

*Федотова Л.В.<sup>1</sup>, Новоградская Е.В.<sup>2</sup>, Андреев А.Н.<sup>1</sup>, Коновалов В.И.<sup>3</sup>*

## Оценка функции эндотелия у женщин с гиперпластическими процессами в матке

1 - Кафедра внутренних болезней № 2 ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ, г. Екатеринбург; 2 - МУ ЦГКБ № 24, г. Екатеринбург; 3 - Кафедра акушерства и гинекологии лечебно-профилактического факультета, ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ, г. Екатеринбург

*Fedotova L.V., Novogradskaya E.V., Andreev A.N., Kononov V.I.*

## Evaluation of the endothelial dysfunction in women with hyperplastic processes in uterus

### Резюме

У пациенток с гиперпластическими заболеваниями гениталий проведено изучение эндотелиальной регуляции тонуса сосудов с использованием ультразвука высокого разрешения. В исследование были включены 59 женщин с гиперпластическими процессами в матке и 10 гинекологически здоровых женщин, составляющих контрольную группу. У женщин с патологией в матке выявлена дисфункция эндотелия. Определялась парадоксальная вазоконстрикторная реакция, свидетельствующая о более выраженной дисфункции эндотелия, у пациенток с миомой матки.

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, гиперпластические процессы матки, парадоксальная вазоконстрикторная реакция

### Summary

The study of the endothelial dysfunction has been made in patients with hyperplastic processes in uterus. The examination included 59 women with hyperplastic processes in uterus and 10 gynaecologically healthy volunteers. The endothelial dysfunction has been detected in women with hyperplastic processes in uterus. The paradoxical vasospastic reaction detected in patients with the hysteromyoma.

**Key words:** the endothelial dysfunction, hyperplastic processes in uterus, paradoxical vasospastic reaction

**Введение.** В течение достаточно продолжительного времени эндотелий рассматривали как пассивную разделительную поверхность между циркулирующей в сосудах кровью и тканями сосудов, однако в последние 50 лет этот подход был полностью пересмотрен. Эндотелиальные клетки принимают участие во множестве физиологических процессов. Это и барьерно-транспортная функция эндотелия, и синтез компонентов соединительной ткани (коллаген, фибронектин и др.), и реакции с клетками крови (адгезия полиморфно-ядерных лейкоцитов и моноцитов); к функции эндотелия можно отнести метаболические свойства (содержит АПФ, оказывает связывающее действие на инсулин и липазы за счет находящихся в нем рецепторов для ЛПНП, ЛПВП, модулирует эффект ацетилхолина), прокоагулянтные, а также антикоагулянтные свойства и фибринолиз; эндотелий принимает участие в регуляции сосудистого тонуса, факторов роста (ингибция роста гладкомышечных клеток, секреция фактора роста эндотелиальных клеток, ангиогенез и др.), обладает иммунологическими (содержит HLA-A и B-антигены, повышает продукцию IL-2 Т-клетками) и другими свой-

ствами. Нормальный эндотелий отвечает за вазодилатацию, ингибцию активации тромбоцитов и лейкоцитов и за контроль роста и пролиферацию сосудистых клеток. Оксид азота (NO) является наиболее важным медиатором этих процессов. Большинство патологических сосудистых проявлений есть следствие нарушения баланса между NO и другими факторами, продуцируемыми клетками крови. Развитие сосудистых заболеваний может быть результатом дисбаланса между вазоактивными составляющими, так как все известные факторы риска возникновения кардио-васкулярных заболеваний повреждают функцию эндотелиальных клеток уже задолго до появления каких-либо структурных изменений или клинических проявлений. А так как такие известные факторы риска сосудистых заболеваний, как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет и гиперхолестеринемия, быстро и повреждающе влияют на эндотелиальную функцию, многие исследователи единогласно придерживаются мнения о необходимости понимания врачами важности функции эндотелия и немедленного, «агрессивного» лечения эндотелиальных расстройств, в первую очередь,

конечно, путем минимизации факторов риска [1]. Недавние исследования показали, что поврежденная функция эндотелиальных клеток не является необратимым процессом при сосудистых заболеваниях и может быть восстановлена путем максимального устранения факторов риска, изменением образа жизни, использованием антиоксидантов и лекарственных препаратов. Для исследователей изучение функции эндотелия может служить в качестве мониторинга возникновения сосудистого заболевания, его прогрессирования или успешности его лечения [2].

Особенностям функционального состояния кардиоваскулярной системы в условиях избытка женских половых стероидов (эстрогенов, гестагенов) в литературе отводится скромное место. Очевидно, гиперэстрогения с патогенетической точки зрения клиницистам представляется малозначимой. Напротив, дефицит эстрогенов, с которым связывают развитие атеросклероза, ишемической болезни сердца (ИБС), гипертонической болезни, вызывает большой интерес. Между тем, именно гиперэстрогения является «благоприятным» фоном для возникновения и развития миокардиодистрофии, артериальной гипертензии, нарушений сердечного ритма. Среди гинекологических заболеваний, характеризующихся гиперэстрогенной направленностью, наиболее распространены гиперплазия эндометрия, миома матки и эндометриоз. Значительная распространенность данной патологии (до 60% менструирующих женщин по данным многочисленных авторов), тяжесть клинического течения, экономические потери из-за нетрудоспособности – все это обуславливает медицинскую и социальную значимость.

Для возникновения патологии сердечно-сосудистой системы при гиперпластических процессах в гениталиях имеются оптимальные условия: нарушения в системе гипоталамус-гипофиз-яичники-надпочечники с дисбалансом эстрогенов и избытком катехоламинов, постгеморрагическая анемия, волемические и электролитные сдвиги, диспротеинемия, ожирение и т.д. [3]. Н.Г. Богданкин и соавт. (1984 г.) [4] установили, что у больных с гиперпластическими процессами в матке и сопутствующей артериальной гипертензией в лютеиновой фазе менструального цикла уровень прогестерона – представителя депрессорной системы (за счет диуретических свойств) – существенно снижен. Это позволило исследователям прийти к заключению, что артериальная гипертензия у женщин с гиперпластическими процессами в матке обусловлена ослаблением в их организме депрессорной системы и ростом влияния прессорных факторов. К последним авторы относят эстрогены, способные задерживать натрий, хлориды и жидкость путем повышения продукции альдостерона. Эстрогены постоянно регулируют синтез оксида азота в сосудах, сердце, матке, скелетных мышцах.

Высокая распространенность гиперпластических процессов в матке является преморбидным фоном для развития различных заболеваний, в том числе, способствует возникновению дисфункции эндотелия.

Исследование влияния гиперпластических про-

цессов в матке на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, на особенности гемодинамики и эндотелиальной дисфункции недостаточно изучено, мнения немногочисленных авторов противоречивы; до настоящего времени отсутствует четкое клинко-патогенетическое обоснование дифференцированного подхода к выбору метода терапии с учетом исходных параметров соматического, гормонального, вегетативного и психологического статуса пациенток. В связи с этим представляется актуальным комплексный анализ функции системы кровообращения, совершенствование диагностического алгоритма, оптимизация реабилитационного и профилактического этапов.

*Цель исследования* – изучить эндотелиальную регуляцию тонуса сосудов у женщин репродуктивного возраста с гиперпластическими заболеваниями матки.

## Материалы и методы

Исследование функции эндотелия проводили по методу D.S.Celettermajer et al. (предложен в 1992 г.) с использованием ультразвука высокого разрешения (УЗВР). Измерение диаметра плечевой артерии (ПА) осуществляли с помощью линейного датчика 7,5 МГц на ультразвуковом сканере SSD - 1400 «Алока» (Япония, г.Осака). Ультразвуковой тест основан на изучении реакции эндотелия на фармакологические и физиологические стимулы, которая, главным образом, зависит от его способности вырабатывать NO. Исследование с помощью УЗВР является неинвазивным, достоверным методом. Основной недостаток - невозможность непосредственной визуализации коронарных артерий, в связи с чем для исследования обычно используют плечевую артерию. Перед проведением исследования исключается прием любых лекарственных препаратов. Употребление чая, кофе, алкоголя, курение запрещаются в течение 14 часов, предшествующих исследованию. Для выявления эндотелий-зависимой дисфункции проводят пробу с реактивной гиперемией. Перед проведением сканирования обследуемая пациентка находится в горизонтальном положении не менее 10 минут. Датчик устанавливается на внутренней поверхности верхней трети плеча. Измеряется диаметр плечевой артерии в исходном состоянии. Затем измеряется АД, манжетка тонометра накачивается на 50 % выше систолического АД. Длительность прекращения кровотока составляет 5 мин. Вновь измеряется диаметр ПА. Патологическая реакция – вазоспазм.

В одномоментное исследование по оценке функции эндотелия при проведении ультразвукового теста включены 59 женщин с гиперпластическими заболеваниями матки из гинекологических отделений МУ ЦГКБ № 6 и № 24 г. Екатеринбурга. Для диагностики патологии матки после осмотра и консультации гинеколога были выполнены УЗИ органов малого таза, гистероскопия; для подтверждения диагноза у всех пациенток было проведено гистологическое исследование ткани эндометрия после раздельного диагностического выскабливания слизистой цервикального канала и тела матки. Всем больным был проведен комплекс традиционных физикальных, лабо-

ракторных и инструментальных методов исследования. В исследование не включали пациенток в период беременности и лактации, с наличием почечной и печеночной недостаточности, сахарного диабета. Пациентки были разделены на 3 группы: в первую группу вошли 22 женщины с гиперпластическими процессами эндометрия (ГПЭ) (фиброзно-железистый полип, железистый полип, фиброзный полип, железисто-кистозная гиперплазия эндометрия, железистая гиперплазия эндометрия), вторую группу составили 22 пациентки с миомой матки (интерстициальные узлы, субмукозные узлы, субсерозные узлы), к третьей группе относились 15 женщин с сочетанной патологией (гиперпластическими процессами в эндометрии и миометрии). Контрольную группу составили 10 гинекологически здоровых женщин (четвертая группа). Все пациентки, находящиеся под наблюдением, были сопоставимы по возрасту.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программных пакетов Microsoft Excel и Statistika 6.0, SPSS 12 для Windows. Для всех статистических критериев ошибка первого рода ( $\alpha$ ) устанавливалась равной 0,05. Нулевая гипотеза (отсутствие различий) отвергалась, если вероятность ( $p$ ) не превышала  $\alpha$ . Сравнительный анализ количественных признаков проводился с помощью критерия Крускала-Уоллиса (непараметрического аналога однофакторного дисперсионного анализа) с последующим поиском межгрупповых различий критерием Коновера. Сравнения качественных признаков проводились точным критерием Фишера с последующим поиском межгрупповых различий сравнением групп по парам с поправкой Бонферрони ( $\alpha' = \alpha/n$ , где  $n$  – количество сравнений) [10, 11].

## Результаты и обсуждение

Рост заболеваемости ГПЭ и миомы матки в последнее время связывают с увеличением числа хрониче-

ских соматических заболеваний и снижением иммунитета у женщин, а также с инфекциями, передающимися половым путем, возбудителями которых чаще являются хламидии, уреаплазмы, микоплазмы. Среди экстрагенитальных заболеваний преобладают болезни органов кровообращения, дыхания, пищеварения, нервной системы. При этом уровень кардио-васкулярной патологии почти вдвое превышает таковой в сравнении с гинекологически здоровыми женщинами (82,6% и 40,4% соответственно). Несмотря на то, что органы кровообращения и половой системы топически и функционально разобщены, между ними найдены тесные взаимосвязи: со стороны кардио-васкулярной системы – доставка кислорода, биологически активных веществ в генитальный аппарат, выведение продуктов обмена из половых органов, нейро-гормональная регуляция, а со стороны репродуктивной системы – участие половых гормонов в регуляции эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации, ремоделирования сосудов, метаболизма липидов и других процессов.

В результате проведенных исследований определено ( $p = 0,0023$ ), что лидерами по выявленной дисфункции эндотелия были пациентки второй группы – в 81,82 % случаев проба была положительной (дисфункция эндотелия) (у 18 из 22 человек наблюдалось уменьшение диаметра плечевой артерии после проведения компрессии), на втором месте (40 % случаев) – пациентки из третьей группы (у 6 из 15 человек наблюдался вазоспазм), у пациенток первой группы лишь в 36,36 % случаев наблюдалась патологическая реакция (у 8 из 22 человек), и на четвертом месте – пациентки из контрольной группы, лишь у двоих из них наблюдалась дисфункция эндотелия, а в 80 % случаев проба была отрицательной (Рисунок 1).

По результатам пробы с реактивной гиперемией среди групп с гинекологической патологией были выявлены статистически достоверные различия ( $p = 0,0297$ ): пато-

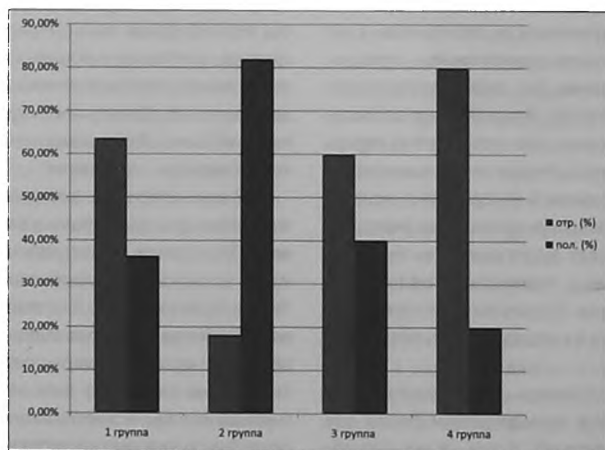


Рис.1. Сравнительная характеристика показателей пробы по выявлению дисфункции эндотелия у женщин с гиперпластическими процессами в матке.

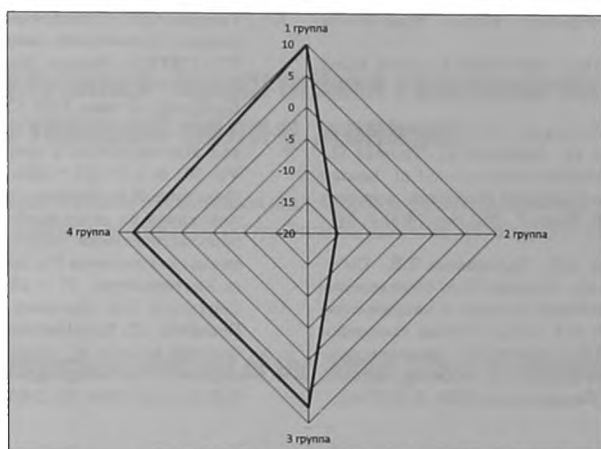


Рис.2. Прирост диаметра плечевой артерии после пробы с реактивной гиперемией по группам (в %).

логическая реакция (вазоспазм) в большей степени проявилась в группе с миомой матки (медиана диаметра плечевой артерии после пробы составила 0,275 см) и в группе с сочетанной патологией (гиперплазия эндометрия и миома матки) (медиана – 0,36 см) в сравнении с пациентками из первой группы (гиперплазия эндометрия) (медиана диаметра плечевой артерии после пробы – 0,385 см).

У здоровых людей при проведении пробы с реактивной гиперемией прирост диаметра плечевой артерии должен быть более 10%. Если данный показатель составляет менее 10%, это свидетельствует о наличии дисфункции эндотелия. Пациенток, включенных в исследование, этот показатель снижен: в первой группе он составил 9,87 %, во второй – минус 15,38 %, в третьей – 7,47 %, и даже у пациенток из контрольной группы этот показатель меньше нормы, он составил лишь 7,58 % и оказался хуже показателя пациенток с ГПЭ на 2,29 %. Более того, у женщин с миомой матки в анамнезе при проведении пробы с реактивной гиперемией определялась парадоксальная вазоконстрикторная реакция, которая свидетельствует о более выраженной дисфункции эндотелия (Рисунок 2).

## Выводы

1. У женщин репродуктивного возраста с гиперпластическими процессами в матке выявлена дисфункция эндотелия.

2. Лидерами по выявленной дисфункции эндотелия являются пациентки с миомой матки (81,82 % случаев),

на втором месте (40% случаев) – пациентки с сочетанной патологией (гиперплазия эндометрия и миома матки), у пациенток с гиперплазией эндометрия лишь в 36,36% случаев наблюдалась патологическая реакция.

3. У женщин с миомой матки в анамнезе при проведении пробы с реактивной гиперемией определялась парадоксальная вазоконстрикторная реакция, которая свидетельствует о более выраженной дисфункции эндотелия.

4. Влияние дисбаланса женских половых гормонов на состояние эндотелий-зависимой регуляции тонуса сосудов остается недостаточно изученным и требует дальнейших исследований. ■

*Федотова Л.В.* - аспирант кафедры внутренних болезней №2, ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ, г. Екатеринбург; *Новоградская Е.В.* - врач ультразвуковой диагностики МУ ЦГКБ № 24, кардиолог, г. Екатеринбург; *Андреев А.Н.* - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 2, ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ, г.Екатеринбург; *Коновалов В.И.* - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебно-профилактического факультета, ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Федотова Л. В., 620034, г. Екатеринбург, ул. Готвальда, д.б, кор. 1, кв.79., medlight65@mail.ru

## Литература:

1. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиньшина С.В. Тромбозы и тромбозболнии в акушерско-гинекологической клинике. Медицинское информационное агентство. Москва. 2007. С.100 – 129.
2. Шардин С.А., Барац С.С., Бенедиктов И.И. Сердечно-сосудистая патология у женщин (инфлогенитологи-

- ческий аспект). Екатеринбург. Изд-во Урал. Ун-та. 1997. 187 с.
3. Celermajer D.S. Testing endothelial function using ultrasound. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998; 32 Suppl. 3. P. 29-32.
  4. Sorensen K.E., Celermajer D.S., Spiegelhalter D.J., Georgakopoulos D., Robinson J., Thomas O., Deanfield J.E. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br. Heart J.* 1995. Sep;74(3). P. 247-253.
  5. Иванова О.В., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н., Атьков О.Ю., Карпов Ю.А. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелий-зависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных артериальной гипертонией. *Кардиология.* 1998; 3. С.37-42.
  6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва. Медиа Сфера. 2002. 312 с.
  7. Гланц Стентон. Медико-биологическая статистика. Практика. Москва. 1999. 459 с.
  8. Vogel R. A. Coronary risk factors, endothelial function, and atherosclerosis: a review. // *Clin. Cardiol.* 1997. Vol. 20, № 5. P. 426 – 432.
  9. Федотова Л.В. Влияние дисбаланса вегетативного гомеостаза на деятельность сердца у женщин с гиперпластическими процессами матки. Материалы V съезда кардиологов Уральского федерального округа. Екатеринбург, 17 – 18 февраля 2011 года.
  10. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Bull C., Robinson J., Deanfield J.E. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 15; 24(6). P.1468-1474.