреева // Consilium Medicum. Гинекология. – 2011. – Т. 13, №3. – С. 215–220.
4. Патофизиология вегетативно-сосудистых пароксизмов (приливы) у женщин в период менопаузы и механизм действия бета-аланина / О.А. Громова [и др.] // Новая клинико-фармакологическая концепция. Гинекология. – 2010. – №2. – С. 29–36.
5. Занько, Ю.В. Современный взгляд на проблемы хирургической менопаузы / Ю.В. Занько // Охрана материнства и детства . – 2003-2004. – № 4-5. – С.172–176.
6. Хирургическая менопауза: пособие для врачей / под ред. В.И. Кулакова [и др.]. – М., 2003. – 40 с.
7. Манухина, Е.Б. Роль оксида азота в развитии и предупреждении дисфункции эндотелия / Е.Б. Манухина, И.Ю. Малышев // Вестн. ВГМУ. – 2003. – Т.2, №2. – С.5–7.
8. Цветкова, Т.П. Новые подходы к лечению женщин с тяжёлыми проявлениями климактерического синдрома в постменопаузе // Клин. геронтология. – 2009. – №12. – С. 30–33.
9. Endothelial dysfunction and dysfunction testing fnd clinical relevance / J.E. Deanfieid [et al.] //Circulation. – 2007. – № 115. – P. 85–95.
10. 17β-estradiol inhibits voltage-dependent L-type Ca2+ currents in aortic smooth muscle cell / T. Nakajima [et al.] // Eur J Pharmacol. – 1995. – №77. – P.625–635.
11. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer [et al.] // Lancet. – 1992. – Vol. 340, N 8828. – P. 1111–1115.
12. Rivera, C.M. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy/ C.M. Rivera, B.R. Grossardt, D.J.Rhodes // Menopause.- 2009. – № 16. – P.15–23.

Поступила 06.07.2012 г.
Принята в печать 05.09.2012 г.