

Государственное образовательное учреждение высшего  
профессионального образования  
«Уральская государственная медицинская академия  
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

На правах рукописи

Николаенко Ольга Владимировна

**АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ЖЕНЩИН В ПОЗДНЕМ  
РЕПРОДУКТИВНОМ ПЕРИОДЕ: ВКЛАД ЭСТРОГЕННОГО  
ДЕФИЦИТА В РАЗВИТИЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ И  
ВЕГЕТАТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ**

14.01.05 - кардиология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель —  
д.м.н., профессор Гришина И.Ф.

Екатеринбург - 2010

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	5
<b>Глава I. Современные представления об особенностях структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы у женщин с артериальной гипертензией в позднем репродуктивном периоде (литературный обзор) .....</b>	
1.1. Влияние эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона на сердечно-сосудистую систему.....	11
1.2. Сосуды как орган-мишень артериальной гипертензии .....	17
1.2.1. Функция эндотелия и ее нарушение при артериальной гипертензии.....	17
1.2.2. Структурно-функциональное состояние сосудистого русла при артериальной гипертензии.....	22
1.3. Ремоделирование левых отделов сердца при артериальной гипертензии.....	28
1.4. Вегетативное обеспечение сердечной деятельности у пациенток с артериальной гипертензией .....	35
<b>Глава II. Материалы и методы исследования.....</b>	
2.1. Дизайн исследования и принципы формирования исследуемых групп пациентов.....	41
2.2. Методы исследования.....	44
2.3. Статистическая обработка.....	51
<b>Глава III. Результаты исследования структурно-функционального состояния левых отделов сердца и сосудистого русла у пациенток с артериальной гипертензией в позднем репродуктивном периоде в зависимости от уровней эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона .....</b>	
3.1. Анализ показателей структурно-функционального состояния сосудистого русла у пациенток с артериальной гипертензией в позднем репродуктивном периоде в зависимости от уровней эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона.....	53
3.2. Результаты исследования структурно-геометрических, систолических и диастолических показателей у пациенток с артериальной гипертензией в позднем репродуктивном периоде с различным уровнем эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона.....	55
3.2.1. Анализ структурно-геометрических показателей левых камер сердца и вариантов ремоделирования левого желудочка у пациенток с артериальной гипертензией в позднем репродуктивном периоде с различным уровнем эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона.....	57

3.2.2. Анализ показателей систолической функции у пациенток с артериальной гипертензией в зависимости от уровней эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона .....	64
3.2.3. Анализ показателей диастолической функции у пациенток с артериальной гипертензией и различным уровнем эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона .....	68

#### **Глава IV. Результаты исследования эндотелиальной функции у пациенток клинических групп с различным уровнем эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона и влияние эндотелиальной дисфункции при эстрогенном дефиците на кардиогемодинамику левых камер сердца и вегетативный гомеостаз.....74**

4.1. Анализ показателей эндотелиальной функции по данным пробы с постокклюзионной реактивной гиперемией у пациенток с артериальной гипертензией и различным уровнем эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона.....	74
4.2. Анализ показателей структурно-функционального состояния левых отделов сердца у пациенток с артериальной гипертензией и гипоестрогенией в позднем репродуктивном периоде в зависимости от функции эндотелия периферических артерий.....	77
4.2.1. Анализ структурно-геометрических показателей левых камер сердца и вариантов ремоделирования левого желудочка у женщин при артериальной гипертензии с эстрогенным дефицитом в позднем репродуктивном периоде в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий.....	78
4.2.2. Анализ показателей систолической функции у пациенток с артериальной гипертензией и эстрогенным дефицитом в позднем репродуктивном периоде в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий.....	83
4.2.3. Диастолическая функция левого желудочка у пациенток с артериальной гипертензией и гипоестрогенией в позднем репродуктивном периоде в зависимости от состояния функции эндотелия периферических артерий.....	85
4.3. Анализ состояния вегетативного гомеостаза у пациенток с артериальной гипертензией и гипоестрогенией в позднем репродуктивном периоде при различной функции эндотелия периферических артерий и их влияние на модели структурно-геометрической перестройки левых камер сердца.....	91
4.3.1. Состояние тонуса вегетативной нервной системы у пациенток с артериальной гипертензией и гипоестрогенией в позднем репродуктивном периоде в зависимости от функции эндотелия периферических артерий по данным кардиоритмографии.....	91
4.3.2. Сопоставление типов вегетативного обеспечения сердечной деятельности и моделей структурно-геометрической перестройки левых камер сердца у пациенток с артериальной гипертензией, эстрогенным	

дефицитом и различным функциональным состоянием эндотелия периферических артерий.....	96
4.4. Корреляционные взаимосвязи показателей состояния сердечно-сосудистой системы у женщин с артериальной гипертензией и различным уровнем эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона .....	100
<b>Заключение .....</b>	<b>102</b>
Выводы.....	115
Практические рекомендации.....	116
Список сокращений.....	118
Список литературы.....	119

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность проблемы**

В последние годы внимание ученых, в нашей стране, и за рубежом направлено на изучение проблемы артериальной гипертензии (АГ) как одного из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с высокой частотой развития сердечно-сосудистых осложнений, нередко имеющих фатальное значение. На текущий момент рост сердечно-сосудистой заболеваемости в Российской Федерации продолжается. В структуре общей смертности и инвалидизации населения более 50% приходится на долю болезней сердечно-сосудистой системы, что дает основания рассматривать сложившуюся ситуацию как угрожающую для национальной безопасности России [92].

Ряд эпидемиологических исследований, проведенных в последние годы, подтвердили прогностическую ценность определения жесткости артерий в разных когортах больных. Спектр артериальных нарушений при АГ шире и включает в себя неатероматозную перестройку артерий, сопровождающуюся нарушением демпфирующей функции артерий с изменением постнагрузки левого желудочка и коронарной перфузии. В настоящее время рассматривается концепция о дисфункции эндотелия, регулирующего равновесие таких процессов как поддержание тонуса и проницаемости сосудов, гемостаза и местного воспаления, в том числе и при АГ [173,174,178]. По-видимому, эндотелиальная дисфункция в совокупности с имеющимися факторами риска сердечно-сосудистой патологии, способствует ее развитию и прогрессированию. Кроме того, ряд исследователей полагают, что снижение функции эндотелия выступает в качестве предиктора неблагоприятного исхода кардиоваскулярной патологии [103,104].

Сердечно-сосудистые осложнения являются не только результатом взаимосвязанных процессов атеросклероза, артериосклероза и

эндотелиальной дисфункции, но и, как показали многочисленные исследования, структурно-функциональной перестройки отделов сердца, также способной ухудшить прогноз течения основного заболевания и повысить риск развития сердечно-сосудистых осложнений [147].

Мужчины и женщины имеют много общих факторов риска сердечно-сосудистых осложнений. Вместе с тем, у женщин имеется дополнительный фактор риска — угасание функции яичников и развитие дефицита женских половых гормонов, прежде всего эстрогенов, в перименопаузе [21]. Целым рядом исследований установлен факт увеличения частоты таких заболеваний, как ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия в этом периоде [55,71,93]. Несмотря на то, что в настоящее время достигнуты определенные успехи в изучении структурно-функциональной перестройки сердечно-сосудистой системы при ряде патологических состояний, исследования этих процессов у женщин, страдающих АГ в различные периоды ее жизни, малочисленны и носят крайне отрывочный и, нередко, противоречивый характер. Незученным остается вопрос о патогенетической связи между уровнем эстрадиола и характером структурно-функциональной перестройки сердечно-сосудистой системы у женщин с АГ в позднем репродуктивном периоде. Кроме того, данные о влиянии вегетативного обеспечения деятельности сердца на течение АГ у пациенток в позднем репродуктивном периоде, т.е. в возрасте 36-45 лет, имеющиеся в доступной нам литературе, весьма противоречивы. Вместе с тем, изучение этих вопросов имеет несомненный практический интерес, так как позволяет разработать рекомендации, направленные на повышение качества обследования женщин с АГ до вступления в менопаузу с целью предупреждения раннего развития сердечно-сосудистых осложнений.

**Цель исследования:**

Установить патогенетические связи между изменениями в содержании эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона, процессом структурной перестройки сердечно-сосудистой системы и вегетативного обеспечения регуляции сердечного ритма у женщин с АГ в позднем репродуктивном периоде.

**Задачи исследования:**

1. Оценить структурно-функциональное состояние сосудистого русла у пациенток с АГ в позднем репродуктивном периоде в зависимости от уровня эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) по данным дуплексного сканирования общих сонных артерий (ОСА).
2. Выявить особенности ЭхоКГ-характеристик морфофункционального состояния левых отделов сердца у пациенток с АГ в позднем репродуктивном периоде в зависимости от уровня эстрадиола и ФСГ.
3. Оценить функцию эндотелия периферических артерий по данным пробы с постокклюзионной гиперемией у пациенток с АГ в позднем репродуктивном периоде с учетом уровня эстрадиола и ФСГ методом ультразвуковой доплерографии.
4. Установить вклад взаимосвязи между снижением уровня эстрадиола, ремоделированием сосудистого русла с развитием эндотелиальной дисфункции, структурной перестройкой левых камер сердца и нарушениями вегетативного обеспечения регуляции сердечного ритма у пациенток с АГ в позднем репродуктивном периоде.

**Научная новизна исследования**

Впервые в крупном промышленном центре, каким является город Екатеринбург, на основе результатов комплексного обследования с использованием методов дуплексного сканирования общих сонных артерий и эхокардиографии проведен углубленный анализ сосудистого русла,

геометрии левых камер сердца, состояния систолической и диастолической функций левого желудочка сердца, и определены основные варианты его ремоделирования у женщин с АГ в позднем репродуктивном периоде с различным уровнем эстрадиола и ФСГ в сыворотке крови. Установлены основные различия в структурной перестройке сосудистой стенки, частоте формирования эндотелиальной дисфункции и морфофункциональном состоянии левых камер сердца у женщин с АГ в позднем репродуктивном периоде в зависимости от уровня эстрадиола и ФСГ в сыворотке крови. Установлена связь между уровнем эстрадиола и особенностями структурной перестройки сосудистого русла с развитием эндотелиальной дисфункции, левых камер сердца и нарушениями вегетативного обеспечения регуляции сердечного ритма у женщин с АГ в позднем репродуктивном периоде.

### **Практическая значимость работы**

Результаты исследования обосновывают необходимость комплексного обследования женщин с АГ в позднем репродуктивном периоде с использованием лабораторных методов диагностики, позволяющих объективно оценить уровень эстрадиола и ФСГ. В случае выявления их нарушений необходимо проведение дуплексного сканирования сонных артерий, ультразвукового доплеровского исследования периферических артерий и левых камер сердца в сочетании с кардиоритмографией. Это позволяет объективно оценить структурно-функциональное состояние сонных артерий, функцию эндотелия периферических артерий, структурно-функциональных показателей левых отделов сердца и состояние вегетативного гомеостаза с целью раннего выявления поражения органов-мишеней и предупреждения развития сердечно-сосудистых осложнений у этой категории лиц. Представленные доказательства структурной перестройки сосудистого русла с развитием артериосклероза, нередко протекающего с эндотелиальной дисфункцией, ремоделированием левых камер сердца и изменениями вегетативного гомеостаза у женщин с АГ со



снижением эстрадиола и повышением ФСГ, предполагают использование дифференцированного подхода к тактике ведения данной категории пациенток.

### **Внедрение результатов исследования**

Алгоритм комплексного обследования, динамического наблюдения пациенток с АГ в позднем репродуктивном периоде внедрены в работу врачей-кардиологов, терапевтов, семейных врачей и гинекологов МУ «Екатеринбургский консультативно-диагностический центр» и ООО «ГБ №41 — семейная медицина».

Результаты проведенного исследования используются в учебном процессе кафедры поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики Уральской государственной медицинской академии.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации были доложены на заседании проблемной комиссии по кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГОУ ВПО УГМА Росздрава (Екатеринбург, 2010), IV съезде кардиологов УрФО (Ханты-Мансийск, 2009). Материалы работы представлены на IV Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2009) и Съезде терапевтов Юга России (Ростов-на-Дону, 2009).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 1 — в журнале, входящим в перечень ВАК.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Женщины с АГ в позднем репродуктивном периоде с различным уровнем эстрадиола и ФСГ имеют признаки атеросклероза на доклинических стадиях, в большей степени выраженные у пациенток, страдающих АГ на фоне эстрогенного дефицита.
2. Основным вариантом структурной перестройки левых камер сердца у пациенток с АГ и эстрогенным дефицитом в позднем репродуктивном периоде является формирование гипертрофических типов ремоделирования со снижением функциональной активности миокарда, преимущественно с нарушением его насосной и диастолической функций.
3. Гипертрофические варианты ремоделирования левого желудочка у пациенток с АГ и нормальным уровнем эстрадиола и ФСГ встречаются существенно реже, чем у женщин с АГ и эстрогенным дефицитом, структурная перестройка левого желудочка (ЛЖ) у них носит адаптивный характер, а имеющаяся диастолическая дисфункция выражена в меньшей степени, чем у женщин с АГ на фоне гипоестрогении.
4. Дилатирующий ответ эндотелия, полученный по данным пробы с постокклюзионной реактивной гиперемией, у пациенток с АГ и эстрогенным дефицитом в позднем репродуктивном периоде достоверно снижен по сравнению с таковым у женщин с АГ и нормальными показателями эстрадиола и ФСГ.
5. Нормальное вегетативное обеспечение по данным активной ортостатической пробы (АОП) регистрируется достоверно чаще у пациенток с АГ, эстрогенным дефицитом и сохраненной функцией эндотелия, тогда как гиперсимпатикотония — у женщин с АГ, гипоестрогенией, эндотелиальной дисфункцией и концентрическим вариантом гипертрофии миокарда левого желудочка.

## ГЛАВА I

### СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ОСОБЕННОСТЯХ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В РЕПРОДУКТИВНОМ ПЕРИОДЕ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

#### 1.1. Влияние эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона на сердечно-сосудистую систему

Сердечно-сосудистая система у женщин имеет свои специфические особенности, связанные с их половой принадлежностью, которые важно учитывать [93, 99]. К настоящему времени накоплено достаточно информации об особенностях формирования и течения заболеваний сердечно-сосудистой системы у женщин. Показано, что женщины репродуктивного возраста достоверно реже и менее тяжело страдают основными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Эпидемиологические исследования выявляют различия в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у человека в зависимости от пола [185,211]. Наряду с общими факторами риска, такими как наследственный анамнез, питание, ожирение, курение, неблагоприятный липидный профиль, низкая физическая активность, диабет и артериальная гипертензия (АГ), у женщин имеется уникальный фактор, оказывающий значительное влияние на ССС — гормональный баланс [55]. Согласно исследованиям С.А. Шардина и соавт. [93], обнаружена сопряженность ряда гинекологических заболеваний с невоспалительной кардиоваскулярной патологией (АГ, ИБС, атерогенными дислипидемиями). Это обусловило выделение науки инфлогенитологии как самостоятельной области медицины и позволило сформулировать концепцию факторов риска ССЗ у женщин, определить ведущие факторы риска в различные периоды жизни женщины. По свидетельству О.Д. Шапошник [94], в позднем репродуктивном периоде

выявляются тесные связи АГ, ИБС с климактерическим синдромом, двусторонней овариоэктомией, миомой матки и вирильным синдромом, что обосновывает необходимость комплексного подхода к обследованию и лечению таких пациенток с учетом влияния не только соматического, но и генитального статуса.

Фертильный период жизни женщины подразделяется на: подростковый — с menarche до 18-20 лет; ранний репродуктивный (фертильный) — с 18 до 35 лет; поздний репродуктивный (фертильный) — с 36 до 45 лет; перименопаузальный — от появления первых симптомов климакса и до 1-2 лет после последней самостоятельной менструации.

Определяющая роль эстрогенов и их влияние на гонадокардиоваскулярную функциональную систему на сегодняшний день не вызывают сомнений, однако значение прогестерона и андрогенов также постоянно изучаются и дополняются [11, 24, 83, 95, 93, 184]. Эстрадиол (E<sub>2</sub>, Estradiol) — наиболее активный из женских половых гормонов (эстрогенов), стероидный гормон с максимальной эстрогенной активностью. Он циркулирует в крови большей частью связанный с глобулином, связывающим половые гормоны; у женщин вырабатывается преимущественно в яичниках, а также в сетчатой зоне коры надпочечников, в небольших количествах образуется в ходе периферического преобразования андрогенных гормонов. Контроль секреции осуществляется по принципу прямых и обратных связей фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ), лютеинизирующим гормоном (ЛГ) и пролактином. Во время беременности воздействие, контролирующее выработку эстрадиола, оказывает хорионический гонадотропин.

Эстрогенный профиль на протяжении всей жизни женщины определяет состояние сердца и сосудов, являясь осью гормонального континуума [63,71]. В настоящее время подтверждена теория, согласно которой кардиотропные эффекты половых гормонов обусловлены их прямым влиянием на миокард. Показано, что сердце человека и ряда

экспериментальных животных является органом-мишенью действия половых стероидов [93], причем исследования Stumpf и соавт. с помощью автордиографического метода выявили накопление  $17\beta$ -[3H]-эстрадиола в миокарде предсердий и желудочков в концентрации, подобной обнаруженной в миометрии. Во многих работах *in vitro* и *in vivo* на сердце и сосудах показано действие эстрогенов, в первую очередь эстрадиола, как антагонистов кальция, что имеет первостепенное значение в реализации эффектов женских половых гормонов, касающихся внерепродуктивной сферы [93]. При этом способность эстрадиола уменьшать трансмембранный ток ионов кальция внутрь гладкомышечных клеток сосудов, снижая концентрацию свободного кальция в их цитозоле, непосредственно зависит от баланса половых гормонов в крови и, соответственно, от возраста [224]. Эстрогены уменьшают периферическое сопротивление сосудов в ответ на многочисленные влияния, как прямые, так и опосредованные. Прямые эффекты эстрогенов на сосудистую систему могут быть разделены на негеномные и геномные: негеномные (или быстрые) эффекты включают контроль уровня АД посредством модуляции функции эндотелия и сосудистого тонуса; геномные (или долгосрочные) эффекты осуществляются через взаимодействие с эстрогенными рецепторами и способствуют улучшению эндотелиальной функции и ответной реакции артериальной стенки на различные повреждающие воздействия [14, 168,178,219].

Интересны результаты исследований, свидетельствующие о прямом вазодилатационном действии эстрогенов на артериальные сосуды, в том числе на коронарные и сонные артерии [93]. Показано, что эстрогены усиливают кровоток в сонных и коронарных артериях, снижая при этом общее периферическое сопротивление. В экспериментах на обезьянах было выявлено, что при дефиците эстрогенов в ответ на интракоронарное введение ацетилхолина возникал спазм коронарных артерий, тогда как при достаточном содержании этих гормонов, напротив, отмечалось расширение сосудов сердца. Согласно последним данным, именно эстрогенные

рецепторы играют существенную роль в развитии и поддержании нормального сосудистого тонуса и АД [164]. Сосудистые эффекты эстрогенов опосредуются через  $\alpha$ - и  $\beta$ -эстроген рецепторы, причем  $\alpha$ -эстроген рецепторы идентифицированы в эндотелии и гладкомышечных клетках артериальной стенки [206]. По геномному механизму эстрогены активируют экспрессию серии генов, вовлеченных в синтез известных вазоактивных молекул — NO и простагландинов, продукция которых стимулируется длительным приемом эстрогенов. Эстрадиол через специфические рецепторы, преимущественно через эстрогенные рецепторы  $\alpha$ , активирует экспрессию генов, отвечающих за синтез молекулы оксида азота, и значительно повышает уровень секреции NO клетками эндотелия сосудов, что служит еще одним фактором вазодилатирующего эффекта эстрадиола [171,225,226]. При этом показано, что уровень эндотелийзависимой вазодилатации сосудов различается в зависимости от фазы менструального цикла и достигает максимальных значений в период овуляции, что совпадает с пиком эстрадиола [166]. Усиление вазодилатации артерий кролика в ответ на введение АЦХ после удаления эндотелия и длительной ЭЗТ объясняется независимым от NO механизмом — блокадой входа  $Ca^{2+}$  в гладкомышечные клетки и прямым воздействием на мембраны или L-тип  $Ca^{2+}$ -каналов [38,167].

В последние годы накоплены данные о положительном влиянии эстрогенов на компоненты сосудистой стенки: торможение процессов фиброобразования сосудистой стенки (снижение синтеза коллагена и эластина в гладкомышечных клетках), уменьшение миграции и пролиферации гладкомышечных клеток и экспрессии адгезивных молекул, способствующих прикреплению моноцитов к клеткам эндотелия, и уровня хемокинов, участвующих в миграции моноцитов в субэндотелиальный слой, снижение факторов воспаления (фактор некроза опухолей- $\alpha$ ), рост продукции простаглицлина [14, 16, 46, 149, 200]. Эстрадиол также способен подавлять воспалительную реакцию, связанную с развитием атеросклероза, и оказывать

положительный эффект на циркулирующие молекулы адгезии, которые инициируют атеросклеротический процесс, в том числе снижая уровень атерогенных липопротеидов низкой плотности, хотя при этом повышая уровень триглицеридов [126]. В случае повреждения сосудистой стенки, эстрадиол помогает восстанавливать функциональное состояние эндотелия [93] и ингибирует пролиферативные процессы в стенке артерии, предотвращая ее утолщение. Эстрогены пока являются единственным агентом, продемонстрировавшим снижение отложения кальция в стенке коронарной артерии в ходе рандомизированного контролируемого исследования [161].

Вместе с тем, для эстрогенов описан ряд эффектов, которые направлены на задержку натрия и жидкости в организме (рост уровня ангиотензиногена в печени с повышением образования количества ангиотензина I и II и индукции синтеза альдостерона) и могут приводить не только к задержке жидкости и отекам, но и к появлению избыточной массы тела и ожирения (прежде всего по гиноидному типу) у женщин в репродуктивном периоде. При гиноидном ожирении у женщин преобладают гемодинамические механизмы в виде перегрузки объемом, что создает предпосылки к эксцентрической гипертрофии [95]. В физиологических условиях у здоровых женщин в детородном периоде указанным эффектам противодействует антиминералокортикоидная активность прогестерона [80].

Сообщения о влиянии эстрогенов на уровень АД достаточно разноречивы. Так, Ounis-Skali N. при исследовании колебаний АД в различные фазы менструального цикла установлено, что, несмотря на повышение активности ренин-альдостерон-ангиотезиновой системы в лютеиновой фазе цикла, уровень артериального давления в целом не зависит от фазы менструального цикла [175]. В то же время дефицит эстрогенов ответственен, по крайней мере частично, за более резкое увеличение систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) [45,182], существенно ухудшая качество

жизни у пациенток с АГ в перименопаузальном периоде [35]. Это убедительно подтверждается данными о том, что хирургическая менопауза, независимо от возраста, связана с ускоренным увеличением уровня АД и ростом сопротивления артериальной стенки [169]. В экспериментальных работах продемонстрировано влияние эстрадиола на уровень АД. Так, снижение концентрации эстрадиола в крови ведет к достоверному подъему АД за счет повышения активности ренина плазмы крови, сопровождается уменьшением уровня натрийуретического пептида [225]. О.А. Байковой (2004) получены данные о корреляции тяжести артериальной гипертензии у фертильных пациенток с повышением уровня лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов и снижением уровня прогестерона [5]. Кроме того, циклические менструальные кровотечения в репродуктивном периоде жизни женщины препятствуют задержке жидкости и также играют определенную роль в поддержании АД [81]. В гемодинамическом плане это ведет к уменьшению объема циркулирующей крови, гематокрита и способствует снижению общего периферического сосудистого сопротивления [4,186].

Установлено, что эстрогены оказывают отчетливое влияние и на вегетативный гомеостаз. Эстрадиол влияет на симпатическую нервную систему, вмешиваясь в синтез катехоламинов, уменьшая их уровень в крови и урежая ЧСС. Подобным эффектом обладает и прогестерон [20]. Так, в период менопаузы с уменьшением продукции эстрогенов повышается образование катехоламинов и наблюдается четкий сдвиг активности вегетативной нервной системы в сторону усиления симпатического тонуса [49, 190]. Эти изменения не только четко коррелируют с увеличением возраста, но и с развитием эстрогендефицитного состояния у женщин, поскольку развиваются в течение нескольких дней после овариэктомии вне зависимости от их возраста и полностью проходят при назначении эстрогенов. Данные экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что увеличение симпатического тонуса



способствует не только функциональным, но и структурным изменениям, облегчающим развитие АГ [127].

## **1.2. Сосуды как орган-мишень артериальной гипертензии**

### **1.2.1. Функция эндотелия и ее нарушение при артериальной гипертензии**

Эндотелий сосудов представляет собой непрерывный монослой эндотелиальных клеток, суммарная площадь которого составляет более 700 квадратных метров. До 70-х годов XX века было принято считать, что основная функция эндотелиального слоя заключается в обеспечении свободного внутрисосудистого кровотока и создании полупроницаемого барьера между интра- и экстравазальными пространствами. Но, как показали последующие исследования, эндотелий сосудов выполняет еще ряд важнейших функций. В частности, барьерная функция эндотелия, как активного органа, определяет его главную роль в организме человека: поддержание гомеостаза путем регуляции паритетного состояния противоположных друг другу процессов:

- а) тонуса сосудов (вазодилатация/вазоконстрикция);
- б) анатомического строения сосудов (синтез/ингибирование факторов пролиферации);
- в) гемостаза (синтез и ингибирование факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов);
- г) местного воспаления (выработка про- и противовоспалительных факторов).

Сегодня в многочисленных работах подчеркивается, что помимо барьерной функции эндотелий сосудов участвует в освобождении вазоактивных агентов, таких как оксид азота (NO), эндотелин, ангиотензин I, простаглицлин и тромбоксан [156]. Определенное значение придается клеткам

эндотелия в регуляции роста гладкомышечной ткани за счет секреции гепариноподобных ингибиторов роста и эндотелиального фактора роста [67, 138]. Наряду с этим, эндотелий препятствует свертыванию крови и участвует в фибринолизе путем высвобождения естественных дезагрегантов (простациклин и оксид азота), образованию тканевого активатора пламиногена, экспрессии на поверхности клеток эндотелия тромбомодулина — белка, способного связывать тромбин, и гепариноподобных гликозаминогликанов. Кроме того, на поверхности эндотелиальных клеток происходит экспрессия ангиотензинпревращающего фермента, отвечающего за конверсию ангиотензина I в ангиотензин II.

Причины возникновения эндотелиальной дисфункции, а также ее механизмы в настоящее время являются предметом активного обсуждения. Имеющиеся в литературных источниках данные крайне противоречивы. Ряд исследователей считает, что дисбаланс между вазодилатирующими, ангиопротективными и антипролиферативными факторами, с одной стороны, и вазоконстриктивными, протромботическими и пролиферативными факторами, с другой, является пусковым механизмом для возникновения эндотелиальной дисфункции [115, 131, 142, 215, 218].

Оксид азота (NO) является основным вазодилататором, препятствующим тоническому сокращению сосудов нейронального, эндокринного или локального происхождения. Стимуляция активности оксида азота обусловлена механочувствительностью эндотелия. Образование NO увеличивается также под действием биологически активных веществ (ацетилхолина, кининов, серотонина, катехоламинов и др.) и ряда гормонов, в частности, эстрадиола [63, 64]. В норме оксид азота в небольшой концентрации постоянно высвобождается для поддержания кровеносных сосудов в состоянии дилатации, что определяет преобладание релаксирующих факторов. На стимулы клетки эндотелия отвечают усилением продукции эндотелиальных факторов релаксации, а именно — простациклина и эндотелийзависимого фактора гиперполяризации, что

вызывает расслабление гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Также в литературе представлены данные реализации антиагрегирующих, противосвертывающих и вазодилаторных эффектов оксида азота посредством активирования каналов  $Ca^{2+}$ , плотность которых на мембранах очень велика. Тем самым уменьшается содержание кальция в тромбоцитах и гладких мышцах, а также рост и миграция гладких мышц сосудов, тормозится выработка адгезивных молекул, что препятствует развитию спазма в сосудах [26].

При различной патологии сосудистой стенки баланс между вазоконстрикцией и вазодилатацией смещается в сторону констрикции, поскольку способность эндотелиальных клеток освобождать релаксирующие факторы снижается, а образование сосудосуживающих субстанций сохраняется или увеличивается, что определяет развитие дисфункции эндотелия. Дисфункция эндотелия приводит к сосудистому ремоделированию, изменению структуры сосуда за счет дефицита NO, стимуляции экспрессии эндотелиальных факторов роста, локальных вазоактивных веществ, протеинов и протеиназ матрикса. Исследователи подчеркивают значимость раннего выявления дисфункции эндотелия для своевременной ее коррекции [65].

Значительное внимание ученые уделяют влиянию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в развитии эндотелиальной дисфункции. Сосудистый эндотелий является основной мишенью для действия РААС, поэтому гиперактивация данной системы является непременным атрибутом эндотелиальной дисфункции. Вазоконстрикторные эффекты РААС реализуются через синтез ангиотензина АII при участии ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [128,141]. Другой механизм связан со свойством АПФ, расположенного на поверхности эндотелиальных клеток, ускорять деградацию брадикинина. Отсутствие адекватной стимуляции брадикининовых  $\beta_2$ -рецепторов клеток эндотелия приводит к

снижению синтеза NO и повышению тонуса гладкомышечных клеток сосудов [128].

Кроме формирования дисфункции эндотелия при участии NO и PAAS в научной литературе представлены данные об альтернативном пути развития эндотелиальной дисфункции посредством эндотелина. Еще в начале 90-х годов прошлого века появился ряд работ, экспериментально доказывающих повышение уровня эндотелина в плазме и тканях на моделях сердечной недостаточности [162,172], а также при таких состояниях, как атеросклероз, острый инфаркт миокарда, эссенциальная артериальная гипертензия, легочная гипертензия [13,158].

В последние годы при рассмотрении патогенеза артериальной гипертензии большое значение придается эндотелиальной дисфункции [60,153,159,173,174,179]. По мнению ученых, оксид азота участвует в регуляции артериального давления, а хроническое ингибирование NO-синтазы приводит ко всем системным последствиям артериальной гипертензии, включая атеросклероз и сосудистые органические поражения [114,116,216]. Доказано, что при АГ снижается эндотелийзависимая вазодилатация сосудов, что связано с нарушением синтеза и освобождения оксида азота. При интраартериальном введении ацетилхолина степень вазодилатации у пациентов с АГ меньше чем в контрольной группе, имеющей нормальное артериальное давление [6,180,181].

В то же время в ряде научных работ представлены данные о том, что в процесс регуляции сосудистого тонуса и артериального давления помимо оксида азота вовлечены и другие системы эндотелия. Прежде всего — это эндотелины и ренин-ангиотензиновая система [133].

Рядом исследователей были получены данные о том, что у лиц с эссенциальной гипертензией наблюдалось повышение таких показателей эндотелиальной дисфункции, как С-реактивного белка и фибриногена, а также наличие микроальбуминурии [88,148].

Приведенные данные демонстрируют многогранность и неоднозначность механизмов патогенеза АГ, в которых помимо других факторов значимую роль играет эндотелиальная дисфункция.

В современной литературе, посвященной артериальной гипертензии, значительное место отводится обсуждению вопросов первичности или вторичности поражения эндотелия при данном заболевании. Существуют различные точки зрения на вопрос первичности эндотелиальной дисфункции при АГ [157,214]. В исследованиях ряда авторов показано, что эндотелиальная дисфункция встречается преимущественно у лиц, имеющих факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертензия, атеросклероз, сердечная недостаточность. Это наглядно демонстрирует, что в определенных случаях эндотелиальная дисфункция, а значит и ремоделирование сосудистой стенки предшествуют развитию заболеваний [107,122, 209, 211].

Подтверждением мнения о первичности эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии служит то, что нарушение эндотелийзависимой вазодилатации обнаруживается у потомков пациентов с эссенциальной гипертензией с нормальными цифрами артериального давления [136]. Кроме того, отсутствует четкая корреляция степени нарушения функции эндотелия с величиной АД, а также отсутствие нормализации эндотелиальной функции при снижении АД [104,204,205]. В пользу вышеизложенной точки зрения говорит то, что у больных при таком состоянии, как «гипертония белого халата», выявляются дисфункция эндотелия, снижение поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии [105], повышение уровня гомоцистеина в плазме [145] в сравнении со здоровыми лицами. При этом отмечено увеличение содержания фактора роста эндотелиоцитов, эндотелина-1, E-секретина и снижение уровня оксида азота. Данные изменения были выражены в меньшей степени, чем у пациентов с гипертонической болезнью [144]. В то же время, по мнению ряда исследователей, дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии

представляет преждевременное старение кровеносных сосудов и их ремоделирование, связанное с хроническим воздействием повышенных цифр АД, и является в большей мере следствием заболевания, нежели его причиной [185,197, 216, 217].

### **1.2.2. Структурно-функциональное состояние сосудистого русла при артериальной гипертензии**

Важную роль в патогенезе многих заболеваний сердечно-сосудистой системы играет повышение жесткости и снижение эластичности крупных артерий. Исторически крупные артерии считались пассивными участниками транспорта и перераспределения крови. Недавние исследования показали, что крупные артерии являются самостоятельным функционирующим органом, обеспечивающим не только перераспределение крови, но и обладающим эндокринными и паракринными функциями, а также смягчающим пульсовую волну [30]. Последний аспект обеспечивает поглощение энергии во время систолического компонента пульсового потока и уменьшение работы сердечной мышцы.

Основными функциями артериального русла являются проводящая и демпфирующая [30].

Проводящая функция обеспечивает доставку адекватного количества крови к периферическим тканям в соответствии с их потребностями. Эта функция определяется шириной просвета сосуда.

Демпфирующая функция обеспечивается эластическими свойствами артерий и направлена на гашение колебаний давления крови, создаваемого сердцем. Демпфирование обеспечивает передачу относительно стабильного давления крови периферическим тканям. Кроме того, часть энергии, производимой сердцем во время систолы, аккумулируется в стенках сосудов и расходуется во время диастолы. Нарушение демпфирующей функции связано с увеличением жесткости артериальной стенки, приводящим к

повышению систолического и пульсового давления, снижению диастолического давления, ускорению отраженной волны. В результате увеличивается постнагрузка на левый желудочек, развивается гипертрофия миокарда, ухудшается коронарная перфузия, нарушается диастолическая функция левого желудочка. В контексте изложенного важно отметить, что атеросклероз в развернутой стадии является окклюзионным заболеванием и нарушает проводящую функцию артерий, а артериосклероз, вызывая ремоделирование сосудов и нарушая их эластические свойства, негативно влияет на демпферные свойства. Эти процессы считаются, по сути, лишь разными формами структурного ответа на метаболические и гемодинамические повреждения [30]. Общим же пусковым фактором развития этих патологических процессов, по мнению ряда авторов, является нарушение функции эндотелия, приводящее к сдвигу баланса медиаторов вазодилатации и констрикции сосуда и повышению сосудистого тонуса [220]. Но длительное существование эндотелиального дисбаланса вызывает гипертрофию и гиперплазию гладкомышечных клеток сосудистой стенки (ГМК), активацию синтеза соединительнотканного матрикса, утолщение меди артерий. Это имеет следствием нарушение эластических свойств сосуда.

Увеличение массы ГМК провоцирует накопление внеклеточного коллагена, в связи с чем в медиальном слое гладкомышечные клетки начинают замещаться коллагеном, интима — утолщаться, а медиальный слой — атрофироваться. Функциональные последствия таких изменений в средних и крупных артериях заключаются в снижении эластичности стенок артерий, увеличении скорости пульсовой волны, систолического и пульсового давления (снижение податливости). В мелких артериях, в том числе и коронарных, ремоделирование приводит к уменьшению просвета сосуда за счёт гипертрофии интимы и увеличению периферического сопротивления [30].

Утолщение сосудистой стенки, лейкоцитарное пропитывание, механическое повреждение избыточным давлением крови запускают процесс апоптоза эндотелиальных клеток и предрасполагают сосуды к развитию и прогрессированию атеросклероза. Таким образом, жесткость сосудов является интегральным показателем, определяемым не только структурными элементами сосудистой стенки и давлением крови, но также и регуляторными механизмами, среди которых ключевую роль играют эндотелиальная дисфункция и активность симпатической нервной системы [76].

Увеличение жесткости сосудистой стенки считают маркером ремоделирования артерий. [154]. Большая часть работ посвящена исследованию жесткости артерий при артериальной гипертензии, где отмечена высокая корреляция между скоростью распространения пульсовой волны и развитием коронарных событий у пациентов с АГ [149,111]. При атеросклерозе скорость распространения пульсовой волны, как показатель жесткости артерий, закономерно увеличивается и является более строгим предиктором развития инфаркта миокарда и инсульта, чем курение, гипертрофия левого желудочка, АГ [112, 150]. У пациентов, страдающих артериальной гипертензией, в группах высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска наблюдаются наиболее выраженные изменения эластических свойств общих сонных артерий (ОСА) по сравнению с группами низкого и умеренного риска [64,69].

Для анализа структуры и функции крупных артерий используется целый ряд методов, но в настоящее время применяется недорогой и доступный неинвазивный метод измерения толщины интима-медиа (ТИМ) общей сонной и бедренной (БА) артерий с помощью ультразвука высокого разрешения. [155]. Популяционные исследования, проведенные на мужчинах и женщинах разных возрастных групп и с различными сочетаниями факторов риска атеросклероза, показали сильную корреляцию между ТИМ ОСА, измеренной в  $\beta$ -режиме, и классическими факторами риска [139]. В



настоящее время ТИМ  $OSA > 0,9$  мм включена в критерии стратификации риска у лиц старше 18 лет [31].

В последние годы было доказано, что величина ТИМ артерий является маркером сосудистого повреждения и повышенного сердечно-сосудистого риска. [194,208]. При анализе результатов 8 исследований, включавших 37197 пациентов, MW Lorenz с коллегами (2007) доказали, что различие в ТИМ в 0,1 мм ассоциируется с увеличением риска развития инфаркта миокарда с 10 до 15%, риска развития инсульта — с 13 до 18%. Во многих исследованиях выявлена независимость предсказательной ценности средней максимальной ТИМ в отношении развития ССЗ [30]. В молодом возрасте у пациентов с АГ, не имеющих клинических признаков атеросклероза, уже на начальной стадии заболевания определяется увеличение скорости кровотока на уровне сосудов мелкого калибра, особенно у лиц, имеющих повышенную вариабельность АД [15,73, 89].

К настоящему времени накоплено достаточно информации об особенностях формирования и течения заболеваний ССС у женщин. Показано, что женщины репродуктивного возраста достоверно реже и менее тяжело страдают основными заболеваниями ССС [93]. При этом стоит отметить, что начальные изменения соединительной ткани сосудистой стенки на фоне активации процессов свободнорадикального окисления регистрируются у женщин уже на ранних стадиях развития АГ [68]. Кардиопротективный эффект женских половых гормонов распространяется на основные компоненты формирования атеросклеротического поражения, факторы, определяющие основные звенья метаболического синдрома. Так, эстрогены обладают антипролиферативным эффектом на клетки гладкой мускулатуры, снижают синтез коллагена, тогда как прогестерон отвечает за регуляцию тонуса артериол, снижает резорбцию натрия в почечных канальцах (антиминералокортикоидный эффект) [54,140].

Результаты экспериментальных исследований показали, что кастрация сопровождалась снижением базальной продукции NO, причем более

существенно у гипертензивных самок по сравнению с нормотензивными женскими особями. В отличие от самок, у нормотензивных и гипертензивных самцов гонадоэктомия не влияла на базальную секрецию NO. Таким образом, результаты исследования обнаружили существенное влияние эстрогенов, но не андрогенов на секрецию NO при различных функциональных состояниях организма, что выявляет один из возможных механизмов повышенной активности NO-ергической системы в женском организме в сравнении с мужским [78].

Наряду с общими факторами риска, такими как наследственный анамнез, питание, ожирение, курение, неблагоприятный липидный профиль, низкая физическая активность, диабет и артериальная гипертензия (АГ), у женщин имеется уникальный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний — развитие дефицита эстрогенов в постменопаузе [14, 93, 120]. Значительное количество исследований на женской популяции посвящено артериальной гипертензии у женщин в климактерическом периоде [36,43,44]. Дефицит эстрогенов в постменопаузе влияет на баланс между различными вазоактивными веществами, пролиферацию и функционирование клеток гладкомышечных сосудов, приводит к электролитным нарушениям [188]. При сравнении показателей жесткости артерий у мужчин и женщин эссенциальной гипертензией было продемонстрировано снижение эластических свойств артерий уже в пременопаузе. Жесткость сосудов у пациенток в постменопаузе существенно возрастала и приближалась к показателям таковой у мужчин [55,187].

В исследовании Н.В. Ларевой [49] было показано, что эндотелиальная дисфункция у пациенток в постменопаузе в большей степени зависит от типа менопаузы и в меньшей степени связана с уровнем АД. Кроме того, заслуживают внимания данные о связи функции эндотелия у пациенток в постменопаузе с типом геометрии ЛЖ. Наименее благоприятные результаты были получены в группе больных с концентрической гипертрофией ЛЖ: у этих пациенток эндотелиальная дисфункция была более выраженной,

значимо отличаясь не только от показателей контрольной группы, но и от пациенток с другими типами ремоделирования.

Изменения упруго-эластических свойств артериальной стенки при АГ у женщин возникают в артериях как мышечно-эластического, так и мышечного типов. В большей степени и раньше жесткость сосудистой стенки возникает в артериях мышечно-эластического типа. У женщин в климактерическом периоде эти изменения выявляются при более низких уровнях АД [40,77]. Так, в исследованиях снижение содержания эстрогенов на одно стандартное отклонение коррелировало с повышением диаметра сонных артерий на 0,07 мм, взаимосвязи этого показателя с содержанием других эндогенных половых гормонов не было выявлено. Менопаузальный переход и снижение уровня эстрогенов коррелирует с состоянием периферических сосудов, при этом поздняя перименопауза является критическим периодом, в течение которого происходит дилатация сосуда, которая нарушает его способность отвечать на экзогенные стимулы и повышает подверженность различным неблагоприятным воздействиям. Эти изменения служат одним из объяснений повышения сердечно-сосудистого риска в постменопаузе [11,160,170,223].

Представляет значительный интерес работа R.P. Wildman и соавт. [223], которые изучали диаметр сонной артерии у женщин в возрасте от 45 до 58 лет без клинических проявлений атеросклероза, принявших участие в Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). В зависимости от характеристик менструального цикла в предшествующем году все женщины были разделены на следующие категории: находящиеся в пре-, ранней и поздней перименопаузе и в постменопаузе. Авторы обнаружили у женщин в поздней перименопаузе и в постменопаузе достоверное повышение диаметра сонной артерии, что свидетельствовало об ее дилатации, по сравнению с женщинами в пре- и ранней постменопаузе. В отличие от многочисленных предыдущих исследований не было выявлено отрицательной корреляции между стадией климактерия, уровнем эстрогенов и толщиной интима-медиа. Интересно, что была обнаружена взаимосвязь между повышением диаметра

сонной артерии и снижением уровня эстрогенов даже в узких пределах низких значений этого гормона в постменопаузе. Атеросклеротическая бляшка начинает формироваться в эндотелии и поражает также подлежащую гладкомышечную ткань стенки сосуда, поэтому на ранних этапах атерогенеза компенсаторное его расширение позволяет сохранить просвет сосуда. Кроме того, на начальных этапах развития атеросклероза компенсаторная вазодилатация может маскировать изменения толщины интима-медиа сосудов, т.е. сначала происходят функциональные, а лишь затем структурные изменения. Таким образом, колебания уровня эстрогенов даже в пределах низких значений эстрогенов, характерных для поздней перименопаузы, могут иметь значение на ранних субклинических этапах атерогенеза [79,110,135,189,193, 210, 227].

В то же время в доступной нам литературе представлены лишь единичные упоминания об оценке функции эндотелия, а также процессах ремоделирования сосудистой стенки у пациенток репродуктивного периода.

### **1.3. Ремоделирование левых отделов сердца при артериальной гипертензии**

В последние годы внимание специалистов, исследующих эссенциальную гипертензию, обращено на ремоделирование сердечно-сосудистой системы при данном заболевании. Ремоделирование сердца представляет собой процесс комплексного нарушения его структуры и функции в ответ на повреждающую перегрузку объемом или давлением его левых отделов, утрату части жизнеспособности миокарда и включает увеличение массы миокарда, дилатацию полостей и изменение геометрической характеристики предсердий и желудочков [47,109,143]. Природа ремоделирования сердца при эссенциальной гипертензии неоднородна: с одной стороны — это реакция на повреждающую перегрузку,

с другой — процесс, связанный с первичным и нейрогуморально-опосредованным нарушением клеточного ионотранспорта [72].

Изменение геометрии левых камер сердца представляет собой ранний патогенетический процесс, присущий всем пациентам с дисфункцией левого желудочка, который дает начало развитию сердечной недостаточности и утяжеляет ее течение [19]. Оно может самостоятельно усугубить диастолическую и систолическую дисфункцию желудочков [119,123,134,229].

В современной литературе активно обсуждается вопрос о том, какой характер носит процесс ремоделирования левых отделов сердца — адаптивный или дезадаптивный [10,58,98,229]. Значительная доля исследователей указывает на компенсаторный характер ремоделирования левого желудочка в самом начале повреждающего воздействия на миокард [59,123,152,202]. При таком заболевании как АГ, увеличение массы миокарда с утолщением стенок желудочка является необходимым компенсаторным ответом на перегрузку давлением, который за счет гипертрофии миокарда и расширения камер сердца направлен на поддержание контрактильной функции левого желудочка [118]. В то же время, будучи изначально компенсаторным, дальнейшее прогрессирование гипертрофии и дилатации левого желудочка ведет к последующему «срыву» компенсации и сопровождается ухудшением систолической и диастолических функций желудочков [2,59,196]. При этом увеличивается потребность миокарда в кислороде, изменяется субэндокардиальный кровоток, что сопряжено с увеличением риска развития опасных для жизни желудочковых аритмий [53,57,111,152,203].

По мере расширения возможностей эхокардиографического метода было показано, что анатомические изменения левого желудочка при АГ не всегда сопровождаются нарастанием массы миокарда. Выяснилось, что во многих случаях происходит изменение геометрии левого желудочка при нормальной массе миокарда [25,92]. Поэтому в настоящее время ГЛЖ

рассматривается как частный случай ремоделирования структуры сердца, возникающего у больных АГ [136, 212].

Существует несколько подходов к систематизации типов ремоделирования ЛЖ при артериальной гипертензии, наиболее распространенной из которых является классификация, предложенная в 1992 г. Ganau и соавт. [134]. Они выделили четыре геометрические модели левого желудочка на базе таких показателей, как масса миокарда, относительная толщина стенки и индекс относительной толщины стенки левого желудочка, который определяется отношением толщины стенки левого желудочка к поперечному диаметру его полости в конце диастолы. Такими моделями являются концентрическая гипертрофия (увеличение массы миокарда и относительной толщины стенки левого желудочка); эксцентрическая гипертрофия (увеличение массы при нормальной относительной толщине); концентрическое ремоделирование (нормальная масса и увеличенная относительная толщина стенки); нормальная геометрия ЛЖ.

От варианта структурно-геометрической модели ЛЖ у пациентов с АГ зависят особенности системы кровообращения. Пациенты с концентрической гипертрофией отличаются практически нормальным конечным систолическим миокардиальным стрессом, нормальными размерами и формой ЛЖ, повышенным общим периферическим сосудистым сопротивлением и небольшим увеличением сердечного индекса. Пациенты с эксцентрической гипертрофией ЛЖ характеризуются высоким сердечным индексом, нормальным ПСС, увеличением полости левого желудочка, конечного систолического миокардиального стресса, указывающими на неадекватность гипертрофии ЛЖ. Для пациентов с концентрическим ремоделированием характерен нормальный уровень систолического миокардиального стресса и повышение общего периферического сосудистого сопротивления, а также снижение ударного и сердечного индексов [119]. Абсолютное большинство пациентов с АГ имеют нормальную геометрию

ЛЖ и характеризуются небольшим увеличением общего периферического сосудистого сопротивления, а также систолического и диастолического АД.

Вместе с тем остается открытым вопрос о механизмах формирования различных типов ремоделирования при АГ. По мнению ряда исследователей, основную роль в этой проблеме играет тип гемодинамической перегрузки [143,147]. Так, при перегрузке давлением вследствие чрезмерной вазоконстрикции формируется утолщение миокарда без увеличения размера полости ЛЖ. В отличие от этого, при перегрузке объемом на фоне увеличения преднагрузки развивается дилатация ЛЖ с сохранением толщины его стенки. Не вызывает сомнения, что при изменении геометрии у пациентов с АГ в первую очередь следует ожидать увеличение иКДР за счет увеличения ОТМ и дилатации полости. Выраженность этих изменений будет характеризоваться увеличением ММЛЖ, которая учитывает как размер полости ЛЖ (КДР), так и толщину миокарда (ТЗСЛЖ и ТМЖП). Исходя из этого, В.П. Иванов с соавторами [32] в критерии типов ремоделирования ЛЖ предложили включить иКДР, что дало возможность авторам выделить эксцентрическое (дилатационное) ремоделирование (иКДР более 3,1 см/м<sup>2</sup> у мужчин и 3,2 см/м<sup>2</sup> у женщин, ОТС менее 0,45); концентрическое ремоделирование (иКДР, соответственно, менее 3,1 и 3,2 см/м<sup>2</sup>, ОТС — более 0,45) и смешанное ремоделирование — концентрически-эксцентрическое (иКДР более 3,1 и 3,2 см/м<sup>2</sup>, ОТС — более 0,45). Геометрию расценивали как нормальную при иКДР менее 3,1 и 3,2 см/м<sup>2</sup>, ОТС — менее 0,45 [32]. За счет активации механизма Франка-Старлинга происходит увеличение ударного объема в направлении от групп больных с ремоделированием левого желудочка на фоне нормальной массы миокарда к вариантам концентрической и эксцентрической гипертрофии [25].

В исследованиях П.Х. Джанашия и соавторов [29] показано, что процесс ремоделирования затрагивает не только ЛЖ, но и камеру ЛП. Конечный диастолический размер ЛП (КДРЛП) у лиц с нормальной моделью левого желудочка, эксцентрической гипертрофией ЛЖ и концентрической

гипертрофией ЛЖ больше чем у пациентов с концентрическим ремоделированием ЛЖ.

Важной темой для обсуждения в настоящее время является также вопрос взаимосвязи между массой миокарда ЛЖ и диастолической функцией левого желудочка. Ряд исследователей полагает, что гипертрофия миокарда левого желудочка при АГ, приводя к увеличению ригидности его стенок, является одной из наиболее частых причин диастолической дисфункции левого желудочка [2,8,125]. Но противоречит данной точке зрения то, что зачастую у больных АГ признаки нарушения расслабления миокарда выявляются раньше, чем увеличение мышечной массы миокарда [7,8,56]. Это, по мнению ряда авторов, связано с развитием фиброза миокарда [221].

Сведения о характере функциональных нарушений миокарда у пациентов с АГ в зависимости от типа ГЛЖ свидетельствуют о наиболее неблагоприятных нарушениях внутрисердечной гемодинамики по типу систолодиастолической дисфункции у пациентов с эксцентрическим типом гипертрофии левого желудочка [22,86,124]. Увеличение объема остаточной крови ведет к срыву компенсации и дальнейшему расширению полости левого желудочка, когда возможности миокарда преодолевать возрастающие нагрузки исчерпываются. У большинства больных это приводит к переходу тоногенной дилатации в прогрессирующую миогенную, изменению геометрической формы левого желудочка, резкому увеличению напряжения его стенок, и, как следствие, к снижению насосной функции сердца с развитием хронической сердечной недостаточности [9,10].

Вызывает интерес у исследователей и вопрос взаимосвязи между развитием структурно-функциональной перестройки отделов сердца и прогнозом у пациентов с АГ. Проспективное исследование М. Корен и соавт. [147] позволило выявить прямую зависимость частоты сердечно-сосудистых осложнений и смертности от геометрической модели ЛЖ. Так, наихудший прогноз по сердечно-сосудистым осложнениям (31%) и смертности (21%) был отмечен в группе пациентов с концентрической гипертрофией ЛЖ.



Наиболее благоприятный прогноз (отсутствие летальных исходов и 11% сердечно-сосудистых осложнений) был характерным для группы пациентов с нормальной геометрией ЛЖ. Пациенты с эксцентрической гипертрофией и концентрическим ремоделированием занимали промежуточное положение [147].

В настоящее время остается спорным вопрос об изменениях показателей ремоделирования сердца в зависимости от пола и возраста. Показано, что развитие гипертрофии миокарда ЛЖ при АГ имеет половые особенности: у женщин ИММЛЖ связан с влиянием метаболических факторов, у мужчин — с наличием субклинического воспаления и эндотелиальной дисфункции, что определяет необходимость учета половых различий гипертрофии миокарда ЛЖ в профилактических и лечебных программах для больных АГ [62].

Между тем, в доступной литературе встречаются разноречивые данные в отношении типов структурной перестройки левых отделов сердца в зависимости от пола. Так, наблюдения Е.С. Мазур [52] показывают, что у мужчин с артериальной гипертензией часто выявляются концентрический тип ремоделирования ЛЖ, нарушение его диастолической функции, низкий сердечный выброс и высокое периферическое сопротивление сосудов. В то время как у женщин с артериальной гипертензией чаще всего отмечаются признаки «объемзависимой» артериальной гипертензии, а именно: эксцентрическое ремоделирование ЛЖ, высокий сердечный выброс и низкое периферическое сосудистое сопротивление [1,52]. Эти данные подтверждаются исследованиями Н.Ю. Хозяиновой [89], в которых было показано преобладание эксцентрического варианта ремоделирования у женщин старше 50 лет, причем показатели имели тенденцию к ухудшению с возрастом [89].

В противоположность этим данным ряд исследователей обнаружили более высокую распространенность концентрической гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у женщин [1,2,9,62,93]. Эти данные согласуются с

результатами исследования HOT (Hypertension Optimal Treatment), включавшего лиц с АГ в возрасте 50-80 лет. Анализ эхокардиографических данных 340 больных показал, что у женщин чаще встречается концентрический тип ГЛЖ — 53% по сравнению с 40% у мужчин. Также была установлена большая распространенность ГЛЖ у женщин в постменопаузе по сравнению с мужчинами, сопоставимыми по возрасту. Другие исследователи подтверждают эту точку зрения и демонстрируют большую частоту гипертрофических типов ремоделирования у женщин в перименопаузе с преобладанием концентрической гипертрофии ЛЖ в каждом третьем случае у женщин с АГ в менопаузе [96].

Заслуживают внимания данные, полученные Н.В. Ларевой [49, 50] при анализе частоты встречаемости той или иной геометрической модели архитектоники левого желудочка у пациенток с различными типами менопаузы. Автором установлено, что лишь 20% включенных в исследование женщин как с нормальным, так и повышенным АД не имели нарушений архитектоники ЛЖ; практически у половины пациенток была сформирована концентрическая гипертрофия ЛЖ, у 28% больных — концентрическое ремоделирование ЛЖ, реже всего отмечалась (в 9% случаев) эксцентрическая гипертрофия ЛЖ. Также было показано, что нарушения диастолической функции встречаются у подавляющего большинства пациенток с концентрической гипертрофией ЛЖ, практически у половины больных с концентрическим ремоделированием ЛЖ, достоверно отличаясь от пациенток с эксцентрической гипертрофией и нормальной геометрией ЛЖ. Обращает на себя внимание тот факт, что отсутствие нарушений геометрии ЛЖ в менопаузе — довольно редкое явление даже в группе больных без артериальной гипертензии.

Таким образом, несмотря на многочисленные исследования, связанные с изучением процесса структурной перестройки сердечно-сосудистой системы при артериальной гипертензии, сведения, касающиеся ремоделирования сосудистого русла и камер сердца у женщин с АГ,

особенно в репродуктивном периоде, носят фрагментарный и нередко противоречивый характер, что предопределяет необходимость дальнейшего изучения данной проблемы.

#### **1.4. Вегетативное обеспечение сердечной деятельности у пациенток с артериальной гипертензией**

Исследование состояния вегетативной нервной системы (ВНС) относится к одной из актуальных проблем современной медицины. Это обусловлено рядом причин, но, прежде всего, большим диапазоном вегетативных нарушений и участием отделов ВНС в развитии разнообразных патологических процессов [66]. Дисбаланс вегетативной нервной системы является важным механизмом формирования артериальной гипертензии и ее осложнений. По данным Фрамингемского исследования снижение в вариабельности сердечного ритма (ВСР) повышает риск развития АГ [176] и смерти больных, перенесших инфаркт миокарда, являясь, таким образом, прогностически неблагоприятным фактором [103,198,228]. Изменение вариабельности сердечного ритма и показателей центрального кровотока считаются важным звеном в адаптации организма к условиям внешней и внутренней среды, что открывает возможности использования характеристик вариабельности сердечного ритма и показателей гемодинамики для оценки функционального состояния организма в целом [18]. К объективным методам оценки вегетативного статуса относится изучение вариабельности сердечного ритма [70].

Имеются данные о наличии функциональной взаимосвязи между нарушениями вегетативной регуляции синусового ритма и дестабилизацией АД [87,213]. В некоторых исследованиях показано, что дебют АГ сопровождается снижением ВСР и выраженной активацией симпатoadреналовой системы [132, 207]. В отдельных исследованиях показана эффективность дифференцированной фармакотерапии, что

позволяет рассматривать определение вегетативного статуса с помощью ВСР в качестве возможного пути оптимизации лечения больных ГБ [3]. Высказывается мнение, что помимо гемодинамических факторов, развитие структурной перестройки левых камер сердца связано с прямым действием нервных и гуморальных факторов, среди которых наиболее часто рассматриваются повышенная симпатическая активность [82,100,108,137], повышенная активность норадреналина, ренина плазмы крови, ангиотензина II и других кардио- и вазоактивных веществ [101].

Используя результаты собственных исследований, В.А. Миронов [61] акцентирует внимание на том, что для первой стадии АГ характерно снижение ингибирующего парасимпатического контроля и растормаживание на этом фоне симпатического влияния на сердечный ритм. Особенностью второй стадии АГ является угнетение протектирующего вегетативного регулирования в целом. В результате снижается роль гуморально-метаболических влияний в синусовом узле, уменьшается способность сердца реагировать на различные стимулы [61]. Это подтверждают и результаты других исследований [24, 48, 85].

Не существует единого мнения в отношении ВСР при различных типах ремоделирования левого желудочка при гипертонической болезни. А.О. Конради и соавт. [42], обследовав пациентов с различными вариантами ремоделирования левых отделов сердца, отметили, что снижение ВСР зависит от структурно-функционального состояния левого желудочка [42]. Среди больных АГ с нормальной геометрией ЛЖ отмечен относительно сохраненный вегетативный баланс. Наличие гипертрофии ЛЖ ведет к нарушению реакции ВНС при ортостатической пробе.

В последние годы появляются работы, посвященные взаимосвязи функционального состояния эндотелия и вегетативной нервной системы. Так, введение экспериментальным животным эндотелина стимулирует симпатическую активность [117], а при введении антагонистов эндотелина

наблюдается уменьшение вазоконстрикции, вызываемое катехоламинами [113].

Экспериментальные и первые клинические исследования с анализом кожной микроциркуляции указывают на то, что адренергические системы тесно связаны с высвобождением вазодилаторных агентов из эндотелиальных клеток, в первую очередь оксида азота. Агонисты адренорецепторов стимулируют высвобождение оксида азота и других вазодилаторов из эндотелия, а  $\alpha_1$ -вазоконстрикция может быть усилена при ингибировании продукции оксида азота [222].

Исследования, проведенные В.А. Мироновым [61], позволили прийти к заключению о том, что при АГ снижается ВСР. При этом показатели ВСР в значительной степени зависят от возраста (снижение показателей после 40 лет) и давности заболевания (при длительности заболевания более 5 лет увеличивается вероятность снижения ВСР), но не было выявлено устойчивой корреляции с полом.

Как свидетельствуют данные литературы, абсолютное большинство исследований по оценке ВСР у женщин проводилось в возрастной группе старше 45-50 лет, что соответствует перименопаузе. В исследованиях В.Р. Вебер и соавт. [20] было показано, что в раннем периоде постменопаузы вегетативные сдвиги характеризуются увеличением тонуса и реактивности симпатической нервной системы, избыточным симпатическим обеспечением ортостаза и физической нагрузки, что подтверждается результатами других работ [20]. Увеличение продолжительности постменопаузы сопровождается у здоровых и больных артериальной гипертензией женщин дальнейшим повышением тонуса симпатической нервной системы, более выраженным в группе пациентов с АГ. Обнаруженное изменение суточного биоритма вегетативной активности у больных артериальной гипертензией, нарушение биоритма вегетативной и гормональной регуляции на протяжении менструального цикла у больных артериальной гипертензией, изменения гормональной и вегетативной регуляции при развитии постменопаузы В.Р.

Вебер и соавторы [20] рассматривают как проявление первичных нарушений, захватывающих лимбико-ретикулярный комплекс в целом и гипоталамус в частности. Участие вегетативной нервной системы проявляется не только повышением тонуса СНС, но и развитием десинхроноза между степенью активности СНС и с числом и чувствительностью адренорецепторов [20]. С.А. Шардин [93] исследовал уровень катехоламинов в плазме у пациенток с эссенциальной гипертензией до и после менопаузы. Автором было установлено повышение уровня норадреналина и сделан вывод о том, что симпатическая нервная система играет большую роль в патогенезе гипертензии у пациенток в климактерическом периоде. Возникающий при климактерическом синдроме дисбаланс двух звеньев периферической нервной системы утяжеляет течение АГ [84].

Гиперсимпатикотония не только коррелирует с увеличением возраста, но и с развитием эстроген-дефицитного состояния у женщин, поскольку развиваются в течение нескольких дней после овариэктомии вне зависимости от их возраста и полностью исчезают при назначении эстрогенов [106,195]. У пациенток в менопаузе, в том числе искусственной, снижение спектральных показателей ВРС происходит преимущественно за счет уменьшения периферических вагусных влияний и сопровождается увеличением относительного вклада центральных нейрогуморальных влияний при одновременном смещении вегетативного баланса в сторону преобладания активности симпатического отдела ВНС [51]. У пациенток в постменопаузе базальный уровень норадреналина в плазме выше, чем у пациенток в пременопаузе, и у них больше прирост концентрации норадреналина в ответ на стресс [93].

Показано, что состояние вегетативной регуляции у пациенток постменопаузального периода зависит от степени повышения АД. Так, вегетативный гомеостаз при артериальной гипертензии первой степени характеризуется симпатикотонической направленностью, при второй степени — незначительным снижением общей мощности спектра и избыточной

активацией симпатического отдела вегетативной нервной системы [41]. Причем у женщин с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском более выражен вегетативный дисбаланс и чаще регистрируется тяжелая в прогностическом плане эктопическая активность миокарда [91]. Кроме того, продемонстрировано, что вегетативный дисбаланс в перименопаузальном периоде связан не только с усилением симпатических влияний, но и с недостаточной реактивностью парасимпатического отдела ВНС [34].

Необходимо констатировать, что в настоящее время недостаточно данных о состоянии вегетативной нервной системы у пациенток в фертильном периоде с АГ, в основном представлены лишь единичные экспериментальные исследования [12] и отдельные клинические данные. Так, в исследовании, проведенном Leicht AS [150], при изучении взаимосвязи вариабельности сердечного ритма и гомеостаза половых гормонов на протяжении менструального цикла не выявлено достоверных корреляций между этими показателями, хотя небольшой объем выборки не позволяет делать однозначных выводов [151].

Таким образом, оценивая по данным литературы состояние сердечно-сосудистой системы при АГ у женщин в целом, можно отметить, что анализ изменений гемодинамики при данной патологии проводится преимущественно в перименопаузальный период гормональной активности женщины. Результаты, полученные при изучении влияния дефицита половых гормонов на гемодинамику, в целом носят неоднозначный характер, несмотря на значительное число исследований в этой области.

Противоречивость полученных разными исследователями данных, по-видимому, обусловлена, *во-первых*, использованием различных методик изучения гемодинамики; *во-вторых*, наличием других сопутствующих заболеваний или осложнений, оказывающих влияние на показатели гемодинамики; *в-третьих*, возможным проведением исследований на фоне приема гормональных препаратов, а также неоднородности исследуемых

клинических групп вследствие причины, приведшей к формированию АГ у данной категории больных.

Следует отметить, что в литературных источниках в настоящее время практически не рассматриваются вопросы морфофункционального состояния сердечно-сосудистой системы у женщин с АГ в позднем репродуктивном периоде в зависимости от уровня половых гормонов. Практически не изучены вопросы частоты формирования различных типов структурной перестройки левого желудочка у женщин с АГ и возможного влияния гормонального фона на этот процесс и связанные с ним гемодинамические нарушения. Также в доступной нам литературе мы не встретили данных, касающихся роли эндотелиальной дисфункции и гормонального статуса на процесс структурно-функциональной перестройки левых камер сердца и частоты формирования различных типов ремоделирования при АГ, как прогностического фактора ее течения.

Кроме того, не определены варианты вегетативного обеспечения и структурно-геометрической перестройки левых отделов сердца у женщин с АГ в позднем фертильном периоде в зависимости от функции эндотелия периферических сосудов, не установлены до конца механизмы, лежащие в основе их формирования.

Вместе с тем, изучение вышеперечисленных вопросов имеет несомненный научный и практический интерес, так как позволяет разработать рекомендации, направленные на повышение качества обследования пациенток с АГ в позднем фертильном периоде с различным уровнем половых гормонов в сыворотке крови, дополнить имеющиеся рекомендации по диагностике и динамическому наблюдению данной категории пациентов в амбулаторных условиях.



## ГЛАВА II

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Дизайн исследования и принципы формирования исследуемых групп пациентов

Настоящее одномоментное исследование выполнялось на базе МУ «Екатеринбургский консультативно-диагностический центр» (ЕКДЦ) в период 2007-2010 гг.

Набор женщин для участия в исследовании осуществлялся с приема врача-гинеколога ЕКДЦ. В соответствии с целью и поставленными задачами нами было включено в исследование 126 пациенток в позднем репродуктивном периоде, в возрасте 36-45 лет, с артериальной гипертензией I-II степени. Верификация диагноза АГ проводилась в соответствии с Российскими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии (2008 г.) [31]. Из 126 женщин у 42 (33,3%) беременность была не первой, у 73 (57,9%) - имелись хронические гинекологические заболевания, 31 (24,6%) были не замужем. Всем пациенткам, вошедшим в исследование, определялся уровень эстрадиола и ФСГ иммунохемилюминисцентным методом на аппарате IMMULITE 2000 ANALYZER фирмы Siemens (США). Исследование проводилось трижды для подтверждения абсолютного характера гипозэстрогении, в фолликулиновую фазу менструального цикла (в разработку внесены его средние величины). Эстрадиол по данным литературы является одним из наиболее биологически активных гормонов, снижение которого начинается за 5-8 лет до менопаузы, ФСГ — одним из гонадотропинов, отражающего функциональное состояние яичников.

В зависимости от уровня эстрадиола и ФСГ пациентки с АГ были разделены на две группы. В I клиническую группу вошли 64 женщины с АГ, средний возраст которых составил  $41,11 \pm 3,7$  лет, имеющих физиологический

менструальный цикл и эстрогенный дефицит (снижение уровня эстрадиола и повышение ФСГ). Во II клиническую группу вошли 62 женщины с АГ II степени, средний возраст которых составил  $39,01 \pm 2,77$  лет, имеющие физиологический менструальный цикл и нормальный уровень эстрадиола и ФСГ. Общая характеристика пациенток с АГ, составивших клинические группы, представлена в таблице 1.

Как видно из приведенных данных (табл.1), сформированные группы были сопоставимы по возрасту, тяжести АГ, продолжительности заболевания и индексу массы тела. Все пациентки принимали идентичное лечение (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики).

Таблица 1

Общая характеристика пациенток с АГ, составивших клинические группы

Признаки	Группа I (n=64)	Группа II (n=62)	P1-2
Возраст, годы	$41,11 \pm 3,7$	$39,01 \pm 2,77$	$>0,05$
Эстрадиол, пкг/мл	$0,37 \pm 0,07$	$0,60 \pm 0,08$	$<0,001$
ФСГ, МЕ/ мл	$12,37 \pm 1,64$	$6,89 \pm 0,42$	$<0,001$
САД ср, мм.рт.ст.	$139,1 \pm 12,88$	$138,2 \pm 14,75$	$>0,05$
ДАД ср, мм.рт.ст.	$82,21 \pm 9,15$	$86,9 \pm 11,8$	
Длительность АГ, годы	$5,1 \pm 1,8$	$4,3 \pm 1,7$	$>0,05$
Индекс массы, кг/м <sup>2</sup>	$27,4 \pm 2,2$	$26,5 \pm 2,7$	$>0,05$

Примечание: \*—  $p < 0,05$  — здесь и далее различия достоверны

Критерии исключения из исследования: вторичный характер АГ; клинические проявления ишемической болезни сердца, ХСН, сахарный диабет, нарушения ритма сердца, дислипидемия и другие проявления метаболического синдрома, клинические проявления климактерического синдрома, гемодинамически значимый стеноз общих сонных артерий (ОСА)

и ее ветвей, патологическая извитость общей и внутренней сонных артерий, болезнь Такаюсу.

По причине исключения влияния вышеперечисленных состояний на изучаемые гемодинамические параметры сердечно-сосудистой системы (ССС), удалось выявить специфические для каждой клинической группы особенности структурно-функционального состояния ССС.

Группа сравнения формировалась целенаправленно из 60 здоровых женщин с приема врача-гинеколога ЕКДЦ, средний возраст которых составил  $42,45 \pm 8,84$  года с нормальным уровнем эстрадиола и ФСГ, не имеющих хронических заболеваний, оказывающих влияние на внутрисердечную гемодинамику. Пациентки, составившие группу сравнения, не отличались по возрасту и индексу массы тела от пациенток клинических групп.

На втором этапе исследования с целью выявления у пациенток с АГ в позднем репродуктивном периоде взаимосвязи между гипоэстрогенией с одной стороны и функцией эндотелия, гемодинамическими показателями левых отделов сердца и вегетативным обеспечением деятельности сердца с другой стороны, пациентки с АГ, составившие I клиническую группу (имеющие снижение эстрадиола и повышение ФСГ) на основании данных пробы с постокклюзионной реактивной гиперемией, были распределены на две подгруппы. I подгруппу составили 24 женщины с АГ и эндотелиальной дисфункцией, средний возраст пациенток —  $42,38 \pm 2,24$  года, продолжительность АГ составила  $6,96 \pm 0,44$  лет. Во II подгруппу вошли 32 пациентки с АГ и сохраненной функцией эндотелия, средний возраст пациенток составил  $40,37 \pm 1,74$  года, средняя продолжительность АГ —  $6,74 \pm 0,36$  лет. Все женщины, составившие клинические подгруппы, были сопоставимы по возрасту, уровню снижения эстрадиола и повышения ФСГ, значениям АД, продолжительности АГ и индексу массы тела.

## 2.2. Методы исследования

Исследования проводились с письменного добровольного согласия пациенток, в соответствии с принятыми этическими нормами.

Для оценки структурно-функционального состояния сосудистого русла всем пациенткам с АГ в позднем репродуктивном периоде, включенным в исследование, выполнялось дуплексное сканирование ОСА. При сканировании ОСА измеряли толщину комплекса интима-медиа на расстоянии 1 см проксимальнее бифуркации по задней стенке. АД на плечевой артерии (ПА) измеряли дважды по стандартной методике, в расчет принимали среднее САД и ДАД и пульсовое давление по двум измерениям. В М-режиме с синхронной записью ЭКГ измеряли просвет ОСА в систолу и диастолу. Для сравнения между группами использовали среднее значение, равное половине суммы систолического и диастолического диаметров. Для оценки эластичности ОСА использовали коэффициент растяжимости (КР) и индекс жесткости (ИЖ). КР рассчитывали по формуле:

$$КР = 2 \times \Delta Д / \Delta ПД / Д \{10^{-3} \text{ кПа}\},$$

где Д — диаметр артерии;  $\Delta Д$  — изменение диаметра артерии в течение сердечного цикла;  $\Delta ПД$  — пульсовое артериальное давление [182].

ИЖ рассчитывали по формуле:

$$ИЖ = \log (САД/ДАД) // (\Delta Д / Д),$$

где Д — диаметр артерии;  $\Delta Д$  — изменение диаметра артерии в течение сердечного цикла [145].

Из гемодинамических параметров внутрисосудистого кровотока анализировали максимальную систолическую скорость кровотока (см/сек), индекс резистентности (ед).

Для изучения особенностей гемодинамических параметров левых камер сердца всем пациентам, вошедшим в исследование, было проведено углубленное эхокардиографическое исследование левых отделов сердца.

Программа трансторакального эхокардиографического исследования выполнялась на ультразвуковом диагностическом аппарате Acuson 128 XP/10 (фирма Acuson, США) с регистрацией результатов на принтере с тепловой фотобумагой. Исследования выполнялись датчиком с частотой 3,75 МГц по стандартной методике [34,102,103], рекомендованной Ассоциацией американских кардиологов (1987), Американской ассоциацией эхокардиографии (ASE) [87,147]. Методика включала исследования в парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка на уровне створок митрального клапана, исследование из апикального доступа с получением четырехкамерного и двухкамерного изображения сердца. Оценка трансмитрального потока проводилась в режиме импульсного доплера по стандартной методике [87].

Все полученные значения усреднялись по трем последовательным сердечным циклам для исключения влияния фаз дыхания. Для уменьшения индивидуальных различий при сравнении ряда показателей у различных пациентов производилась коррекция к площади поверхности тела, которая определялась с учетом значений роста и веса пациентов по номограмме Дюбуа. Таким образом, в диссертации часть показателей представлена в виде индексов.

Исследуемые эхокардиографические параметры были разделены на следующие группы: структурно-геометрические показатели, показатели систолической и диастолической функций.

К структурно-геометрическим показателям относились следующие:

- конечно-диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ), (см);
- конечно-систолический размер левого желудочка (КСР), (см);
- конечно-диастолический объем (КДО), (мл);
- толщина межжелудочковой перегородки в систолу и диастолу

ТМЖП сист, ТМЖП диаст), (см);

— толщина задней стенки левого желудочка в систолу и диастолу

(ТЗСЛЖ сист, ТЗСЛЖ диаст), (см);

— относительная толщина межжелудочковой перегородки в диастолу

(ОТ МЖП=2×ТМЖП диаст / КДР ЛЖ);

— относительная толщина задней стенки левого желудочка в диастолу

(ОТ ЗСЛЖ=2×ТЗСЛЖ диаст / КДР ЛЖ);

— относительная толщина стенки левого желудочка

(ОТС = (ТМЖП диаст+ТЗСЛЖ диаст) / КДР ЛЖ);

За повышение ОТС принимались значения 0,45 и более:

— индекс сферичности левого предсердия (ЛП)

(ИСЛП = поперечный размер ЛП/продольный размер ЛП);

— индекс сферичности левого желудочка в диастолу [57]

(ИСЛЖ диаст = поперечный размер ЛЖ в диастолу/продольный размер левого желудочка в диастолу).

Приближение этого параметра к единице указывало на изменение физиологической эллипсоидной модели левого желудочка в сторону сферической:

— масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывалась с помощью формулы R.Devereux и соавторов [123,124]:

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 \times [(\text{ТМЖП диаст} + \text{ТЗСЛЖ диаст} + \text{КДР})^3 - (\text{КДР})^3] - 13,6$$
 (ММЛЖ считалась нормальной при значениях менее 215 г);

— для стандартизации ММЛЖ относили к величине площади поверхности тела больного, которая определялась с учетом значений роста и веса пациентов по номограмме Дюбуа, и полученную величину обозначали как индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), (г/м<sup>2</sup>). За нормальные значения принимались цифры менее 110 г/м<sup>2</sup> — для женщин и менее 125 г/м<sup>2</sup> — у мужчин (Abergel E.,1995).

С учетом этих данных у пациентов с нормальными уровнем показателя ИММЛЖ определялись следующие типы ремоделирования левого желудочка:

- нормальная геометрия левого желудочка (при ОТ МЖП и ОТ ЗСЛЖ менее 0,45);
- изолированная гипертрофия МЖП (при ОТ МЖП более 0,45 и ОТ ЗСЛЖ менее 0,45);
- изолированная гипертрофия ЗСЛЖ (при ОТ ЗСЛЖ более 0,45 и ОТ МЖП менее 0,45);
- концентрическое ремоделирование левого желудочка (при ОТС более 0,45).

У пациентов с критическим или превышающим нормальные значения показателя ИММЛЖ проводилось распределение на концентрический и эксцентрический типы гипертрофии левого желудочка по рекомендациям A. Ganau [134]. Если значение ОТС превышало 0,45, то больного относили к концентрическому типу гипертрофии левого желудочка (КТ ГЛЖ), если значение ОТС было менее 0,45 — к эксцентрическому типу гипертрофии (ЭГ ГЛЖ).

Систолическую функцию миокарда левого желудочка мы оценивали по следующим показателям:

- конечно-диастолический объем левого желудочка, индексированный к площади тела (КДОи), (мл/м<sup>2</sup>);
- конечно-систолический объем левого желудочка, индексированный к площади тела (КСОи), (мл/м<sup>2</sup>);
- фракция выброса левого желудочка в систолу (ФВ), (%), рассчитываемая по Teichholz и Simpson;
- фракция сократимости левого желудочка (ФС), (%);
- ударный объем (УО), (мл);
- конечно-систолический миокардиальный стресс (КСМС), (дин/см<sup>2</sup>), характеризующий силу натяжения волокон миокарда на единицу

поперечного сечения стенки левого желудочка, который рассчитывался по методу R.Devereux [124]:

$$КСМС = \{0,98 \times (0,334 \times КСР \times САД) / ТЗСЛЖ_{сист} \times (1 + ТЗСЛЖ_{сист} / КСР) - 2\} \times 10;$$

— интегральный систолический индекс ремоделирования (ИСИР) [19]:

$$ИСИР = ФС / ИС ЛЖ \text{ диаст.}$$

По прямому аортальному потоку рассчитывались следующие показатели, характеризующие сократительную функцию левого желудочка:

- пиковая скорость аортального потока ( $A_o$  пик скор), (м/с);
- интеграл пиковой скорости аортального потока ( $A_o$  инт потока), (м);
- время ускорения аортального потока ( $A_o$  вр ускор), (м/с);
- пиковый градиент аортального потока ( $A_o$  пик градиент).

Для оценки диастолического наполнения левого желудочка регистрировался трансмитральный поток. Оценка трансмитрального кровотока проводилась в режиме импульсного доплера из верхушечной четырехкамерной позиции. Из параметров, характеризующих диастолическую функцию, рассматривались следующие:

- пиковая скорость ранне-диастолического наполнения левого желудочка (скорость E), (м/с);
- пиковая скорость поздне-диастолического наполнения левого желудочка (скорость A), (м/с);
- интеграл пиковой скорости ранне-диастолического наполнения (интеграл E), (м);
- интеграл пиковой скорости поздне-диастолического наполнения (интеграл A), (м);
- общий интеграл трансмитрального потока (общий интеграл), (ед.);
- отношение интеграла поздне-диастолического наполнения к интегралу ранне-диастолического наполнения левого желудочка (интеграл A/E), (ед.);



— отношение интеграла ранне-диастолического наполнения левого желудочка к общему интегралу трансмитрального потока (интеграл E/общий интеграл), (ед.);

— отношение интеграла поздне-диастолического наполнения левого желудочка к общему интегралу трансмитрального потока (интеграл A/общий интеграл), (ед.);

— время изоволюмического расслабления (от первой крупной осцилляции II тона ФКГ до начала трансмитрального потока - (ВИР), (мс));

— время замедления пика E, (мс); снижение этого показателя ниже 120 мс соответствовало ДЗЛК выше 20 мм. рт. ст. [39];

— конечно-диастолическое давление в полости левого желудочка (КДД) (мм.рт.ст.) рассчитывали по уравнению Th.Stork и соавторов [200]:

$$\text{КДД} = 1,06 + 15,15 \times \text{интеграл A} / \text{интеграл E};$$

— конечное диастолическое напряжение стенки левого желудочка (КДНС) (дин/см<sup>2</sup>) определяли по уравнению Лапласа:

$$\text{КДНС} = \text{КДД} \times \text{КДР} / 4 \times \text{ТЗСЛЖ диаст.}$$

Для оценки степени искажения диастолического наполнения отдельно проводился анализ показателей активной релаксации (АР) и жесткости левого желудочка. Фаза АР оценивалась по следующим показателям:

— пиковая скорость ранне-диастолического наполнения левого желудочка (скорость E), (м/с);

— интеграл пиковой скорости ранне-диастолического наполнения (интеграл E), (м);

— время изоволюмического расслабления (ВИР), (мс) [97].

К показателям жесткости относили показатели, характеризующие позднее диастолическое наполнение левого желудочка:

— пиковая скорость поздне-диастолического наполнения (скорость A), (м/с);

— интеграл пиковой скорости поздне-диастолического наполнения (интеграл A), (м);

— отношение интеграла поздне-диастолического наполнения левого желудочка к общему интегралу трансмитрального потока (интеграл А/общий интеграл), (ед.);

— время замедления пика E (время замедления E), (мс);

— КДД;

— КДНС [97].

Для изучения вазорегулирующей функции эндотелия проводили пробы с постокклюзионной реактивной гиперемией.

Для клинической оценки функции эндотелия использовалась классическая методика, предложенная D.Celermajer и соавт. (1992). Исследование проводилось утром натощак в положении больного на спине после 10-15-минутного отдыха. Противопоказаниями к проведению исследования служили: систолическое давление более 170 мм.рт.ст., мерцательная аритмия, массивные гематомы и поражения кожи в области локтевого сгиба. На плечо накладывалась манжетка сфигмоманометра. Сканирование сосудов проводилось на ультразвуковом аппарате ESAOTE CARIS PLUS (фирма ESAOTE, Италия) линейным датчиком 6,7-11,1 МГц. Изображение оценивалось в одно- и двухмерном режимах, датчик располагали в продольном направлении ниже места наложения манжеты, на 2-10 см выше локтевой ямки. Определялся базальный диаметр сосуда как расстояние между проксимальным и дистальным по отношению к датчику сигналом. Стимулом, вызывающим реактивную гиперемию в плечевой артерии, являлась 5-минутная компрессия сосуда, достигавшаяся нагнетанием в манжету давления, на 50 мм рт.ст. превышающего систолическое АД, измеренное до начала проведения теста. После быстрого снижения давления в манжете в изучаемом сегменте артерии проводилось измерение диаметра на 1,2,3 и 5-й минутах после восстановления перфузии в фазу диастолы.

Реакция на усиление кровотока рассчитывалась как разница диаметров на фоне реактивной гиперемии и исходного. Нормальной реакцией считалась дилатация артерии на фоне реактивной гиперемии более чем на 10% от исходного диаметра, меньшее ее значение или вазоконстрикция считались патологическими и свидетельствовали о снижении вазомоторной функции эндотелия. В работе использовались показатели: диаметра плечевой артерии и % дилатации на реактивную гиперемию верхних конечностей с проведением теста эндотелий зависимой вазодилатации (ЭЗВД).

Для изучения особенностей изменения вегетативной регуляции сердечного ритма всем пациенткам с АГ в позднем репродуктивном периоде со снижением эстрадиола и повышением ФСГ выполнена кардиоритмография (КРГ). Исследование проводилось на аппаратно-програмном комплексе «Валента» (Санкт-Петербург, НПП «НЕО»). Запись кардиоритмограмм осуществлялась в изолированной тихой комнате при комнатной температуре, в утренние часы, после 5-10 минут адаптации исследуемой. Исследование проводили в исходном положении лежа на спине (фоновая проба), а также в условиях активной ортостатической пробы (АОП). На основании результатов КРГ пациентки, вошедшие в клинические группы, были отнесены к одному из четырех вариантов нарушения вегетативного обеспечения (ВО) деятельности сердца:

1. Избыточное ВО — подъем систолического АД более чем на 20 мм.рт.ст., возможен подъем только диастолического давления, увеличение ЧСС более чем на 30 ударов в минуту, появление ощущения прилива крови к голове, потемнение в глазах.

2. Недостаточное ВО — преходящее снижение систолического АД более чем на 10-15 мм.рт.ст., покачивание и ощущение слабости в момент вставания.

3. Крайняя степень недостаточного ВО — более тяжелая форма предыдущего варианта ВО.

4. Парадоксально высокая форма избыточного ВО — повышение ЧСС во время нахождения пациента в положении стоя более чем на 30-40 ударов в минуту при относительно неизменном АД.

### 2.3. Статистическая обработка

Статистическая и математическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Данные представлены в виде средних арифметических величин и стандартной ошибки среднего ( $M \pm m$ ).

При помощи теста Колмогорова-Смирнова нами установлено отсутствие достоверных отличий распределения от нормального. Это позволило использовать для определения достоверности различий t-критерий Стьюдента.

Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Для выявления взаимосвязей между переменными вычислялся коэффициент парной корреляции Пирсона, характеризующий степень линейной взаимосвязи между выборками. Оценка значимости различий долей (%) производилась с использованием точного критерия Фишера.

## ГЛАВА III

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СТРУКТУРНО- ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА И СОСУДИСТОГО РУСЛА У ПАЦИЕНТОК С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ПОЗДНЕМ РЕПРОДУКТИВНОМ ПЕРИОДЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЕЙ ЭСТРАДИОЛА И ФОЛЛИКУЛОСТИМУЛИРУЮЩЕГО ГОРМОНА**

#### **3.1. Анализ показателей структурно-функционального состояния сосудистого русла у пациенток с артериальной гипертензией в позднем репродуктивном периоде в зависимости от уровней эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона**

В последние годы выполнен ряд эпидемиологических исследований, подтверждающих прогностическую ценность жесткости артерий в разных когортах больных. Сосуд является одним из главных органов-мишеней, который поражается при самых различных заболеваниях, в том числе и АГ. Вполне вероятно, что многие известные факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений реализуют себя именно через изменение свойств сосудистой стенки. И в этом смысле жесткость артерий может являться естественным интегральным фактором, определяющим сердечно-сосудистые риски. Принято считать, что поражение внутренней оболочки сонных артерий является неблагоприятным предиктором изменения коронарных и церебральных артерий. В ряде исследований представлены данные об отрицательном действии гипоестрогении у женщин в менопаузе на состояние сосудистой стенки в плане повышения ее жесткости. В частности, показана активация процессов фиброзирования сосудистой стенки (стимуляция синтеза коллагена и эластина в гладкомышечных клетках), усиление пролиферации гладкомышечных клеток [14, 16, 46, 200], что и определило проведение анализа состояния структурно-функционального состояния

сосудистого русла у пациенток с АГ в зависимости от уровней эстрадиола и ФСГ.

В таблице 2 представлены данные сравнительного анализа параметров структурно-функционального состояния сосудистого русла у пациенток с АГ в зависимости от уровней эстрадиола и ФСГ.

Таблица 2

Показатели структурно-функционального состояния сосудистого русла у пациенток с АГ в зависимости от уровней эстрадиола и ФСГ

Признаки	Группа I (n=64)	Группа II (n=62)	Группа сравнения (n= 60)	P1-2	P1-3	P2-3
Диаметр ОСА, (мм)	7,08±0,7	6,6 ±0,2	5,86±0,41	<0,001	<0,001	<0,001
ТИМ, (ед)	0,76±0,28	0,65±0,3	0,61±0,16	>0,05	<0,01	>0,05
Скорость, см\с	96,4± 16,2	79,8±10,8	72,9±6,4	<0,01	<0,01	<0,01
ИР, (ед)	0,82± 0,05	0,78±0,04	0,73±0,03	>0,05	<0,01	>0,05
КР, (ед)	33,7 ±9,6	38,2 ±9,2	43,2±9,8	0,05	<0,001	<0,001
ИЖ, (ед)	7,7± 0,4	6,8 ± 0,4	6,6±0,4	>0,05	<0,001	>0,05

Примечание: \*—  $p < 0,05$  — здесь и далее различия достоверны

При сравнительном анализе диаметра сонных артерий в исследуемых клинических группах в сравнении с контролем (табл.2) наблюдалось расширение среднего диаметра сонных артерий, при этом в большей степени у пациенток с АГ и эстрогенным дефицитом (6,6 ±0,2 мм и 7,08±0,7 мм соответственно;  $p < 0,001$ ).

Скорость кровотока в ОСА также оказалась достоверно ниже в сравнении с контролем среди пациенток клинических групп, преимущественно среди пациенток с АГ и гипоэстрогенией (79,8 ±10,8 и 96,4± 16,2 соответственно;  $p < 0,001$ ). Индекс резистентности был достоверно выше у пациенток с АГ и эстрогенным дефицитом в сравнении с контролем (0,82± 0,05 и 0,73±0,03 соответственно;  $p < 0,05$ ) и достоверно не различался в сравниваемых группах. Эластические свойства стенки сонной артерии

снижались с  $38,2 \pm 9,2 \times 10^{-3}$  / к Па у пациенток с АГ и нормальным уровнем эстрадиола и ФСГ до  $33,7 \pm 9,6 \times 10^{-3}$  к Па  $p=0,02$  у пациенток с АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ, тогда как индекс жесткости оказался достоверно выше в сравнении с контролем как у пациенток с АГ и нормальным уровнем эстрадиола и ФСГ, так и у пациенток с АГ и эстрогенным дефицитом ( $6,6 \pm 0,4$  и  $7,7 \pm 0,4$  соответственно;  $p < 0,001$ ).

Таким образом, полученные данные убедительно свидетельствуют о снижении эластичности стенки ОСА и повышении ее жесткости у пациенток с АГ, при этом в большей степени у пациенток с АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ.

Крупные артерии выполняют в организме две основные функции: транспортную и демпфирующую. Структурно-функциональные изменения стенки, возникающие при АГ, приводят к нарушению демпфирующей функции сосудов, способствуя увеличению пульсового давления и постнагрузки сердца [177]. Упругость сосудистой стенки определяется эластиновыми волокнами межклеточного матрикса, а прочность и жесткость — коллагеновыми.

Повышение давления при АГ у женщин в позднем репродуктивном периоде независимо от статуса эстрадиола и ФСГ вызывает изменение их соотношения при росте общей концентрации в сосудистой стенке. В результате она становится жестче, и для ее нормального функционирования требуется более высокое давление чем прежде. Замыкается циклический процесс, потенцирующий дальнейшее прогрессирование заболевания. Согласно формуле Хагена-Пуазейля, небольшое увеличение радиуса сосуда приводит к значительному снижению кровотока, что подразумевает уменьшение скорости в ней, а небольшая скорость обеспечивает оптимальные условия доставки прокоагулянтных факторов к заинтересованному участку сосудистой стенки и способствует развитию межмолекулярного взаимодействия, агрегации и адгезии форменных элементов и, таким образом, прогрессированию атеросклероза.

В настоящем исследовании наблюдалось расширение просвета ОСА и связанное с ним снижение скорости кровотока в сонных артериях прямолинейного хода без гемодинамически значимых стенозов в большей степени у пациенток, страдающих АГ с гипоэстрогенией, что свидетельствует о более выраженных структурно-функциональных изменениях артериальной стенки в виде превалирования развития атеросклероза в сравнении с группой женщин с АГ и нормальным эстрогенным балансом.

### **3.2. Результаты исследования структурно-геометрических, систолических и диастолических показателей у пациенток с артериальной гипертензией в позднем репродуктивном периоде с различным уровнем эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона**

Повышение АД, особенно в сочетании с поражением сосудистого русла, является важным фактором риска развития нейрососудистых осложнений [74]. При этом даже незначительные изменения, наряду с наличием гемодинамически значимого стеноза сонных артерий, считаются прогностически неблагоприятными. В отдельных исследованиях показано, что прогрессирование циркуляторных расстройств в бассейне сонных артерий (каротидном бассейне) сопряжено не только с прогрессированием АГ, но и с закономерными изменениями центральной гемодинамики [74]. Однако при широкой изученности влияния изменений в состоянии каротидного кровотока на кардиогемодинамику данные исследований этих процессов у женщин с АГ в позднем репродуктивном периоде противоречивы и требуют уточнения.

С одной стороны, нами выявлен спектр артериальных нарушений у пациенток с АГ в позднем репродуктивном периоде с различным уровнем эстрадиола и ФСГ, включающий в себя неатероматозную перестройку артерий, сопровождающуюся нарушением демпфирующей функции



артерий, что ведет к изменению постнагрузки левого желудочка и запускает структурную перестройку камер сердца, а с другой стороны, доказанный многочисленными исследованиями факт, что сердце человека и ряда экспериментальных животных является органом-мишенью действия половых стероидов [229], что и предопределило проведение на следующем этапе нашего исследования анализа структурной перестройки левых камер сердца у женщин с АГ в позднем репродуктивном периоде в зависимости от уровней эстрадиола и ФСГ как самостоятельного фактора риска развития различных сердечно-сосудистых осложнений.

### **3.2.1. Анализ структурно-геометрических показателей левых камер сердца и вариантов ремоделирования левого желудочка у пациенток с артериальной гипертензией в позднем репродуктивном периоде с различным уровнем эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона**

Геометрия ЛЖ играет центральную роль в нормальной его функции и в процессе структурной перестройки сердца при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Многочисленные экспериментальные и клинические работы поддерживают важную концепцию, что изменение геометрии представляет собой прогрессирующий процесс, причем, начиная с определенного момента, он развивается независимо от состояния гемодинамики [7,8,9,10].

При анализе состояния геометрии левых камер сердца у пациенток с АГ и с различным уровнем эстрадиола и ФСГ установлено, что структурно-геометрические параметры в исследуемых группах характеризовались, прежде всего, сферизацией левого предсердия и желудочка (табл.3).

Подтверждением этому могут служить данные, свидетельствующие о достоверном росте в клинических группах независимо от уровня эстрадиола и ФСГ показателей ИС ЛЖ при сопоставлении с контролем: от  $0,56 \pm 0,05$  в контрольной группе, до  $0,65 \pm 0,03$  — у пациенток с АГ и нормальным

уровнем эстрадиола и ФСГ и до  $0,70 \pm 0,01$  — у пациенток с АГ и эстрогенным дефицитом соответственно ( $p < 0,001$ ).

Таблица 3

Структурно-геометрические показатели левых отделов сердца  
у пациенток с АГ в позднем репродуктивном периоде в зависимости от  
уровня эстрадиола и ФСГ

Признаки	Группа I (n = 64)	Группа II (n = 62)	Группа контроля (n=60)	P 1-2	P 1-3	P 2-3
ИСЛП (ед)	$0,70 \pm 0,01$	$0,68 \pm 0,01$	$0,63 \pm 0,04$	<0,001	<0,001	<0,001
ИСЛЖ диаст.(ед)	$0,70 \pm 0,01$	$0,65 \pm 0,03$	$0,56 \pm 0,05$	<0,001	<0,05	<0,001
ИММЛЖ (г/м <sup>2</sup> )	$125,9 \pm 7,7$	$119,38 \pm 9,3$	$78,35 \pm 15,4$	<0,001	<0,001	<0,001
ТМЖП сист. (см)	$1,28 \pm 0,02$	$1,47 \pm 0,02$	$1,42 \pm 0,05$	<0,001	<0,001	<0,001
ТМЖП диаст. (см)	$0,87 \pm 0,08$	$1,09 \pm 0,08$	$0,92 \pm 0,06$	<0,05	<0,001	<0,05
ТЗСЛЖ сист. (см)	$1,63 \pm 0,20$	$1,59 \pm 0,17$	$1,56 \pm 0,29$	<0,05	<0,05	<0,01
ТЗСЛЖ диаст.(см)	$1,09 \pm 0,12$	$1,09 \pm 0,07$	$0,92 \pm 0,06$	<0,001	<0,001	<0,05
ОТС, (ед)	$0,40 \pm 0,04$	$0,48 \pm 0,04$	$0,43 \pm 0,01$	<0,01	<0,01	<0,01
КДР, (см)	$4,96 \pm 0,21$	$4,72 \pm 0,3$	$4,29 \pm 0,4$	<0,001	<0,05	<0,001
КСР, (см)	$3,04 \pm 0,15$	$2,96 \pm 0,4$	$2,69 \pm 0,26$	<0,001	<0,001	<0,001
КДОи/ИММЛЖ, (ед)	$0,81 \pm 0,13$	$0,69 \pm 0,01$	$0,62 \pm 0,01$	<0,001	0,01	<0,05

Примечание: \*—  $p < 0,05$  — здесь и далее различия достоверны

Аналогичные данные были получены и в отношении такого показателя геометрии левых отделов сердца, как ИС ЛП, который также имел достоверно большие значения в сравнении с контролем как у пациенток с АГ и нормальным уровнем эстрадиола и ФСГ ( $0,63 \pm 0,04$  в контроле и  $0,68 \pm 0,01$  в исследуемой группе;  $p < 0,001$ ), так и у пациенток с АГ со снижением эстрадиола и повышением ФСГ ( $0,63 \pm 0,04$  в контроле и  $0,70 \pm 0,01$  у пациенток клинической группы соответственно;  $p < 0,001$ ). Рост ИС ЛП у

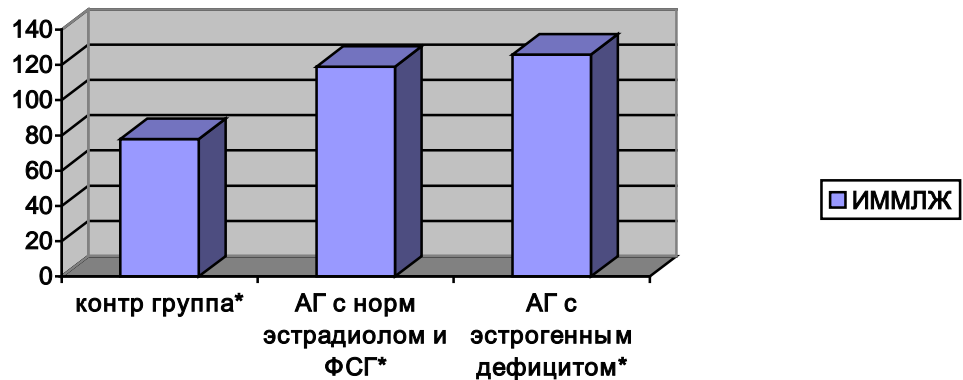
пациенток с АГ независимо от уровней эстрадиола и ФСГ указывает на то, что в процесс структурной перестройки вовлекается не только левый желудочек, но и левое предсердие.

При этом у пациенток с АГ и измененным уровнем эстрадиола и ФСГ значения вышеуказанных показателей оказались достоверно больше, чем у пациенток с АГ и нормальным уровнем эстрадиола и ФСГ. Следует подчеркнуть, что выявленная тесная отрицательная корреляционная связь между определяемым балансом эстрадиола и ФСГ и величиной ИС ЛЖ ( $r=0,48$ ,  $p<0,05$ ) дает основание предполагать, что при дальнейшем увеличении эстрогенного дефицита будет нарастать «сферизация» левого желудочка.

Достоверно возрастали в исследуемых клинических группах в сравнении с контролем и среднестатистические значения индекса массы миокарда левого желудочка: от  $78,35\pm 15,4$  в контрольной группе до  $119,38\pm 9,3$  у пациенток с АГ с нормальным уровнем эстрадиола и ФСГ ( $p<0,001$ ) до  $125,9\pm 7,7$  у пациенток с АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ соответственно ( $p<0,001$ ). При этом следует отметить, что значения ИММЛЖ у пациенток с АГ и эстрогенным дефицитом достоверно превышали соответствующие величины ИММЛЖ у пациенток с АГ и нормальным уровнем эстрадиола и ФСГ ( $125,9\pm 7,7$  и  $119,38\pm 9,3$  соответственно;  $p<0,001$ ) (диаграмма 1).

Как видно из данных, представленных в таблице 3, высокие значения ИММЛЖ, выявленные (в сравнении с контролем) у пациенток с АГ с нормальным уровнем эстрадиола и ФСГ, были обусловлены увеличением толщины межжелудочковой перегородки ( $0,92\pm 0,06$  в контрольной группе и  $1,09\pm 0,08$  у пациенток с АГ и нормальным уровнем эстрадиола и ФСГ соответственно;  $p<0,05$ ) и толщины задней стенки левого желудочка в диастолу ( $0,92\pm 0,06$  в контрольной группе и  $1,09\pm 0,07$  у пациенток с АГ и нормальным уровнем эстрадиола и ФСГ соответственно;  $p<0,05$ ).

Значения индекса массы миокарда левого желудочка у пациенток с АГ и различным уровнем эстрадиола и ФСГ



Примечание: \*—  $p < 0,05$  — здесь и далее различия достоверны при сравнении ИММЛЖ в группе пациенток с АГ со снижением эстрадиола и повышением ФСГ, пациенток с АГ и нормальным уровнем эстрадиола и ФСГ и пациентками контрольной группы

Статистически значимые различия в группе пациенток с АГ и эстрогенным дефицитом получены в значениях показателя толщины задней стенки левого желудочка в диастолу, которые оказались достоверно выше как в сравнении с контролем, так и с пациентками с АГ с нормальным уровнем эстрадиола и ФСГ ( $p < 0,001$ ). Значения толщины межжелудочковой перегородки в диастолу, напротив, оказались достоверно ниже в данной группе, чем в контроле и в группе пациенток с АГ и нормальным уровнем эстрадиола и ФСГ. Это может свидетельствовать о превалировании у пациенток с АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ и ассиметричного увеличения стенок левого желудочка за счет гипертрофии его задней стенки.

Изменение сферичности, увеличение массы миокарда левого желудочка у пациенток с АГ, имеющих различный уровень эстрадиола и ФСГ, в сравнении с контролем сопровождались достоверным ростом значений диаметра левого желудочка как в диастолу (от  $4,29 \pm 0,4$  у пациенток контрольной группы до  $4,72 \pm 0,3$  в группе пациенток с АГ с нормальным уровнем эстрадиола и ФСГ соответственно;  $p < 0,001$  и до  $4,96 \pm 0,21$  у

пациенток с АГ с его дисбалансом;  $p < 0,05$ ), так и в систолу (от  $2,69 \pm 0,26$  у пациенток контрольной группы до  $2,96 \pm 0,4$  в группе с нормальным уровнем эстрадиола и ФСГ;  $p < 0,001$  и до  $3,04 \pm 0,15$  у пациенток с гипозэстрогенией,  $p < 0,001$ ), при этом в большей степени у пациенток с АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, по данным нашего исследования структурно-геометрические показатели у женщин, страдающих АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ, характеризуются, прежде всего, изменением формы левого предсердия и желудочка — переходом от физиологической эллипсоидной в сферическую, что подтверждают достоверно большие значения показателей ИС ЛП и ИС ЛЖ в исследуемых клинических группах в сравнении с контролем при этом в большей степени среди пациенток с АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ ( $p < 0,001$ ).

Кроме того, принимая во внимание увеличение в исследуемых клинических группах, в сравнении с контролем, ИММЛЖ и низкие значения ОТС в сочетании с достоверным ростом КДР ( $p < 0,001$ ), можно предположить, что у пациенток с АГ независимо от уровня эстрадиола и ФСГ в сыворотке крови ведущими типами изменения геометрии левых отделов сердца является ремоделирование с формированием гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), преимущественно с развитием ее эксцентрического варианта.

Доказательством этому могут служить и выявленные достоверные различия в сравнении с контролем соотношения КДОи/ИММЛЖ в клинических группах.

В результате проведенного исследования частоты формирования различных вариантов структурно-геометрической перестройки левых отделов сердца в исследуемых группах в соответствии с классификацией Ganau A. [133] установлено, что среди больных АГ группы со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ прослеживалась определенная тенденция к снижению числа случаев нормальной геометрии левого

желудочка по сравнению с больными АГ с нормальным уровнем эстрадиола и ФСГ (29,7 % и 54,8% соответственно;  $p < 0,05$ ) ( табл.4, диаграмма 2)

Таблица 4

Типы структурно-геометрической перестройки левых отделов сердца у пациенток с АГ в позднем репродуктивном периоде в зависимости от уровней эстрадиола и ФСГ

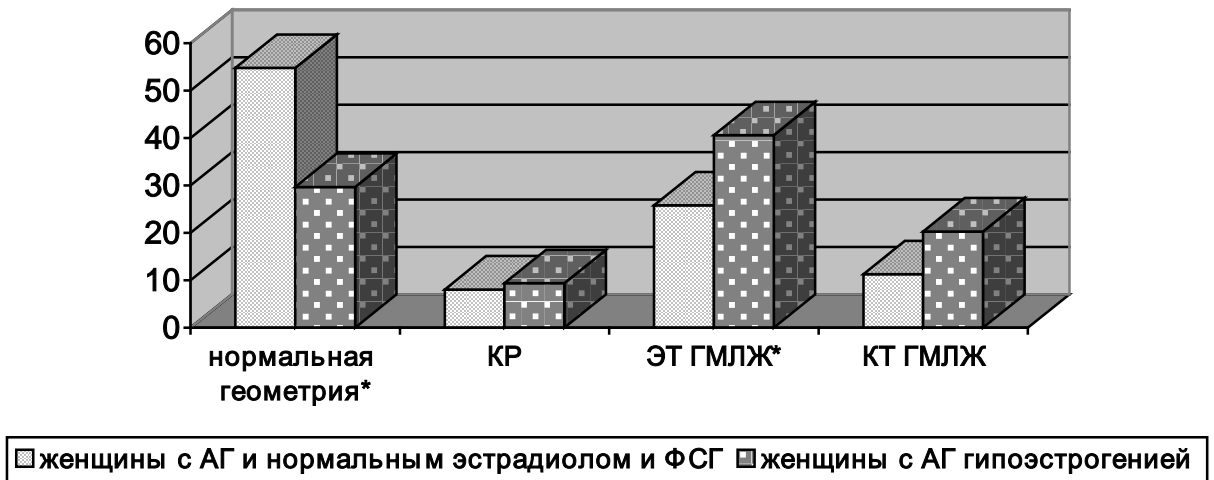
Тип ремоделирования	Группа I (n = 64)	Группа II (n = 62)
Нормальная геометрия	19 (29,7%)*	34 (54,8%)
КР	6 (9,4%)	5 (8,1%)
Всего случаев ГМЛЖ в том числе:	39 (60,9%)*	23 (37,1%)
ЭТ ГМЛЖ	26 (40,6%)*	16 (25,8%)
КТ ГМЛЖ	13 (20,3%)	7 (11,3%)

Примечание: \* —  $p < 0,05$  — различия достоверны при сравнении встречаемости типов ремоделирования в группе пациенток с АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ и пациенток с АГ и нормальным уровнем эстрадиола и ФСГ

Таким образом, представленные данные о структурно-геометрическом состоянии левых камер сердца у пациенток с АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ свидетельствуют о том, что ведущим типом структурной перестройки левого желудочка является формирование гипертрофических вариантов ремоделирования преимущественно с развитием ее эксцентрического варианта.

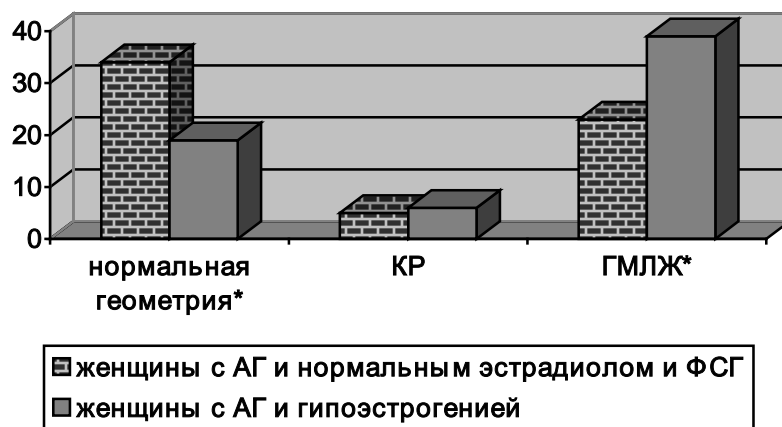
При этом следует отметить, что у пациенток с АГ и нормальным уровнем эстрадиола и ФСГ при сопоставимой продолжительности заболевания с группой пациенток с АГ с гипоестрогенией, имелась явная тенденция к сохранению нормальной геометрии левых камер сердца и достоверно более редкому формированию гипертрофических вариантов ремоделирования левого желудочка (диаграмма 3).

Типы структурно-геометрической перестройки левых отделов сердца у пациенток с АГ в позднем репродуктивном возрасте в зависимости от уровней эстрадиола и ФСГ



Примечание: \* —  $p < 0,05$  — различия достоверны при сравнении встречаемости типов ремоделирования в группе пациенток с АГ со снижением эстрадиола и повышением ФСГ и пациенток с АГ и нормальным уровнем эстрадиола и ФСГ

Соотношение гипертрофических и негипертрофических типов структурно-геометрической перестройки миокарда левого желудочка у пациенток с АГ с различным уровнем эстрадиола и ФСГ



Примечание: \* -  $p < 0,05$ , - различия достоверны при сравнении встречаемости типов ремоделирования в группе пациенток с АГ со снижением эстрадиола и повышением ФСГ и пациенток с АГ и нормальным уровнем эстрадиола и ФСГ

### **3.2.2. Анализ показателей систолической функции у пациенток с артериальной гипертензией в зависимости от уровней эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона**

Структурно-функциональное состояние левого желудочка, его систолическую функцию в настоящее время оценивают по изменению диастолических и систолических объемов левого желудочка на основании геометрических моделей двухмерной ЭхоКГ, а также по ряду доплеровских характеристик потока изгнания крови из левого желудочка в аорту. В нашем исследовании оценка структурно-функционального состояния левого желудочка проводилась по индексированным к площади тела показателям: конечно-диастолическому объему левого желудочка (КДОи) и конечно-систолическому объему левого желудочка (КСОи), фракции выброса левого желудочка (ФВ), фракции сократимости левого желудочка (ФС), а также по пиковой скорости потока изгнания в аорту, времени нарастания потока изгнания, интеграла скорости потока изгнания крови в аорту, пиковому градиенту, конечно-систолическому миокардиальному стрессу (КСМС) и ИСИР.

При анализе характеристик систолической функции левого желудочка у пациенток с АГ, составивших клинические группы, были выявлены, в той или иной степени, ее изменения (табл.5).

Об этом свидетельствовало статистически достоверное увеличение в исследуемых группах в сравнении с группой контроля объемных показателей левого желудочка: КДОи и КСОи. Так, у пациенток исследуемых клинических групп значения КДОи возросли в сравнении с контролем от  $49,01 \pm 0,19$  до  $55,56 \pm 4,0$  — при нормальном гормональном фоне до  $63,94 \pm 3,2$  — при гормональном дисбалансе ( $p < 0,001$ ). Аналогичные тенденции прослеживались и в отношении значений КСОи, который оказался достоверно выше в сравнении с контролем как у пациенток с АГ с



нормальным балансом эстрадиола и ФСГ, так и со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ.

Таблица 5

Основные показатели систолической функции левого желудочка у пациенток с АГ с нормальным и нарушенным уровнем эстрадиола и ФСГ

Признаки	Группа I (n = 64)	Группа II (n = 62)	Группа контроля (n=60)	P 1-2	P 1-3	P 2-3
КДОи, (мл\м2)	63,94±3,2	55,56±4,0	49,01±10,19	<0,001	<0,001	<0,001
КСО и, (мл\м2)	19,78±2,80	18,19±5,7	16,59±4,94	>0,05	<0,001	<0,001
FE, (%)	67,92± 4,17	67,01±0,07	69,14±3,17	<0,05	<0,01	<0,001.
FS, (%)	38,19±3,7	37,23± 3,61	36,06±3,63	<0,05	<0,001	<0,001
УО и, (мл\м2)	44,9±8,23	37,99±6,9	29,76±9,38	<0,01	<0,001	<0,001
Ао пиковая Скорость, (м\с)	1,04±0,17	1,02±0,15	0,97±0,07	>0,05	>0,05	>0,05
Ао время ускорения, (м\с)	71,55±9,7	84,56±21,01	108,95±4,64	<0,05	<0,001	<0,001
Ао интеграл потока, (м)	0,204±0,03	0,212±0,04	0,219±0,04	<0,05	>0,05	>0,05
Ао пиковый градиент, (мм.рт.ст)	4,56±1,26	4,33±0,68	4,24±1,14	<0,05	<0,05	>0,05
КСМС, (дин\см)	135,8±16,8	125,55±19,11	106,31±15,82	<0,001	<0,001	<0,05
ИСИР, (ед)	60,55±1,28	69,74±0,87	106,361±1,30	<0,05	<0,001	<0,001
КСМС/КДОи, (ед)	2,254±0,08	2,173±0,12	2,123±0,06	<0,001	<0,001	<0,05
ФВ/ КСМС, (ед)	0,46±0,12	0,57±0,14	0,67±0,11	<0,01	<0,001	<0,05

Примечание: \*—  $p < 0,05$  — здесь и далее различия достоверны

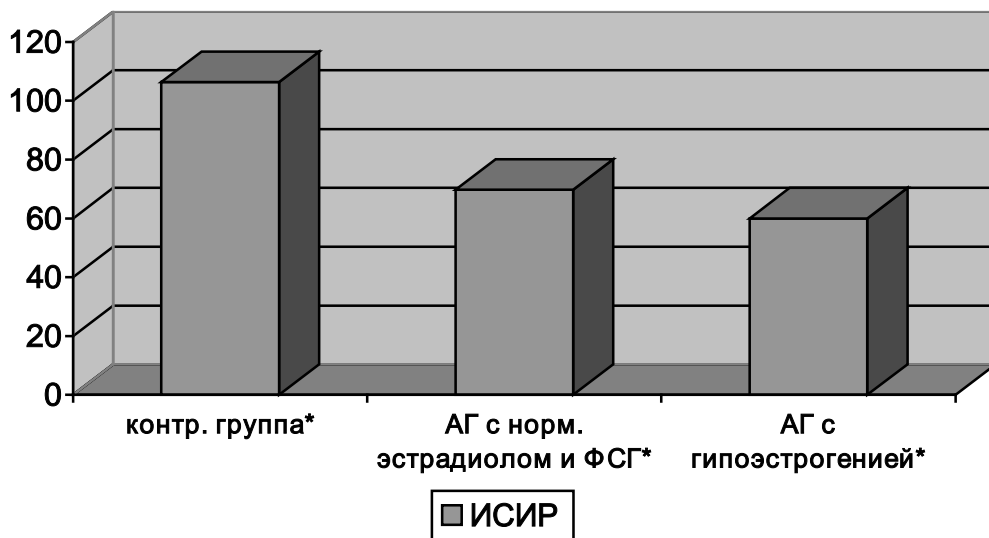
С целью выявления зависимости систолической функции левого желудочка от изменений его структурно-геометрических показателей в исследуемых группах был проведен анализ значений такого параметра как ИСИР, представляющего собой отношение фракции выброса левого желудочка к индексу сферичности левого желудочка и имеющий

прогностическое значение в плане развития систолической дисфункции по мере изменения его геометрии.

Как видно из данных, представленных в диаграмме 4, величина ИСИР оказалась достоверно ниже контрольных значений как у пациенток с АГ с нормальным статусом эстрадиола и ФСГ ( $69,74 \pm 0,87$  и  $106,361 \pm 1,3$  соответственно;  $p < 0,001$ ), так и со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ ( $60,55 \pm 1,28$  и  $106,361 \pm 1,3$  соответственно;  $p < 0,001$ ). При сравнительном анализе значений этого показателя между группами пациенток с различным уровнем эстрадиола и ФСГ нами также были выявлены достоверные различия: показатель ИСИР имел достоверно меньшие значения у пациенток со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ, чем у женщин с нормальным балансом эстрадиола и ФСГ ( $60,55 \pm 1,28$  и  $69,74 \pm 0,87$  соответственно;  $p < 0,05$ ).

Диаграмма 4

Значения показателя интегрального систолического индекса ремоделирования у пациенток с АГ с различными уровнями эстрадиола и ФСГ



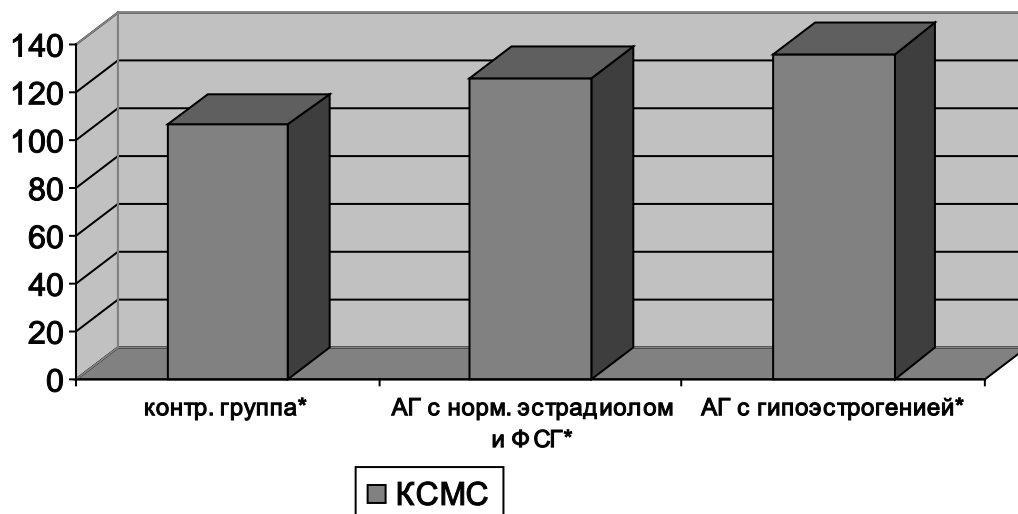
Примечание: \* -  $p < 0,05$ , - различия достоверны при сравнении встречаемости значения ИСИР в группе пациенток с АГ со снижением эстрадиола и повышением ФСГ и пациенток с АГ и нормальным уровнем эстрадиола и ФСГ

Ввиду того, что данный производный показатель позволяет оценить контрактильность миокарда левого желудочка в зависимости от степени сферизации левого желудочка, то выявленные его отличия у пациенток с АГ со снижением эстрадиола и повышением ФСГ в сравнении с контрольной группой и с группой пациенток, страдающих АГ с нормальным уровнем эстрадиола и ФСГ, могут свидетельствовать о неблагоприятных тенденциях в плане нарастающего снижения, прежде всего, насосной функции левого желудочка по мере прогрессирования ремоделирования левых камер сердца у пациенток с АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ.

Результаты анализа значений показателя КСМС, отражающих степень систолического напряжения стенки левого желудочка у пациенток исследуемых клинических групп, позволили дать оценку степени напряженности адаптационных механизмов текущего патологического процесса, затрагивающего внутрисердечную гемодинамику.

Диаграмма 5

Значения показателя конечно-систолического миокардиального стресса у пациенток с АГ с различным уровнем эстрадиола и ФСГ



Примечание: \* - различия достоверны при сравнении встречаемости значения КСМС в группе пациенток с АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ и пациенток с АГ и нормальным уровнем эстрадиола и ФСГ

Как видно из данных, представленных в диаграмме 5, в целом показатель КСМС у пациенток со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ оказался достоверно выше как в сравнении с контролем ( $135,8 \pm 16,8$  и  $106,31 \pm 15,82$  соответственно;  $p < 0,001$ ), так и с пациентками исследуемой группы с нормальным уровнем эстрадиола и ФСГ ( $135,8 \pm 16,8$  и  $125,55 \pm 19,11$  соответственно;  $p < 0,001$ ).

Достоверно более выраженное снижение значений ИСИР на фоне высоких значений объемных показателей левого желудочка и КСМС у пациенток с АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ в сравнении с группой пациенток с АГ и нормальным уровнем эстрадиола и ФСГ свидетельствует о снижении компенсаторных возможностей миокарда преодолевать возрастающие нагрузки, что приводит к более выраженному изменению геометрической формы левого желудочка и дальнейшему росту напряжения его стенок. Таким образом, у пациенток с АГ в позднем репродуктивном периоде независимо от уровней эстрадиола и ФСГ достоверный рост ИС ЛЖ в сочетании с изменениями в расчетных показателях КДОи, ИСИР и КСМС свидетельствует о снижении функциональной активности миокарда левого желудочка, преимущественно с нарушением его насосной функции, в большей степени у женщин с АГ и эстрогенным дефицитом.

### **3.2.3. Анализ показателей диастолической функции у пациенток с артериальной гипертензией с различным уровнем эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона**

Сердечный цикл можно представить в виде следующих друг за другом фаз: систолическое сокращение, активное расслабление и диастолическое наполнение. Диастола представляет собой сложный гемодинамический процесс, находящийся под влиянием целого ряда факторов, включающих в себя релаксацию (расслабление) и жесткость

миокарда левого желудочка, состояние систолической функции, размер предсердий и величину конечно-диастолического давления в левом желудочке [7, 27].

Изменение любого из этих компонентов может привести к возрастанию сопротивления наполнению левого желудочка во время диастолы, то есть к диастолической дисфункции [27].

Процесс релаксации можно разделить условно на пассивную релаксацию, когда процесс возвращения левого желудочка к первоначальным размерам и падение давления в нем происходит самостоятельно, и активную релаксацию, когда подобные изменения происходят под влиянием «накачивания» крови из левого предсердия.

Для исследования диастолической функции левого желудочка нами был проведен анализ ряда параметров, позволяющих, с одной стороны, дать оценку активной релаксации левых отделов сердца, а с другой, — жесткости миокарда левого желудочка.

При исследовании состояния диастолической функции левого желудочка у пациенток с АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ обращали на себя внимание имеющиеся в исследуемых группах изменения ряда параметров, свидетельствующих о нарушении процессов активной релаксации левого желудочка (табл.6).

Согласно Европейским рекомендациям по ЭхоКГ (2008) первостепенное значение в оценке диастолической функции левого желудочка имеют такие параметры, как скорость ранне-диастолического наполнения левого желудочка (Е), косвенно свидетельствующая о перепаде давления в левом желудочке и ВИР, отражающая степень релаксации стенки левого желудочка.

Анализ значений этих показателей у пациенток, составивших клинические группы, свидетельствовал о нарушении фазы активной релаксации независимо от уровня эстрадиола и ФСГ. Об этом говорит достоверно значимое снижение в сравнении с контролем такого

показателя, как скорость ранне-диастолического наполнения E — от  $0,84 \pm 0,11$  в контрольной группе до  $0,66 \pm 0,08$  у пациенток с АГ и нормальным уровнем эстрадиола и ФСГ и до  $0,65 \pm 0,9$  у пациенток с эстрогенным дефицитом соответственно ( $p < 0,001$ ), а также интеграла пиковой скорости раннего наполнения левого желудочка, значения которого достоверно снижались по сравнению с контролем как у пациенток с нормальным, так и со снижением эстрадиола и повышением ФСГ ( $p < 0,05$ ).

Таблица 6

Состояние показателей активной релаксации миокарда левого желудочка у пациенток с АГ с различным уровнем эстрадиола и ФСГ

Признаки	Группа I (n = 64)	Группа II (n = 62)	Группа контроля (n = 60)	P 1-2	P 1-3	P 2-3
Скорость E, (м/сек)	$0,65 \pm 0,9$	$0,66 \pm 0,08$	$0,84 \pm 0,11$	$>0,05$	$<0,001$	$<0,001$
Интеграл E (м)	$0,09 \pm 0,03$	$0,11 \pm 0,03$	$0,14 \pm 0,03$	$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$
Интеграл E /общий ин. потока (ед)	$0,53 \pm 0,06$	$0,57 \pm 0,08$	$0,63 \pm 0,07$	$>0,05$	$<0,001$	$<0,05$
ВИР (мсек)	$106,6 \pm 5,79$	$103,6 \pm 6,5$	$66,45 \pm 6,51$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$

Примечание: \* —  $p < 0,05$  — здесь и далее различия достоверны

Снижение вышеперечисленных показателей сопровождалось достоверно значимым ростом в исследуемых клинических группах в сравнении с контролем значения времени изоволюмического расслабления (от  $66,45 \pm 6,51$  в контрольной группе до  $103,6 \pm 6,5$  у пациенток с нормальным уровнем эстрадиола и ФСГ и  $106,6 \pm 5,79$  у пациенток со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ соответственно;  $p < 0,001$ ).

При этом выявленные изменения у пациенток обеих клинических групп сопровождалось достоверным снижением соотношения: интеграл скорости ранне-диастолического наполнения E / общий интеграл трансмитрального

потока - от  $0,63 \pm 0,07$  в контрольной группе до  $0,57 \pm 0,08$  у пациенток с АГ с нормальным балансом эстрадиола и ФСГ ( $p < 0,05$ ) и до  $0,53 \pm 0,06$  в группе со снижением эстрадиола и повышением ФСГ ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, полученные данные указывают на то, что у пациенток с АГ независимо от уровня эстрадиола и ФСГ имеет место нарушение процессов активного расслабления миокарда левого желудочка.

Таблица 7

Показатели жесткости миокарда левого желудочка у пациенток с АГ с различным уровнем эстрадиола и ФСГ

Признаки	Группа I (n = 64)	Группа II (n = 62)	Группа контроля (n=60)	P 1-2	P1-3	P 2-3
Скорость А (м/сек)	$0,67 \pm 0,15$	$0,62 \pm 0,06$	$0,61 \pm 0,15$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
Интеграл А (м)	$0,08 \pm 0,02$	$0,09 \pm 0,01$	$0,08 \pm 0,01$	$<0,05$	$>0,05$	$>0,05$
Интеграл А/интеграл Е (ед)	$0,86 \pm 0,21$	$0,78 \pm 0,27$	$0,65 \pm 0,16$	$<0,05$	$<0,001$	$>0,05$
Интеграл А/общий интеграл потока (ед)	$0,45 \pm 0,06$	$0,46 \pm 0,07$	$0,37 \pm 0,07$	$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$
Время замедления Е (мсек)	$120,5 \pm 14,65$	$145,3 \pm 33,77$	$180,35 \pm 20,9$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,05$
КДД (мм.рт.ст.)	$17,1 \pm 3,2$	$13,91 \pm 3,89$	$10,92 \pm 2,39$	$<0,05$	$<0,001$	$<0,001$
КДНС (дин/см <sup>2</sup> )	$19,2 \pm 4,03$	$13,24 \pm 4,97$	$10,82 \pm 2,82$	$<0,001$	$0,001$	$<0,01$

Примечание: \* —  $p < 0,05$  — здесь и далее различия достоверны

Однако достоверно большие значения ВИР у пациенток со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ, чем у пациенток с нормальным их содержанием, свидетельствуют о диастолической дисфункции и более выраженном нарушении активной релаксации левого желудочка по варианту

ригидного типа диастолической дисфункции ( $106,6 \pm 5,79$  и  $103,6 \pm 6,5$  соответственно;  $p < 0,001$ ).

Как видно из таблицы 7, основные и производные величины, характеризующие жесткость миокарда левого желудочка, у пациенток с различным уровнем эстрадиола и ФСГ существенно отличались от значений в контрольной группе и свидетельствовали о снижении эластичности миокарда левого желудочка и повышении его жесткости у пациенток с АГ обеих клинических групп.

Наиболее чувствительным показателем, отражающим эластичность (жесткость) миокарда левого желудочка, является величина времени замедления потока E, которая достоверно снижалась от  $180,35 \pm 2,73$  в контрольной группе до  $145,30 \pm 3,31$  у пациенток с нормальным уровнем эстрадиола и ФСГ ( $p < 0,05$ ) до  $120,5 \pm 14,65$  у пациенток с эстрогенным дефицитом ( $p < 0,001$ ).

Интеграл A / интеграл E, тесно коррелирующий с конечно-диастолическим давлением в левом желудочке, оказался достоверно выше у пациенток с снижением эстрадиола и повышением ФСГ ( $p < 0,001$ ) и практически не отличался от контроля у пациенток с нормальным уровнем эстрадиола и ФСГ. Однако отношение: интеграл A / общий интеграл трансмитрального потока, отражающее активный вклад предсердий в наполнение левого желудочка, достоверно возросло как у пациенток с нормальным уровнем эстрадиола и ФСГ, так и с эстрогенным дефицитом при сопоставлении с контролем ( $0,46 \pm 0,07$  у женщин с нормальным уровнем эстрадиола и ФСГ,  $0,45 \pm 0,06$  при гипоэстрогении и  $0,37 \pm 0,07$  в контрольной группе соответственно;  $p < 0,05$ ).

Достоверные различия в сравнении с контролем выявлены в показателе конечно-диастолического напряжения стенки левого желудочка (КДНС), который отражает напряжение стенки левого желудочка в конце диастолы и свидетельствует о выраженности снижения эластичности миокарда левого желудочка. Значения вышеуказанного показателя оказались статистически



значимо выше у пациенток обеих клинических групп:  $10,82 \pm 2,82$  — в контрольной группе,  $13,24 \pm 4,97$  — в группе пациенток с нормальным балансом эстрадиола и ФСГ ( $p < 0,001$ ) и  $19,2 \pm 4,03$  — в группе пациенток с эстрогенным дефицитом соответственно ( $p < 0,001$ ).

При сравнительном анализе показателей жесткости миокарда левого желудочка между больными исследуемых клинических групп установлено, что женщины с снижением эстрадиола и повышением ФСГ имели достоверно большие значения интеграла А, соотношения интеграл А/ интеграл Е ( $p < 0,05$ ), КДНС ( $p < 0,05$ ) на фоне низких значений времени замедления Е, что свидетельствовало о большей степени жесткости миокарда левого желудочка у данной категории больных, чем у пациенток с АГ и нормальным балансом эстрадиола и ФСГ.

Таким образом, представленные данные сравнительного анализа диастолической функции ЛЖ у пациенток с АГ независимо от уровня эстрадиола и ФСГ свидетельствуют о наличии у них диастолической дисфункции как с нарушением активной релаксации, так и повышением жесткости миокарда левого желудочка, при этом в большей степени выраженных у пациенток со снижением баланса эстрадиола и повышением ФСГ в сыворотке крови.

## ГЛАВА IV

# РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОК КЛИНИЧЕСКИХ ГРУПП С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ ЭСТРАДИОЛА И ФОЛЛИКУЛОСТИМУЛИРУЮЩЕГО ГОРМОНА И ВЛИЯНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ЭСТРОГЕННОМ ДЕФИЦИТЕ НА КАРДИОГЕМОДИНАМИКУ ЛЕВЫХ КАМЕР СЕРДЦА И ВЕГЕТАТИВНЫЙ ГОМЕОСТАЗ

### **4.1. Анализ показателей эндотелиальной функции по данным пробы с постокклюзионной реактивной гиперемией у пациенток с артериальной гипертензией и различным уровнем эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона**

Согласно современным данным, одно из важнейших мест в развитии и прогрессировании кардиоваскулярной патологии занимает дисфункция эндотелия, регулирующая равновесие таких процессов, как поддержание тонуса и структуры сосудов, гемостаза, местного воспаления и проницаемости сосудистой стенки [115,131].

Наличие поражения органов-мишеней и, в первую очередь, сосудистого русла с развитием атеросклероза позволяют предполагать снижение вазомоторной функции эндотелия у пациенток с АГ и, прежде всего, с эстрогенным дефицитом.

Как видно из данных, представленных в таблице 8, при проведении пробы с постокклюзионной реактивной гиперемией для пациенток, страдающих АГ независимо от уровней эстрадиола и ФСГ, характерно снижение показателей прироста диаметра плечевой артерии.

Так, % дилатации плечевой артерии оказался достоверно ниже, чем в контроле как у пациенток с АГ и нормальным уровнем эстрадиола и ФСГ ( $9,9 \pm 1,8\%$  в контроле и  $8,1 \pm 0,4\%$  у пациенток с АГ и нормальным уровнем эстрадиола и ФСГ соответственно;  $p < 0,001$ ), так и с гипоестрогенией ( $9,9 \pm$

1,8% в контроле и  $5,9 \pm 0,4$  % у пациенток с АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ соответственно;  $p < 0,001$ ), причем в большей степени у пациенток с АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ, чем с сохраненным уровнем эстрадиола и ФСГ ( $p < 0,001$ ).

Таблица 8

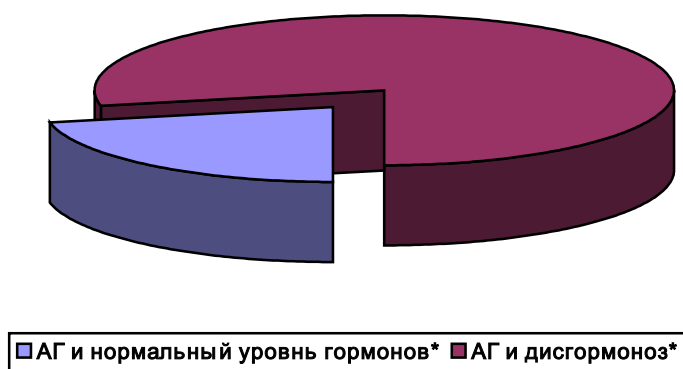
Изменение диаметра плечевой артерии в пробе с постокклюзионной реактивной гиперемией у пациенток с АГ в позднем репродуктивном периоде в зависимости от уровней эстрадиола и ФСГ

Признаки	Группа I (n = 64)	Группа II (n = 62)	Группа контроля (n=60)	P 1-2	P1-3	P 2-3
Диаметр ОСА (мм)	$7,08 \pm 0,7$	$6,6 \pm 0,2$	$5,86 \pm 0,41$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$
Диаметр ПА (мм)	$3,70 \pm 0,04$	$4,1 \pm 0,06$	$3,80 \pm 0,04$	$<0,05$	$>0,05$	$<0,001$
% дилатации ПА	$5,9 \pm 0,4$ %	$8,1 \pm 0,4$ %	$9,9 \pm 1,8$ %	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$

Примечание: \*—  $p < 0,05$  — здесь и далее различия достоверны

Диаграмма 6

Частота выявления инерционного типа вазомоторной реакции у пациенток с АГ в зависимости от уровня эстрадиола и ФСГ



Примечание: \* -  $p < 0.05$ , - различия достоверны при сравнении встречаемости инерционного типа вазомоторной реакции в группе пациенток с АГ со снижением эстрадиола и повышением ФСГ и пациенток с АГ и нормальным уровнем эстрадиола и ФСГ

При этом следует отметить, что у пациенток с АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ при проведении пробы реактивной гиперемии на фоне достоверного снижения вазомоторной функции эндотелия ПА, практически в каждом втором случае (в 56,3% случаев) выявлялся инерционный тип вазомоторной реакции, для которого характерно отсутствие реакции в течение 2-х минут от начала пробы, что может свидетельствовать о доклинических (начальных) признаках атеросклероза. Тогда как у пациенток с АГ и нормальным уровнем эстрадиола и ФСГ этот тип реакции встречался реже, — лишь 20,8% случаев.

Кроме того, при оценке внутрипросветных диаметров сосудов эластического и мышечного типов выявлено, что у пациенток с АГ, независимо от статуса половых гормонов, сонная артерия расширена относительно размера плечевой артерии ( $7,08 \pm 0,7$  и  $3,70 \pm 0,04$  у пациенток с АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ;  $p < 0,001$ ) и ( $6,6 \pm 0,2$  и  $4,1 \pm 0,06$  у пациенток с АГ с нормальным уровнем эстрадиола и ФСГ;  $p < 0,001$ ).

Складывается впечатление, что артерии с преобладанием эластиновых структур подвержены воздействию гемодинамических факторов в большей степени, чем артерии с гладкомышечным и коллагеновыми волокнами, а выявленная прямая корреляционная связь между уровнем САД и увеличением диаметра просвета ОСА у пациенток с АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ ( $r=0,50$ ;  $p=0,001$ ) может свидетельствовать о том, что ведущее место в расширении ОСА, как признака ремоделирования и доклинического атеросклеротического поражения сосудистой стенки, занимает уровень САД, по-видимому, обусловленный более выраженной вариабельностью этого показателя на фоне эстрогенного дефицита. Выявленная обратная корреляционная связь между напряжением сдвига на эндотелии общих сонных артерий и толщиной комплекса интима-медиа у пациентов с АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ ( $r =$

0,54;  $p=0,0001$ ), а также диаметром ОСА в данной клинической группе ( $r=-0,48$ ;  $p=0,0001$ ), может свидетельствовать о том, что расширение просвета снижает напряжение сдвига на эндотелии, что может путем влияния на механизмы выработки оксида азота стимулировать констрикцию мышечных клеток меди, увеличение тонуса и толщины сосудистой стенки. Кроме того, у пациенток с АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ наблюдался достоверно меньший дилатирующий ответ эндотелия при пробе с реактивной гиперемией, чем у пациенток с АГ и нормальным уровнем эстрадиола и ФСГ, что связано с более глубокими органическими изменениями в гладких мышечных клетках сосудистой стенки. Полученные результаты исследования на данном этапе свидетельствуют о существенной роли снижения уровня эстрадиола и повышения ФСГ в прогрессировании АГ у женщин в позднем репродуктивном периоде и, прежде всего, за счет увеличения жесткости сосудистой стенки и развития эндотелиальной дисфункции.

#### **4.2. Анализ показателей структурно-функционального состояния левых отделов сердца у пациенток с артериальной гипертензией и гипоестрогенией в позднем репродуктивном периоде в зависимости от функции эндотелия периферических артерий**

Ряд исследований, проведенных в последнее десятилетие, показал, что развитие эндотелиальной дисфункции при АГ и влияние ее на процессы структурной перестройки левых камер сердца можно рассматривать в качестве прогностического фактора развития хронической сердечной недостаточности [103,104]. Имеются данные о влиянии дисфункции эндотелия на формирование различных типов ремоделирования левых камер сердца у женщин в постменопаузе [49]. Однако данные о влиянии эндотелиальной дисфункции у женщин с гипоестрогенией на сердечную гемодинамику носят противоречивый характер.

В связи с этим, целью нашего исследования на втором этапе явилась оценка влияния эндотелиальной дисфункции у пациенток, страдающих АГ, на состояние сердечной гемодинамики и частоту формирования различных типов ремоделирования у женщин с АГ в позднем репродуктивном периоде со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ.

В соответствии с целью и в зависимости от поставленных задач, на основании дуплексного сканирования артерий верхних конечностей с проведением теста эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД), пациентки I группы с АГ и гипоэстрогенией были разделены на две клинические подгруппы: I подгруппу составили женщины с АГ в позднем репродуктивном периоде со снижением эстрадиола и повышением ФСГ и наличием эндотелиальной дисфункции периферических артерий (ЭЗВД+), во вторую подгруппу вошли пациентки с АГ в позднем репродуктивном периоде со снижением эстрадиола и повышением ФСГ и с сохраненной функцией эндотелия периферических артерий (ЭЗВД-). Следует отметить, что 6 пациенток с АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ отказались от дальнейшего обследования. В связи с этим на данном этапе исследованию подверглись 56 пациенток с АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ.

#### **4.2.1. Анализ структурно-геометрических показателей левых камер сердца и вариантов ремоделирования левого желудочка у женщин при артериальной гипертензии с эстрогенным дефицитом в позднем репродуктивном периоде в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий**

При анализе морфометрических показателей, характеризующих структурно-геометрическое состояние левого желудочка у больных АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ и наличием эндотелиальной дисфункции периферических артерий, выявлены изменения

ряда параметров Эхо КГ, отличающихся от таковых в группе с АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ и с нормальной функцией эндотелия (табл.9).

Таблица 9

Структурно-геометрические показатели левых камер сердца у пациенток с АГ в позднем репродуктивном периоде с эстрогенным дефицитом в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

Признаки	АГ ЭЗВД- (n=24)	АГ ЭЗВД+ (n=32)	P1-2
ИС ЛП, (ед)	0,66±0,102	0,74±0,13	<0,05
ИСЛЖ диаст (ед)	0,62±0,06	0,68±0,03	<0,05
ММЛЖ, (г)	209,75±19,39	232,84±29,06	<0,05
ИММЛЖ, (г/м <sup>2</sup> )	109,67±11,92	123,94±8,66	<0,05
ТМЖП сист., (см)	1,53±0,18	1,56±0,07	>0,05
ТМЖП диаст. (см)	1,06±0,09	1,08±0,13	>0,05
ТЗСЛЖ сист. (см)	1,66±0,17	1,62±0,11	>0,05
ТЗСЛЖ диаст. (см)	1,13±0,05	1,09±0,09	>0,05
ОТ МЖП, (ед)	0,46±0,05	0,45±0,04	>0,05
ОТ ЗСЛЖ, (ед)	0,45±0,031	0,49±0,039	<0,05
ОТС, (ед)	0,43±0,04	0,48±0,04	<0,05
КДР, (см)	4,56±0,20	4,87±0,17	<0,05
КСР, (см)	2,94±0,34	3,02±0,14	>0,05
КДОи/ИММЛЖ, (ед)	0,98±0,16	0,91±0,08	<0,05

Примечание: \*— p<0,05 — здесь и далее различия достоверны

У пациенток с АГ, эстрогенным дефицитом и эндотелиальной дисфункцией в сравнении с группой больных АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ, но с сохраненной функцией эндотелия

периферических артерий, оказались достоверно выше такие морфометрические показатели, как ИСЛП ( $0,74 \pm 0,13$   $0,66 \pm 0,01$  у больных АГ с гипоэстрогенией и эндотелиальной дисфункцией и  $0,66 \pm 0,10$  в группе пациентов с АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ и нормальной функцией эндотелия;  $p < 0,05$ ) и ИС ЛЖ ( $0,68 \pm 0,03$  у больных у больных АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ и эндотелиальной дисфункцией и  $0,62 \pm 0,06$  в группе пациентов с АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ и нормальной функцией эндотелия;  $p < 0,05$ ).

Полученные данные свидетельствовали о более выраженном нарушении геометрии левых камер сердца с переходом к гемодинамически невыгодной сферической форме у пациентов с АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ и эндотелиальной дисфункцией, чем у больных АГ с гипоэстрогенией и сохраненной функцией эндотелия периферических артерий.

Статистически значимые различия у пациенток с АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ и эндотелиальной дисфункцией в сравнении с больными той же группы, но без эндотелиальной дисфункции, получены в значениях ИММЛЖ, которые оказались достоверно большими у пациенток с АГ и эндотелиальной дисфункцией периферических артерий ( $123,94 \pm 8,66$  и  $109,67 \pm 11,92$  соответственно;  $p < 0,05$ ). Аналогичные данные получены и при сравнительном анализе показателя относительной толщины задней стенки левого желудочка в диастолу, который также оказался достоверно большим у пациентов с эндотелиальной дисфункцией ( $0,49 \pm 0,03$  и  $0,45 \pm 0,04$  соответственно;  $p < 0,05$ ). При этом мы не выявили достоверных различий в сравниваемых подгруппах в значениях относительной толщины межжелудочковой перегородки в диастолу. Это может свидетельствовать о превалировании у пациентов с АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ, имеющих эндотелиальную дисфункцию периферических



артерий, ассиметричного увеличения стенок левого желудочка в основном за счет гипертрофии его задней стенки.

Достоверные различия между сравниваемыми группами пациенток с АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ в зависимости от состояния эндотелия периферических артерий получены и в значениях показателей диаметра левого желудочка в диастолу. Так, конечно-диастолический размер левого желудочка увеличивался от  $4,56 \pm 0,20$  у пациенток с АГ и гипоэстрогенией без эндотелиальной дисфункции до  $4,87 \pm 0,17$  при наличии эндотелиальной дисфункции ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, при сопоставлении параметров, характеризующих структурно-геометрическое состояние левых камер сердца у пациенток с АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ, оказалось, что женщины с эндотелиальной дисфункцией периферических артерий имели достоверно большие значения ИС ЛП, ИС ЛЖ и КДР при достоверно больших значениях ОТ ЗСЛЖ в диастолу. Полученные данные позволяют предположить, что процесс структурной перестройки левых камер сердца при наличии эндотелиальной дисфункции периферических артерий протекает как с формированием ГМЛЖ, так и с дилатацией полости ЛЖ.

Анализ частоты формирования различных вариантов структурно-геометрической перестройки левого желудочка показал, что у пациенток с АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ в обеих исследуемых подгруппах присутствуют все известные варианты структурной перестройки левого желудочка, однако частота их встречаемости варьировала (табл.10).

Так, среди пациенток с АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ с сохраненной функцией эндотелия периферических артерий нормальная геометрическая модель левого желудочка сохранялась почти в 1/3 случаев (37,5%). При этом среди вариантов структурно-геометрической перестройки с гипертрофией миокарда левого желудочка чаще, чем другие типы ремоделирования, встречался эксцентрический

вариант ГМЛЖ (6 случаев — 25%). Частота выявления данного варианта гипертрофии статистически значимо превышала удельный вес концентрической ГМЛЖ в группе больных АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ и нормальной функцией эндотелия периферических артерий ( $p < 0,01$ ).

Таблица 10

Типы ремоделирования левого желудочка у пациенток с АГ в позднем репродуктивном периоде со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

Тип ремоделирования	АГ ЭЗВД- (n=24)	АГ ЭЗВД+ (n=32)
Нормальная геометрия	9 (37,5 %)	8 (25 %) *
КР	7 (29,2 %)	6 (18,8 %)*
Всего случаев ГМЛЖ в том числе:	8 (33,3 %)	18 (56,25 %) *
ЭТ ГМЛЖ	6 (25 %)	9 (28,125 %)
КТ ГМЛЖ	2 (8,3 %)	9 (28,125 %) *

Примечание: \* -  $p < 0,05$ , - при сравнении групп пациенток с АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ и эндотелиальной дисфункцией периферических артерий и без нее

У больных АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ и эндотелиальной дисфункцией периферических артерий нормальная геометрическая модель сохранялась в каждом четвертом случае (25%). Так же как и среди больных АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ и нормальной функцией эндотелия выявлялись все типы ремоделирования левого желудочка. Однако статистически значимо чаще по сравнению с больными с нормальной функцией эндотелия периферических артерий определялся вариант концентрического ремоделирования левого желудочка: 7 случаев (29,2 %) по сравнению с 6 (18,75%). Аналогичные данные получены и в отношении частоты формирования концентрического варианта ГМЛЖ: 9 случаев (28,125%) по сравнению с двумя (8,3%) соответственно ( $p < 0,05$ ). При этом в пределах указанной подгруппы

очевидного преобладания того или иного варианта гипертрофического ремоделирования не отмечено.

#### 4.2.2. Анализ показателей систолической функции у пациенток с артериальной гипертензией и эстрогенным дефицитом в позднем репродуктивном периоде в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

Анализ структурно-функционального состояния левого желудочка у пациенток с АГ в позднем репродуктивном периоде с гипозэстрогенией в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий выявил достоверные различия в ряде показателей, характеризующих систолическую функцию ЛЖ (табл.11).

Таблица 11

Показатели систолической функции левого желудочка у пациенток с артериальной гипертензией и эстрогенным дефицитом в позднем репродуктивном периоде в зависимости от состояния функции эндотелия периферических артерий

Признаки	АГ ЭДЗВ- (n=24)	АГ ЭДЗВ+ (n=32)	P1-2
КДО и, (мл/м <sup>2</sup> )	55,24±2,89	60,67±7,59	<0,05
КСО и, (мл/м <sup>2</sup> )	16,99±4,64	19,55±2,14	0,05
FS, (%)	37,60±6,91	36,99±3,11	>0,05
FE, (%)	67,17±7,71	66,32±3,65	>0,05
УО и, (мл/м <sup>2</sup> )	38,25±6,11	40,56±7,70	>0,05
Ао пик ускорение, (сек)	1,05±0,25	1,08±0,16	>0,05
АО время ускорения, (м/сек)	83,00±22,50	66,88±7,38	<0,001
Ао инт. потока, (м)	0,22±0,038	0,21±0,072	>0,05
Ао пиковый градиент, (мм. рт. Ст.)	4,27±1,02	3,87±1,51	>0,05
КСМС, (дин/см)	120,68±16,7	129,1±9,78	<0,05
ИСИР, (Ед).	125,71±14,6	114,35±12,6	<0,05

Примечание: \*— p<0,05 — здесь и далее различия достоверны

Такие эхокардиографические показатели, как КДОи и КСОи, отражающие состояние насосной функции левого желудочка у пациентов с эндотелиальной дисфункцией, были достоверно выше, чем в группе пациенток без нее ( $p < 0,05$ ).

Особый интерес, на наш взгляд, заслуживают данные, полученные при сравнительной оценке показателей, отражающих состояние сократительной функции ЛЖ (ФС, ФВ и ИСИР) у пациенток со снижением эстрогенного резерва яичников и эндотелиальной дисфункцией, а также без нее.

Как видно из данных, представленных в таблице 11, достоверный рост объемных показателей левого желудочка у пациентов с эндотелиальной дисфункцией при практически равнозначных показателях ФВ и ФС сопровождался достоверным снижением ИСИР (от  $125,71 \pm 14,6$  - у пациентов с АГ с нормальной функцией эндотелия периферических сосудов до  $114,35 \pm 12,6$  в группе с эндотелиальной дисфункцией соответственно,  $p < 0,05$ ). Достоверный рост значений КСМС (от  $120,68 \pm 16,7$  у пациенток с нормальной функцией эндотелия до  $129,10 \pm 9,78$  у пациенток с эндотелиальной дисфункцией соответственно;  $p < 0,05$ ) свидетельствует о том, что наличие эндотелиальной дисфункции периферических артерий у пациенток с АГ и гипоэстрогенией приводит к снижению функциональной активности миокарда левого желудочка и способно влиять на структурно-функциональную перестройку левых камер сердца, приводя к нарушению насосной функции миокарда левого желудочка или усугублять уже имеющуюся систолическую дисфункцию.

Таким образом, по данным нашего исследования наличие эндотелиальной дисфункции у пациенток с АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ приводит к более значимым изменениям в геометрии левых камер сердца, чем у пациенток без ее формирования. Указанные изменения проявляются в виде значительной дилатации полости левого желудочка, нарушения его геометрии с переходом к гемодинамически невыгодной сферической форме и изменения эксцентриситета с большей

заинтересованностью ЗСЛЖ в поддержании сердечного выброса. При этом, структурная перестройка у пациенток с АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ в позднем репродуктивном периоде с эндотелиальной дисфункцией, помимо еще большего, чем у пациенток с нормальной функцией эндотелия, расширения полости левого желудочка ведет и к большему росту КСМС, что в условиях повышенной постнагрузки часто обуславливает так называемое функциональное постнагрузочное разобщение и, как следствие, — снижение функциональной активности миокарда левого желудочка.

#### **4.2.3. Диастолическая функция левого желудочка у пациенток с артериальной гипертензией и гипоэстрогенией в позднем репродуктивном периоде в зависимости от состояния функции эндотелия периферических артерий**

В процессе анализа морфометрических и структурно-геометрических особенностей у пациенток с АГ в позднем репродуктивном периоде со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ в зависимости от состояния функции эндотелия периферических артерий были выявлены элементы ремоделирования левых камер сердца, которые в соответствии с современными представлениями детерминируют процесс диастолического наполнения. Под воздействием таких стимулов, как повышенный гемодинамический стресс на стенку сердца или влияние эффекторов нейроэндокринных систем развивается «диастолическая дисфункция», в основе которой лежит структурная и функциональная перестройка как кардиомиоцитарного, так и интерстициального компонентов миокарда. И если в первом случае речь, прежде всего, идет о нарушении активного расслабления, то во втором — о повышении жесткости миокарда. Таким образом, в определении ремоделирования сердца оказываются

задействованными оба основных фактора, ответственных за заполнение ЛЖ [2,7,8].

В таблице 12 представлены доплерэхокардиографические показатели трансмитрального потока у пациенток с АГ с эндотелиальной дисфункцией и без ее формирования. Данные, полученные при анализе показателей доплеровского трансмитрального потока у пациенток с АГ и эндотелиальной дисфункцией, свидетельствовали об имеющихся нарушениях диастолического наполнения левого желудочка.

Таблица 12

Основные показатели диастолической функции миокарда левого желудочка у пациенток с АГ и гипоестрогенией в позднем репродуктивном периоде в зависимости от состояния функции эндотелия периферических артерий

Признаки	АГЭЗВД- (n=24)	АГ ЭЗВД + (n=32)	P1-2
Скорость E, (м/с)	0,68±0,06	0,63±0,095	<0,05
Интеграл E, (м)	0,104±0,016	0,095±0,013	<0,05
Интеграл E/общий интеграл потока, (ед)	0,56±0,054	0,52±0,048	<0,01
ВИР, (мсек)	102,00±6,88	108,81±1,42	<0,05

Примечание: \*—  $p < 0,05$  — здесь и далее различия достоверны

Так, у пациенток с АГ и эндотелиальной дисфункцией отмечено достоверное снижение в сравнении с больными без ее формирования значений пиковой скорости ранне-диастолического наполнения левого желудочка E ( $0,68 \pm 0,06$  и  $0,63 \pm 0,10$  соответственно;  $p < 0,05$ ) и интеграла пиковой скорости E ( $0,10 \pm 0,02$  и  $0,10 \pm 0,01$  соответственно;  $p < 0,05$ ), что в сочетании с достоверно значимым ( $p < 0,05$ ) ростом у пациенток с АГ и эндотелиальной дисфункцией в сравнении с женщинами с нормальной функцией эндотелия значений показателя ВИР ( $p < 0,05$ ) свидетельствует об

имеющейся у первых диастолической дисфункции с нарушением фазы активной релаксации.

Таблица 13

Показатели жесткости миокарда левого желудочка у пациенток с АГ и гипоестрогенией в позднем репродуктивном периоде в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических сосудов

Признаки	АГ с ЭЗВД- (n=24)	АГ с ЭЗВД+ (n=32)	P1-2
Скорость А, (м/сек)	0,62±0,05	0,64±0,17	>0,05
Интеграл А, (м)	0,080±0,014	0,087±0,014	>0,05
Интеграл А/интеграл Е, (ед)	0,78±0,15	0,92±0,18	<0,05
Интеграл А/общий интеграл потока, (ед)	0,42±0,036	0,47±0,0056	<0,01
Время замедления Е, (мсек)	143,33±33,7	119,06±9,63	<0,001
КДНС, (дин/см <sup>2</sup> )	16,91±3,04	19,23±5,61	<0,01

Примечание: \*—  $p < 0,05$  — здесь и далее различия достоверны

Ожидаемым у пациенток с АГ и эндотелиальной дисфункцией в сравнении с группой пациенток без ее формирования оказался рост таких оценочных параметров диастолической функции левого желудочка, как соотношения интеграл А/интеграл Е (от 0,78±0,15 — в группе у пациенток с АГ с нормальной функцией эндотелия до 0,92±0,18 — у пациенток с АГ и эндотелиальной дисфункцией соответственно;  $p < 0,05$ ) и интеграл А / общий интеграл потока (от 0,42±0,036 — у пациенток с АГ и нормальной функцией эндотелия до 0,47±0,0056 — в группе пациенток с АГ и эндотелиальной дисфункцией;  $p < 0,01$ ), при достоверном снижении значений времени замедления потока Е ( $p < 0,001$ ), что указывало на более выраженную диастолическую дисфункцию левого желудочка при формировании эндотелиальной дисфункции, обусловленную не только нарушением

релаксации, но и повышением жесткости миокарда левого желудочка (табл.13).

В случае меридионального стресса в конце фазы диастолы желудочков установлено, что развитие ГМЛЖ приводит к его росту и следует параллельно характеру нарушения диастолического наполнения. Поэтому достоверно большие параметры меридионального стресса в конце диастолы оказались у пациенток с АГ и эндотелиальной дисфункцией, у которых имеются более выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка и нарушения диастолической функции левого желудочка, чем у пациенток с АГ и нормальной функцией эндотелия ( $p < 0,01$ ). Этот факт важен, так как снижение релаксационных свойств гипертрофированного вследствие повышения жесткости миокарда влечет за собой повышение миокардиального напряжения стенки в диастолу, что снижает адекватность перфузии миокарда кровью, особенно его субэндокардиальных слоев.

Таким образом, при попарном сравнении клинических групп пациенток с АГ и эндотелиальной дисфункцией и пациенток с АГ и сохраненной функцией эндотелия можно отметить определенное сходство в изменениях ряда показателей структурно-геометрического, структурно-функционального состояния левых отделов сердца и диастолической функции левого желудочка.

Однако при сопоставимых по уровню половых гормонов продолжительности АГ и практически равнозначных в сравниваемых группах средних значений АД у пациенток с АГ и эндотелиальной дисфункцией достоверно чаще структурная перестройка левых камер сердца протекала с формированием гипертрофических типов структурно-геометрической перестройки левого желудочка, причем практически в равной степени как эцентрических, так и концентрических ее вариантов. Одной из причин частого развития гипертрофических типов ремоделирования у пациенток с АГ, гормональным дисбалансом и дисфункцией эндотелия периферических артерий может являться повышение



хронической нагрузки на миокард, с одной стороны, за счет жесткости, повышения периферического сосудистого сопротивления вследствие АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ, с другой — за счет дефицита оксида азота (NO) и повышении концентрации эндотелина при развитии дисфункции эндотелия периферических артерий, который способствует росту мышечной массы и ускоряет процесс развития ГМЛЖ. У пациенток с АГ и нормальной функцией эндотелия при отсутствии компонента дополнительной перегрузки левых камер сердца добавочным сопротивлением сосудистого русла лидирующее место среди основных типов геометрической перестройки левых камер сердца принадлежало нормальной геометрии и концентрическому ремоделированию, тогда как гипертрофические типы встречались достоверно реже чем среди пациенток с АГ и эндотелиальной дисфункцией. При этом следует отметить, что у пациенток с АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ и нормальной функцией эндотелия чаще, чем у пациенток с АГ, гипоестрогенией и эндотелиальной дисфункцией, формировался эксцентрический вариант ГМЛЖ, что, прежде всего, связано со снижением кардиопротективных эффектов эстрадиола. В частности, дефицит эстрадиола способствует повышению чувствительности к хлористому натрию, что приводит к задержке жидкости в организме. Таким образом, при перегрузке объемом на фоне увеличения преднагрузки развивается дилатация ЛЖ, которая преобладает над утолщением его стенки [1,14,16,44,73]. Также снижение концентрации эстрадиола в крови усугубляет эндотелиальную дисфункцию, ведет к достоверному подъему АД за счет повышения активности ренина плазмы крови, сопровождается уменьшением уровня натрийуретического пептида [225].

Одной из задач ГМЛЖ при АГ является компенсация возрастающей нагрузки на миокард [118] в фазу как систолы, так и диастолы сердечного цикла. Поддержанию сердечного выброса способствуют ГМЛЖ и механизм Франка-Старлинга. У пациенток с АГ со снижением уровня эстрадиола и

повышением ФСГ и эндотелиальной дисфункцией в отличие от пациенток с АГ, нарушением гормонального баланса и нормальной функцией эндотелия отмечена корреляционная связь между конечным диастолическим объемом и ударным объемом ( $r=0,52$ ;  $p<0,01$ ), однако рост объемных показателей левого желудочка не приводил к увеличению фракции выброса, а, напротив, сопровождался ее снижением, что свидетельствует о нарушении реализации зависимости Франка-Старлинга у пациенток с АГ со снижением эстрадиола и повышением ФСГ и эндотелиальной дисфункцией. Развитие дилатации полости левого желудочка, имевшее место у пациенток с АГ с эстрогенным дефицитом и эндотелиальной дисфункцией, является важным фактором повышения систолического миокардиального стресса КСМС, что, в конечном итоге, свидетельствует о снижении функциональной активности миокарда левого желудочка, и впоследствии следует ожидать снижение сократительной способности миокарда левого желудочка. У пациенток с АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ и нормальной функцией эндотелия (сопоставимых по уровню половых гормонов, тяжести и длительности АГ с женщинами с эндотелиальной дисфункцией), имеющих достоверно меньшие значения КСМС и находящиеся в пределах нормы значения фракции выброса, могут указывать на то, что процесс структурной перестройки у них носит относительно адаптивный характер, направленный на сохранение нормальной гемодинамики. Однако имеет место тенденция к изменению характера структурной перестройки и снижению функциональной активности миокарда левого желудочка, о чем свидетельствуют достоверно большие значения КСМС в группе эндотелиальной дисфункции в сравнении с женщинами с сохраненной функцией эндотелия периферических артерий.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что процесс структурно-геометрической перестройки левых камер сердца у пациенток с АГ с эстрогенным дефицитом и эндотелиальной дисфункцией чаще, чем среди пациенток с АГ со снижением эстрадиола и повышением

ФСГ и нормальной функцией эндотелия, при сопоставимой продолжительности АГ и практически равнозначном уровне половых гормонов и АД, протекает с формированием преимущественно гипертрофических типов ремоделирования левых камер сердца и снижением функциональной активности миокарда левого желудочка в виде нарушения его насосной функции, а также диастолической дисфункции с нарушением как эластичности, так и жесткости миокарда левого желудочка.

### **4.3. Анализ состояния вегетативного гомеостаза у пациенток с артериальной гипертензией и гипозэстрогенией в позднем репродуктивном периоде при различной функции эндотелия периферических артерий и их влияние на модели структурно-геометрической перестройки левых камер сердца**

#### **4.3.1. Состояние тонуса вегетативной нервной системы у пациенток с АГ в позднем репродуктивном периоде с эстрогенным дефицитом в зависимости от функции эндотелия периферических артерий по данным кардиоритмографии**

Изучение состояния вегетативной нервной системы (ВНС) является одной из актуальных проблем современной медицины. Это обусловлено несколькими факторами и, прежде всего, большим диапазоном вегетативных нарушений и участием отделов ВНС в развитии патологических процессов [71]. Несмотря на то, что в настоящее время достигнуты определенные успехи в изучении вегетативного гомеостаза при ряде патологических состояний, в том числе при АГ и климактерическом синдроме [51], в частности, у женщин в перименопаузе отмечена гиперсипатикотония вне зависимости от причины менопаузы — хирургической или естественной [106,195], сведения, касающиеся состояния вегетативной нервной системы у

пациенток в фертильном периоде, немногочисленны и зачастую носят противоречивый характер.

Исходя из результатов, описанных выше, изучение патогенетической связи между состоянием вегетативной нервной системы сердца, эндотелия периферических артерий и частотой формирования различных типов ремоделирования левых камер сердца у пациенток с АГ, имеющих эстрогенный дефицит, на наш взгляд, заслуживают особого внимания, что и явилось целью нашего исследования на данном этапе.

Состояние вегетативного гомеостаза было изучено у 56 пациенток с АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ, вошедших в исследование, в том числе у 32 (57,1%) — с эндотелиальной дисфункцией периферических артерий и 24 (42,9%) — с нормальной функцией эндотелия периферических артерий.

Таблица 14

Тонус вегетативной нервной системы у пациенток с артериальной гипертензией, эстрогенным дефицитом и различным функциональным состоянием эндотелия периферических артерий

Признаки	АГ (n=56)	АГ ЭЗВД+ (n=32)	АГ ЭЗВД- (n=24)	P2-3
Симпатикотония	25(44,7%)	16(50%)	6(25%)	<0,01
Ваготония	10(17,8%)	6(18,8%)	4(16,6%)	>0,05
Вегетативное равновесие	21 (37,5%)	10(31,2%)	14 (58,3%)	<0,01

Примечание: \*—  $p < 0,05$  — здесь и далее различия достоверны

Как видно из данных, представленных в таблице 14 и диаграмме 7, у пациенток с АГ, гормональным дисбалансом в целом, состояние вегетативной эйтонии встречалось в 37,5% случаев. При этом достоверно чаще среди пациенток с АГ и сохраненной функцией эндотелия

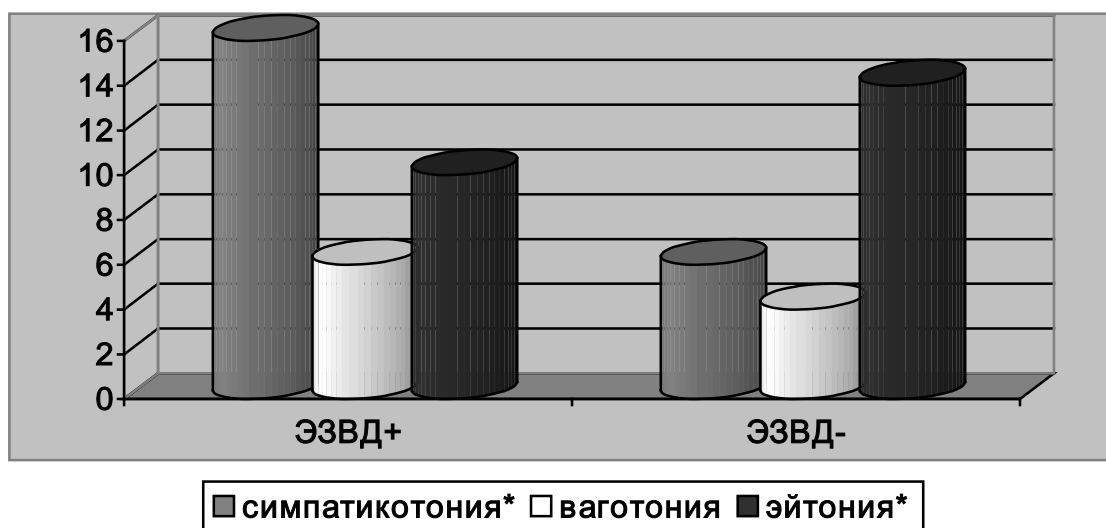
периферических артерий, чем среди больных АГ с эндотелиальной дисфункцией (в 58,3% и 31,2% случаев соответственно;  $p < 0,01$ ).

Симпатикотония среди пациенток с АГ регистрировалась практически в каждом третьем случае (в 44,7% случаев). Однако следует отметить, что повышение тонуса симпатического отдела ВНС встречалось достоверно чаще у пациентов с АГ и эндотелиальной дисфункцией — в каждом втором случае, тогда как среди пациентов группы АГ без эндотелиальной дисфункции — лишь у каждого четвертого (в 50% и 25% случаев соответственно;  $p < 0,01$ ).

Ваготония у пациенток с АГ и гипозэстрогенией диагностировалась достаточно редко — лишь в каждом пятом-шестом случаях (17,8%) — и практически с равной частотой среди пациенток с наличием эндотелиальной дисфункции и без нее (18,8% и 16,6% соответственно).

Диаграмма 7

Тонус вегетативной нервной системы у пациенток с АГ  
различной функцией эндотелия



Примечание: \* -  $p < 0.05$ , - различия достоверны при сравнении встречаемости различных типов вегетативного тонуса в группе пациенток с АГ со снижением эстрадиола и повышением ФСГ в зависимости от функции эндотелия

Достоверно большее число случаев повышения тонуса симпатического отдела ВНС среди пациентов с АГ и эндотелиальной дисфункцией при сопоставимой продолжительности АГ, проводимой терапии, уровнях эстрадиола и ФСГ позволяют предположить, что повышенный тонус симпатического отдела вегетативной нервной системы у пациенток с АГ, имеющих эстрогенный дефицит, может вносить определенный вклад в процесс структурно-функционального ремоделирования артериального русла и способствовать нарушению сосудодвигательной функции эндотелия.

Для выявления адаптивных возможностей и нарушений автономной нервной регуляции сердца у пациентов с АГ, эстрогенным дефицитом и различным функциональным состоянием эндотелия периферических артерий, вошедших в исследование, применялась активная ортостатическая проба (АОП), результаты которой представлены в таблице 15.

Таблица 15

Типы вегетативного обеспечения сердечной деятельности у пациенток с АГ, эстрогенным дефицитом и различным функциональным состоянием эндотелия периферических сосудов

Типы вегетативного обеспечения	АГ (n = 56)	АГ ЭЗВД+ (n= 32)	АГ ЭЗВД- (n = 24)	P2-3
Нормальное ВО	15 (26,8%)	6 (18,8%)	9 (37,5%)	<0,001
Недостаточное ВО	17(30,4%)	9 (28,1%)	8 (33,3%)	>0,05
Избыточное ВО	24 (42,8%)	17(53,1%)	7 (29,2%)	<0,01

Примечание: \*—  $p < 0,05$  — здесь и далее различия достоверны

Как следует из данных (табл.15), в целом у пациенток с АГ и гипоестрогенией достаточно часто встречалась повышенная реакция на АОП за счет избыточной симпатической активности — в 42,8% случаев. Реже регистрировались типы нормального или адекватного вегетативного обеспечения (ВО) и сниженной реакции на АОП в виде недостаточного вегетативного обеспечения (ВО), выявленные среди пациентов с АГ со снижением эстрадиола и повышением ФСГ в 30,4% и 42,8,9% случаев соответственно.

При сравнительном анализе показателей функциональной ортопробы у пациенток клинических групп установлено, что адекватные результаты имели место у каждой третьей пациентки с АГ, гипоэстрогенией и нормальным функциональным состоянием эндотелия периферических артерий (37,5%), тогда как среди пациенток с АГ и эндотелиальной дисфункций нормальное вегетативное обеспечение регистрировалось реже, лишь в 18,8% случаев ( $p < 0,001$ ).

Гиперсимпатикотоническая реакция на АОП выявлялась также чаще среди пациенток с АГ, эстрогенным дефицитом и эндотелиальной дисфункцией, чем среди больных АГ без нее — в 53,1% и 29,2% случаев соответственно ( $p < 0,01$ ).

Нарушение симпатовагальных взаимоотношений в регуляции ритма сердца с преобладанием парасимпатикотонии регистрировалось реже, чем симпатикотонии как среди пациенток с АГ и эндотелиальной дисфункцией периферических артерий, так и без нее (в 28,1% и 33,3% случаев соответственно).

Данные анализа вегетативного обеспечения деятельности сердца у пациенток с АГ и гипоэстрогенией, полученные при проведении ортостатической пробы, в целом и в зависимости от наличия эндотелиальной дисфункции свидетельствуют о том, что нормальные симпатовагальные взаимоотношения сохраняются у каждой четвертой пациентки, страдающей АГ и имеющей дисбаланс гормонов (26,8%); при этом достоверно чаще состояние вегетативной эйтонии встречается у пациенток с АГ и нормальной функцией эндотелия периферических артерий — в каждом третьем случае (37,5%), тогда как среди пациенток с АГ и эндотелиальной дисфункцией в два раза реже — лишь в каждом шестом (18,8%). Преобладающим типом вегетативного обеспечения у женщин с АГ и эстрогенным дефицитом являлась гиперсимпатикотония как в целом, так и в зависимости от присутствия эндотелиальной дисфункции, причем с большей частотой среди пациенток с АГ и эндотелиальной дисфункцией периферических артерий. В

целом ваготонический тип ВО отмечен у трети пациенток с АГ и гипоестрогенией (30,4%) за счет недостаточного вегетативного обеспечения с тенденцией к нарастанию регистрируемых случаев у пациенток группы АГ и эндотелиальной дисфункцией. Представляется маловероятным, что основной причиной установленных межгрупповых различий являются особенности проводимого лечения. Пациенты исследуемых групп получали сопоставимую по частоте использования терапию гипотензивными препаратами.

#### **4.3.2. Сопоставление типов вегетативного обеспечения сердечной деятельности и моделей структурно-геометрической перестройки левых камер сердца у пациенток с артериальной гипертензией, эстрогенным дефицитом и различным функциональным состоянием эндотелия периферических артерий**

Исходя из результатов нашего исследования, полученных ранее и свидетельствующих о достоверно более частом выявлении среди пациенток с АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ и эндотелиальной дисфункцией периферических артерий, нарушений вегетативной регуляции сердца с преобладанием гиперсимпатического типа ВО, изучение патогенетической связи между состоянием вегетативной нервной системы сердца, состоянием эндотелия периферических артерий и частотой формирования различных типов ремоделирования левых камер сердца у пациенток с АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ, на наш взгляд, заслуживает особого внимания, что и явилось целью нашего исследования на данном этапе.

У пациенток с АГ, гипоестрогенией и нормальной геометрией левого желудочка в 35,2% случаев отмечен нормальный тип ВО. С аналогичной частотой регистрировалось избыточное ВО (в 41,2% случаев), реже — недостаточное ВО (23,5% случаев). Проведение сравнительного анализа типов ВО у пациентов с АГ с нормальной геометрией левого желудочка в



зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий позволило установить, что нормальный тип ВО достоверно чаще регистрировался среди пациенток с АГ и нормальной функцией эндотелия, чем среди пациенток с АГ и эндотелиальной дисфункцией периферических артерий ( $p < 0,05$ ) (табл.16).

Таблица 16

Типы вегетативного обеспечения у пациенток с АГ, гипозэстрогенией и различным состоянием функции эндотелия периферических артерий с нормальной геометрией левого желудочка

Типы ВО	АГ (n = 17)	АГ ЭЗВД+ (n=8)	АГ ЭЗВД- (n = 9)	P2-3
Нормальное ВО	6 (35,2%)	2 (25%)	4 (44,4%)	P<0,05
Недостаточное ВО	4(23,5%)	2(25%)	3 (33,3%)	>0,05
Избыточное ВО	7 (41,2%)	4 (50%)	2 (22,2%)	P<0,05

Примечание: \*—  $p < 0,05$  — здесь и далее различия достоверны

Гиперсимпатикотонический тип ВО выявлялся лишь у пациенток группы АГ с эндотелиальной дисфункцией ( $p < 0,05$ ), тогда как ваготонический вариант вегетативного регулирования в сравниваемых группах встречался достоверно чаще у пациенток с АГ и сохраненной функцией эндотелия периферических артерий.

Таблица 17

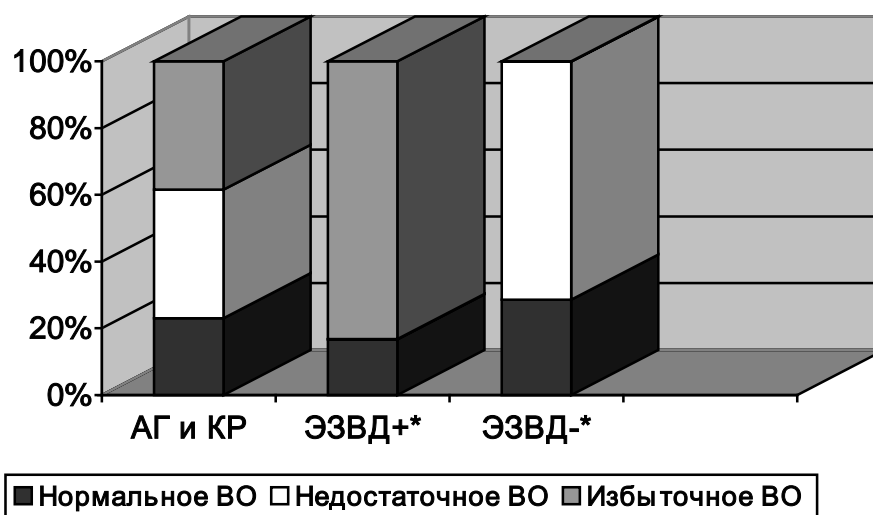
Типы вегетативного обеспечения у пациенток с АГ, различной функцией эндотелия и концентрическим ремоделированием левого желудочка

Типы ВО	АГ (n=13)	АГ ЭЗВД+ (n=6)	АГ ЭЗВД- (n=7)
Нормальное ВО	3(23,0%)	1(16,7%)	2 (28,6%)
Недостаточное ВО	5(38,5%)	-	5 (71,4%)
Избыточное ВО	5(38,5%)	5 (83,3%)	-

Типы ВО у пациенток с АГ, концентрическим ремоделированием левого желудочка и нормальной или нарушенной функцией эндотелия периферических артерий представлены в таблице 17. Концентрический тип ремоделирования левых камер левого желудочка у пациенток с АГ со снижением эстрадиола и повышением ФСГ выявлялся в 13 случаях (23,2%): в 6 случаях — у пациенток с АГ и эндотелиальной дисфункцией (18,8%) и 7 — больных АГ и сохраненной функцией эндотелия периферических артерий (29,2%).

Диаграмма 8

Типы вегетативного обеспечения у пациенток с концентрическим ремоделированием в зависимости от состояния эндотелия периферических артерий



Примечание: \* -  $p < 0,05$ , - различия достоверны при сравнении типов ВО у пациенток с АГ в позднем репродуктивном периоде со снижением эстрадиола и повышением ФСГ в зависимости от функции эндотелия периферических артерий

Результаты нашего исследования показали, что гипертрофические варианты ремоделирования левого желудочка в клинических группах больных АГ встречались достаточно часто — в 26 (46,4%) случаев, при этом достоверно чаще у пациенток с АГ и эндотелиальной дисфункцией, чем среди пациенток с АГ без эндотелиальной дисфункции: в 18 (56,3%) и 8

(33,3%) случаев соответственно;  $p < 0,05$ . При этом концентрический вариант ГМЛЖ был зарегистрирован в 9 (28,13%) случаях у больных АГ и эндотелиальной дисфункцией и лишь у 2-х пациенток (8,3%) с АГ и сохраненной функцией эндотелия периферических артерий. Эксцентрическая ГМЛЖ диагностировалась практически одинаково часто как среди больных АГ и эндотелиальной дисфункцией, так и среди пациенток с АГ без эндотелиальной дисфункции: в 9 (28,13%) и 6 (25%) случаях соответственно.

Ввиду того, что концентрический вариант ГМЛЖ среди пациентов с АГ и сохраненной функцией эндотелия периферических артерий регистрировался достаточно редко — лишь в двух случаях, — мы посчитали целесообразным ограничиться лишь констатацией факта, что в одном случае имел место недостаточный тип ВО, во втором — избыточный тип ВО.

Как показал проведенный анализ характера ВО, у пациенток с АГ и эндотелиальной дисфункцией с концентрической ГМЛЖ превалировал гиперсимпатикотонический тип ВО — в 6 (66,7%) случаях, реже и практически одинаково часто регистрировались варианты недостаточного и нормального ВО — в 2-х (22,2%) и в одном (50%) случае соответственно.

Таблица 18

Типы вегетативного обеспечения сердечной деятельности у пациенток с АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ и эксцентрической гипертрофией миокарда левого желудочка

Типы ВО	АГ (n = 15)	АГ ЭЗВД+ (n= 9)	АГ ЭЗВД- (n = 6)
Нормальное ВО	5 (33,3%)	2 (22,2%)	3 (50%)
Недостаточное ВО	5 (33,3%)	4 (44,5%)	1(16,7%)
Избыточное ВО	5 (33,4%)	3 (33,3%)	2 (33,3%)

При анализе вегетативного обеспечения у пациентов с АГ в зависимости от состояния функции эндотелия периферических артерий, имеющих эксцентрическую гипертрофию, значимых отличий в частоте выявления вегетативного дисбаланса как по гиперсимпатикотоническому, так и ваготоническому типам в сравниваемых группах не выявлено.

#### **4.4. Корреляционные взаимосвязи показателей состояния сердечно-сосудистой системы у женщин с артериальной гипертензией и различным уровнем эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона**

В соответствии с поставленной целью исследования выявить патогенетические связи между уровнем эстрадиола и ФСГ, структурной перестройкой сердечно-сосудистой системы у женщин с АГ в позднем репродуктивном периоде мы провели анализ зависимости параметров, характеризующих состояние сердечно-сосудистой системы у пациенток, страдающих АГ в позднем репродуктивном периоде от баланса эстрадиола и ФСГ.

Как показал проведенный анализ, у пациенток с АГ в позднем репродуктивном периоде со снижением уровня эстрадиола, как наиболее биологически активного гормона, и повышением ФСГ отмечалась наиболее существенная обратная корреляционная связь между балансом эстрадиола и ФСГ и диаметром ОСА ( $r = - 0,46$ ,  $p = 0,01$ ) и обратная связь между уровнем эстрадиола и изменением диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией ( $r = - 0,52$ ,  $p = 0,01$ ), что позволяет спрогнозировать поражение сосудистого русла у женщин с АГ по мере изменения уровня эстрадиола и ФСГ при АГ.

Выявленные корреляционные связи между уровнем эстрадиола и рядом структурно-геометрических параметров ЛЖ дают основание предполагать, что эстрогенный дефицит у женщин с АГ отрицательно влияет на структурную перестройку не только сосудистого русла, но и левых камер сердца.

Отрицательные корреляционные связи между уровнем эстрадиола в сыворотке крови и таким эхокардиографическим показателем, как ИС ЛЖ ( $r = - 0,36$ ,  $p < 0,05$ ), позволяют полагать, что при снижении уровня эстрогенов нарастает сферизация левого желудочка.

Кроме того, возможно, что по мере снижения уровня эстрадиола и повышения ФСГ в сыворотке крови будет нарастать гипертрофия ЛЖ, о чем свидетельствуют выявленные коррелятивные связи между уровнем эстрадиола и таким показателем, как ОТС ( $r=0,33$ ,  $p<0,05$ ). Подтверждением этому может служить и выявленная отрицательная значимая коррелятивная связь между уровнем эстрадиола и объемными показателями левого желудочка в диастолу ( $r= -0,35$ ,  $p <0,01$ ), что предполагает преобладание процесса гипертрофии над процессом дилатации и формирование смешанных концентрически-эксцентрических вариантов структурной перестройки левых камер сердца при снижении уровня эстрадиола и повышении ФСГ.

Выявленные корреляционные связи между уровнем эстрадиола и указанными параметрами, отражающими состояние сердечно-сосудистой системы, позволяют верифицировать последние как высокоинформативные в плане оценки прогрессирования у женщин с АГ в позднем репродуктивном периоде.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значительная распространенность артериальной гипертензии и связанных с ней сердечно-сосудистых осложнений обуславливает интерес ученых в нашей стране и за рубежом к изучению данной проблемы. Но исследования процессов структурной перестройки сердца и сосудов у женщин, страдающих АГ в различные периоды их жизни, малочисленны, носят крайне разрозненный и нередко противоречивый характер. При этом следует отметить, что абсолютное число исследований морфофункционального состояния сердечно-сосудистой системы у женщин в основном касается климактерического периода. Малоизученным остается вопрос о патогенетической связи между уровнем половых гормонов, структурной перестройкой сосудистой стенки и камер сердца и тесно связанных с этим изменений гемодинамики у женщин с АГ до наступления менопаузы.

Также в доступной нам литературе не встретились данные, касающиеся роли эндотелиальной дисфункции, гормонального баланса и вегетативного гомеостаза в процессе структурно-функциональной перестройки левых камер сердца и частоты формирования различных типов структурной перестройки как прогностического фактора ее течения у женщин с АГ в позднем репродуктивном периоде.

Сердечно-сосудистая система у женщин имеет свои специфические половые отличия, которые важно учитывать. Эстрадиол (E2, Estradiol) — наиболее активный из женских половых гормонов (эстрогенов), стероидный гормон с максимальной эстрогенной активностью. Контроль секреции осуществляется фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ), лютеинизирующим гормоном (ЛГ) и пролактином. Эстрогенный профиль на протяжении всей жизни женщины определяет состояние сердца и сосудов, являясь осью гормонального континуума [63,71]. Действие эстрогенов на сердечно-сосудистую систему многообразно и реализуется по негеномному и геномному путям: негеномные (быстрые) эффекты включают контроль

уровня АД посредством модуляции функции эндотелия (преимущественно стимулируя уровень секреции NO) и сосудистого тонуса; геномные (долгосрочные) эффекты осуществляются через взаимодействие с эстрогенными рецепторами и способствуют улучшению эндотелиальной функции и ответной реакции артериальной стенки на различные повреждающие воздействия [168, 178, 219]. В ряде исследований показано, что дефицит эстрогенов в постменопаузе влияет на баланс между различными вазоактивными веществами, пролиферацию и функционирование клеток гладкомышечных сосудов [192].

Природа структурной перестройки сердца при артериальной гипертензии неоднородна, с одной стороны, — это ответ на повреждающую перегрузку, с другой стороны доказано, что ремоделирование — процесс, связанный с первичным и нейрогуморальноопосредованным нарушением клеточного ионотранспорта [72]. В настоящее время остается спорным вопрос об изменениях показателей структурной перестройки сердца в зависимости от пола и возраста. Обращает на себя внимание тот факт, что отсутствие нарушений геометрии левого желудочка в менопаузе — довольно редкое явление даже в группе больных без артериальной гипертензии, что позволяет предположить полиэтиологичность данного процесса у женщин [49]. Дисбаланс вегетативной нервной системы также является важным механизмом формирования артериальной гипертензии и ее осложнений. По данным Фрамингемского исследования, снижение вариабельности сердечного ритма повышает риск развития АГ [176] и смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда, являясь, таким образом, прогностически неблагоприятным фактором [103, 198, 228]. Абсолютное большинство исследований, по оценке ВСП, у женщин проводилось в возрастной группе старше 45-50 лет, что соответствует перименопаузе.

Целью настоящего исследования являлось установление патогенетических связей между изменениями в содержании эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона, процессом структурной перестройки

сердечно-сосудистой системы и вегетативного обеспечения регуляции сердечного ритма у женщин с АГ в позднем репродуктивном периоде.

Нами было включено в исследование 126 пациенток в позднем репродуктивном периоде с диагнозом АГ I-II степени по классификации ВОЗ/МОАГ 2008 г. Всем пациенткам, вошедшим в исследование, определялся уровень эстрадиола, как наиболее биологически активного гормона, снижение которого начинается за 5-8 лет до менопаузы, и ФСГ — одного из гонадотропинов как показателя, отражающего функциональное состояние яичников. В зависимости от уровня эстрадиола и ФСГ пациентки были распределены на две группы, первую группу составили 64 женщины с АГ, имеющие физиологический менструальный цикл со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ. Во II клиническую группу вошли 62 женщины с АГ II степени, имеющие физиологический менструальный цикл и нормальный уровень эстрадиола и ФСГ. Всем пациенткам, включенным в исследование, выполнялось дуплексное сканирование общих сонных артерий, доплер-эхокардиографическое исследование сердца, проба с постокклюзионной реактивной гиперемией; 56 женщинам с АГ со снижением эстрадиола и повышением ФСГ выполнялась кардиоритмография с активной ортостатической пробой.

В соответствии с целью исследования и в зависимости от поставленных в нем задач, на первом этапе нами проведен сравнительный анализ структурно-функционального состояния сосудистого русла у пациенток с АГ в позднем репродуктивном периоде в зависимости от уровней эстрадиола и ФСГ. При сравнительном анализе показателей, отражающих состояние сосудистого русла каротидного бассейна, наблюдалось расширение среднего диаметра сонных артерий и снижение скорости кровотока в исследуемых клинических группах в сравнении с контролем, при этом в большей степени среди пациенток с АГ и гипоестрогенией. Индекс резистентности оказался достоверно выше у пациенток с АГ и эстрогенным дефицитом в сравнении с контролем и достоверно не различался в сравниваемых группах.



Заслуживают внимание и полученные при сравнительном анализе данные, свидетельствующие о снижении эластических свойств стенки сонной артерии как у пациенток с АГ и нормальным уровнем эстрадиола и ФСГ, так и в группе больных с пониженным уровнем эстрадиола и повышенным ФСГ, тогда как индекс жесткости оказался достоверно выше в сравнении с контролем у пациенток с АГ и эстрогенным дефицитом ( $6,6 \pm 0,4$  и  $7,7 \pm 0,4$  соответственно;  $p < 0,001$ ).

Таким образом, полученные данные убедительно свидетельствуют о снижении эластичности стенки ОСА и повышении ее жесткости у пациенток с АГ, при этом в большей степени у пациенток с АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ.

Крупные артерии выполняют в организме две основные функции: транспортную и демпфирующую. Структурно-функциональные изменения стенки, возникающие при АГ, приводят к нарушению демпфирующей функции сосудов, способствуя увеличению пульсового давления и постнагрузки сердца [177]. Упругость сосудистой стенки определяется эластиновыми волокнами межклеточного матрикса, а прочность и жесткость — коллагеновыми. Повышение давления при АГ у женщин в позднем репродуктивном периоде независимо от уровня эстрадиола и ФСГ вызывает изменение их соотношения при росте общей концентрации в сосудистой стенке. В результате она становится жестче и для ее нормального функционирования требуется более высокое давление чем прежде. На этом замыкается циклический процесс, потенцирующий дальнейшее прогрессирование заболевания. Согласно формуле Хагена-Пуазейля, небольшое увеличение радиуса сосуда приводит к значительному снижению кровотока, что подразумевает уменьшение скорости в ней, а небольшая скорость обеспечивает оптимальные условия доставки прокоагулянтных факторов к заинтересованному участку сосудистой стенки и способствует развитию межмолекулярного взаимодействия, агрегации и адгезии форменных элементов и, таким образом, к прогрессированию атеросклероза.

В настоящем исследовании наблюдалось расширение просвета ОСА и связанное с ним снижение скорости кровотока в сонных артериях прямолинейного хода без гемодинамически значимых стенозов в большей степени у пациенток, страдающих АГ с гипоэстрогенией, что свидетельствует о более выраженных структурно-функциональных изменениях стенки в виде более выраженного артериосклероза по сравнению с пациентками с АГ и нормальным уровнем эстрадиола и ФСГ. Возможно, это связано с утратой протективного влияния эстрогенов на сосудистую стенку и активацию процессов пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, активацию синтеза коллагена и эластина, экспрессии адгезивных молекул, способствующих прикреплению моноцитов к клеткам эндотелия, и уровня хемокинов, участвующих в миграции моноцитов в субэндотелиальный слой, что усугубляет процессы фиброобразования сосудистой стенки.

С одной стороны, выявленный нами спектр артериальных нарушений у пациенток с АГ в позднем репродуктивном периоде с различным уровнем эстрадиола и ФСГ, а с другой — доказанный многочисленными исследованиями факт, что сердце человека и ряда экспериментальных животных является органом-мишенью для действия половых стероидов [63,71,93], предопределили проведение на втором этапе нашего исследования анализа структурной перестройки левых камер сердца у женщин с АГ в позднем репродуктивном периоде в зависимости от уровня эстрадиола и ФСГ как самостоятельного фактора риска развития различных сердечно-сосудистых осложнений. При анализе состояния геометрии левых камер сердца у пациенток с АГ и различным уровнем эстрадиола и ФСГ установлено, что структурно-геометрические показатели у женщин, страдающих АГ в позднем репродуктивном периоде, характеризуются, прежде всего, изменением формы левого предсердия и желудочка — переходом от физиологической эллипсоидной в сферическую в исследуемых клинических группах в сравнении с контролем, при этом в большей степени среди

пациенток с АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ. Низкие значения толщины межжелудочковой перегородки в диастолу на фоне повышения ИММЛЖ могут свидетельствовать о превалировании у пациенток с АГ и гипоестрогенной ассиметричного увеличения стенок левого желудочка за счет гипертрофии его задней стенки. Данные о структурно-геометрическом состоянии левых камер сердца у пациенток с АГ, составивших клинические группы, свидетельствуют о том, что ведущими типами изменения геометрии левых отделов сердца у пациенток исследуемых клинических групп является структурная перестройка с формированием ГМЛЖ, преимущественно с развитием ее эксцентрического варианта. Возможно, это связано с утратой защитного влияния эстрадиола и последующим увеличением концентрации ренина в плазме крови, повышением уровня ангиотензина 1 и 2, альдостерона, что ведет к увеличению канальцевой реабсорбции ионов натрия, повышению содержания внеклеточной жидкости и, как следствие, к увеличению объема циркулирующей крови и перегрузке объемом за счет увеличения преднагрузки, в результате чего происходит дилатация полости левого желудочка и увеличение объемных показателей. В свою очередь, рост массы миокарда ЛЖ может быть связан с гликозидоподобным действием эстрадиола за счет увеличения сократимости сердечной мышцы [93]

При этом следует отметить, что у пациенток с АГ, имеющих нормальные уровни эстрадиола и ФСГ при сопоставимой продолжительности заболевания с группой пациенток с АГ и гипоестрогенной обнаруживалась явная тенденция к сохранению нормальной геометрии левых камер сердца и достоверно более редкому формированию гипертрофических вариантов ремоделирования левого желудочка, что дает основания предположить вклад дефицита эстрадиола в процессы структурной перестройки левых отделов сердца.

У пациенток с АГ в позднем репродуктивном периоде, независимо от уровней эстрадиола и ФСГ, достоверный рост ИС ЛЖ в сочетании с

изменениями в расчетных показателях КДОи, ИСИР и КСМС указывает на снижение функциональной активности миокарда левого желудочка, при этом в большей степени у пациенток с АГ и эстрогенным дефицитом, что свидетельствует об уменьшении компенсаторных возможностей миокарда преодолевать возрастающие нагрузки и приводит к более выраженному изменению геометрической формы левого желудочка и дальнейшему росту напряжения его стенок.

Представленные данные сравнительного анализа диастолической функции ЛЖ, таких как скорость ранне-диастолического наполнения левого желудочка (Е) и ВИР, у пациенток с АГ свидетельствуют о нарушении фазы активной релаксации независимо от уровня эстрадиола и ФСГ. Однако достоверно большие значения ВИР у пациенток с АГ и гипоестрогенией, чем у пациенток с АГ и нормальным содержанием эстрадиола и ФСГ, указывают на наличие диастолической дисфункции и более выраженное нарушение активной релаксации левого желудочка по варианту ригидного типа диастолической дисфункции. При сравнительном анализе показателей жесткости миокарда левого желудочка между больными исследуемых клинических групп установлено, что женщины со снижением эстрадиола и повышением ФСГ имели достоверно большие значения интеграла А, соотношения интеграл А/ интеграл Е, КДНС на фоне низких значений времени замедления Е, что свидетельствовало о большей степени жесткости миокарда левого желудочка у данной категории больных, чем у пациенток с АГ и нормальным уровнем эстрадиола и ФСГ.

Возможно, это связано с действием эстрадиола как антагониста кальция, снижение его уровня в крови ведет к увеличению трансмембранного тока ионов кальция внутрь гладкомышечных клеток сосудов и увеличивает концентрацию свободного кальция в их цитозоле. Это повышает периферическое сосудистое сопротивление, увеличивая постнагрузку, что приводит к увеличению массы миокарда и утолщению стенок левого желудочка [224]. Гипертрофия миокарда левого желудочка, в свою очередь,

приводя к увеличению ригидности его стенок, является одной из наиболее частых причин диастолической дисфункции левого желудочка [2, 8,125].

Наличие поражения органов-мишеней, прежде всего сосудистого русла с развитием атеросклероза, проявления которого были обнаружены нами у женщин с АГ в позднем репродуктивном периоде, позволяет предполагать превалирующее снижение вазомоторной функции эндотелия у пациенток с АГ и эстрогенным дефицитом, что и явилось нашей задачей на третьем этапе исследования. Согласно современным данным, одно из важнейших мест в развитии и прогрессировании кардиоваскулярной патологии занимает дисфункция эндотелия, регулирующая равновесие таких процессов, как поддержание тонуса и структуры сосудов, гемостаза, местного воспаления и проницаемости сосудистой стенки [60,153,159,174].

При проведении пробы с реактивной гиперемией на фоне достоверного снижения вазомоторной функции эндотелия ПА у пациенток с АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ практически в каждом втором случае (56,3%) выявлялся инерционный тип вазомоторной реакции, тогда как у пациенток с АГ и нормальным уровнем эстрадиола и ФСГ этот тип реакции встречался реже, лишь 20,8% случаев, что подтверждает высказанную ранее гипотезу о развитии атеросклероза у пациенток с АГ в позднем репродуктивном периоде, в большей степени имеющих эстрогенный дефицит.

Выявленная обратная корреляционная связь между напряжением сдвига на эндотелии общих сонных артерий и толщиной комплекса интима-медиа у пациентов с АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ ( $r = -0,54$ ;  $p = 0,0001$ ), а также диаметром ОСА в данной клинической группе ( $r = -0,48$ ;  $p = 0,0001$ ) может свидетельствовать о том, что расширение просвета снижает напряжение сдвига на эндотелии и через опосредованное влияние на механизмы выработки оксида азота стимулирует констрикцию мышечных клеток меди, увеличивая тонус и толщину сосудистой стенки. Кроме того, у пациенток с АГ и гипоестрогенией наблюдается достоверно

меньший дилатирующий ответ эндотелия при пробе с реактивной гиперемией, чем у пациенток с АГ и нормальным уровнем эстрадиола и ФСГ, что связано с более глубокими органическими изменениями в гладких мышечных клетках сосудистой стенки. Полученные результаты исследования на данном этапе свидетельствуют о существенной роли снижения уровня эстрадиола и повышения ФСГ в прогрессировании АГ у женщин в позднем репродуктивном периоде, прежде всего, за счет увеличения жесткости сосудистой стенки и развития эндотелиальной дисфункции. Это связано с увеличением массы гладкомышечных клеток на фоне дефицита эстрогенов, что увеличивает степень вазоконстрикции в ответ на нейrogормоны, приводит к повышению периферического сосудистого сопротивления и способствует стабилизации и усугублению артериальной гипертонии. Утолщение сосудистой стенки, лейкоцитарное пропитывание, механическое повреждение избыточным давлением крови запускают процесс апоптоза эндотелиальных клеток и предрасполагают сосуды к развитию и прогрессированию атеросклероза. Кроме того, при снижении уровня эстрадиола возрастает уровень фибриногена, для которого характерны увеличение вязкости крови, гиперкоагуляция, увеличение агрегации тромбоцитов и повреждение эритроцитов [1,4], что также влияет на состояние сосудистого русла и способствует усугублению атеросклеротических изменений сосудистой стенки.

Ряд исследований, проведенных в последнее десятилетие, показал, что развитие эндотелиальной дисфункции при АГ и влияние ее на процессы структурной перестройки левых камер сердца можно рассматривать в качестве прогностического фактора развития хронической сердечной недостаточности [103,104]. Имеются данные о влиянии дисфункции эндотелия на формирование различных типов ремоделирования левых камер сердца у женщин в постменопаузе. В связи с этим целью нашего исследования на следующем этапе явилась оценка влияния эндотелиальной дисфункции у пациенток, страдающих АГ, на состояние сердечной

гемодинамики и частоту формирования различных типов структурной перестройки у женщин с АГ в позднем репродуктивном периоде со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ.

При сопоставимых параметрах (уровни эстрадиола и ФСГ, продолжительность АГ, практически равнозначные в сравниваемых группах средние значения АД, аналогичные схемы лечения) у пациенток с АГ и эндотелиальной дисфункцией достоверно чаще структурно-геометрическая перестройка левого желудочка сердца протекала с формированием гипертрофических ее типов, в равной степени эксцентрических и концентрических. Одной из причин частого развития гипертрофических типов ремоделирования у пациенток с АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ и дисфункцией эндотелия периферических артерий может являться повышение хронической нагрузки на миокард. С одной стороны, это может быть обусловлено повышением периферического сосудистого сопротивления вследствие АГ и гипоестрогении за счет увеличения жесткости, с другой — дефицитом NO и повышением концентрации эндотелина при развитии дисфункции эндотелия периферических артерий, который способствует росту мышечной массы и ускоряет процесс развития гипертрофии миокарда левого желудочка.

У пациенток с АГ и нормальной функцией эндотелия, при отсутствии компонента дополнительной перегрузки левых камер сердца добавочным сопротивлением сосудистого русла, лидирующее место среди основных типов геометрической перестройки левых камер сердца принадлежало нормальной геометрии и концентрическому ремоделированию, тогда как гипертрофические типы встречались достоверно реже, чем среди пациенток с АГ и эндотелиальной дисфункцией. При этом следует отметить, что у пациенток с АГ, эстрогенным дефицитом и нормальной функцией эндотелия чаще, чем у таковых при наличии эндотелиальной дисфункции, формировался эксцентрический вариант ГМЛЖ, что, прежде всего, связано со снижением эстрогенной насыщенности организма. В частности, дефицит

эстрадиола способствует повышению чувствительности к хлористому натрию, что приводит к задержке жидкости в организме. Таким образом, при перегрузке объемом на фоне увеличения преднагрузки развивается дилатация ЛЖ, которая преобладает над утолщением его стенки [1,14,17,52,90]. Также снижение концентрации эстрадиола в крови усугубляет эндотелиальную дисфункцию, ведет к достоверному подъему АД за счет повышения активности ренина плазмы крови, сопровождается уменьшением уровня натрийуретического пептида [225].

Одной из задач ГМЛЖ при АГ является компенсация возрастающей нагрузки на миокард в фазу систолы и диастолы сердечного цикла. Поддержанию сердечного выброса способствуют ГМЛЖ и механизм Франка-Старлинга.

У пациенток с АГ со снижением эстрадиола и повышением ФСГ и эндотелиальной дисфункцией в отличие от пациенток с АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ и нормальной функцией эндотелия, отмечена корреляционная связь между конечным диастолическим объемом и ударным объемом ( $r=0,52$ ;  $p<0,01$ ). Однако рост объемных показателей левого желудочка не приводил к увеличению фракции выброса, что свидетельствует о нарушении реализации зависимости Франка-Старлинга у пациенток с АГ со снижением эстрадиола и повышением ФСГ и эндотелиальной дисфункцией. Указанные изменения сопровождались достоверным снижением ИСИР ( $p<0,05$ ), которое в сочетании с достоверным ростом значений КСМС ( $p<0,05$ ) свидетельствует о вкладе эндотелиальной дисфункции периферических артерий у пациенток с АГ и гипоэстрогенией в повышение постнагрузки, обуславливая функциональное постнагрузочное разобщение. Как следствие — снижение функциональной активности миокарда левого желудочка с нарушением его насосной функции, усугубление уже имеющейся систолической дисфункции.

При анализе показателей диастолической функции у пациенток с АГ и эндотелиальной дисфункцией отмечено достоверное снижение, в сравнении с



такowymi без ее формирования, значений пиковой скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка E и интеграла пиковой скорости E, что в сочетании с достоверно значимым ростом у пациенток с АГ и эндотелиальной дисфункцией, в сравнении с женщинами с нормальной функцией эндотелия значений показателя ВИР, свидетельствует об имеющейся у первых диастолической дисфункции с нарушением фазы активной релаксации. Рост у пациенток с АГ и эндотелиальной дисфункцией в сравнении с группой пациенток без формирования эндотелиальной дисфункции таких показателей диастолической функции левого желудочка, как соотношения интеграл A/ интеграл E, интеграл A / общий интеграл потока и КДМС, при достоверном снижении значений времени замедления потока E, указывает на более выраженную диастолическую дисфункцию левого желудочка при формировании эндотелиальной дисфункции, обусловленную не только нарушением релаксации, но и повышением жесткости миокарда левого желудочка.

Этот факт важен, так как снижение релаксационных свойств гипертрофированного вследствие повышения жесткости миокарда влечет за собой повышение миокардиального напряжения стенки в диастолу, что снижает адекватность перфузии миокарда кровью, особенно субэндокардиальных слоев.

Учитывая мнение ряда исследователей о том, что, помимо гемодинамических факторов, развитие структурной перестройки связано с прямым действием вегетативного гомеостаза [82, 108, 137], нашей задачей на следующем этапе была оценка тонуса вегетативной нервной системы у пациенток с АГ и гипопэстрогенией в позднем репродуктивном периоде в зависимости от состояния эндотелиальной функции периферических артерий и ее влияния на структурную перестройку левых камер сердца.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что среди пациенток с АГ, гипопэстрогенией и эндотелиальной дисфункцией достоверно чаще, чем у женщин с АГ, гипопэстрогенией, но имеющих нормальную функцию

эндотелия периферических артерий, имело место нарушение вегетативной регуляции сердца. При этом преобладающим типом вегетативного обеспечения у пациенток с АГ и эстрогенным дефицитом являлась гиперсимпатикотония как в целом, так и в зависимости от присутствия эндотелиальной дисфункции, причем с большей частотой среди пациенток с АГ и эндотелиальной дисфункцией периферических артерий.

Исходя из вышеописанных результатов нашего исследования, изучение патогенетической связи между состоянием вегетативной нервной системы сердца, эндотелия периферических артерий и частотой формирования различных типов структурной перестройки левых камер сердца у пациенток с АГ и гипоестрогенией, заслуживает особого внимания, что и явилось целью исследования на данном этапе.

Полученные нами данные показали, что среди пациенток с АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ и дисфункцией эндотелия чаще регистрировались гипертрофические типы структурной перестройки левого желудочка с преобладанием избыточной симпатической активности. В то время как у пациенток с АГ со снижением эстрадиола и повышением ФСГ и сохраненной функцией эндотелия на фоне преобладания нормальной геометрии ЛЖ и концентрического ремоделирования ЛЖ достоверно чаще регистрировался нормальный либо недостаточный тип вегетативного обеспечения.

Таким образом, можно предположить конкурентный механизм поражения сосудистого русла с развитием эндотелиальной дисфункции, структурной перестройки левых камер сердца и смещения вегетативного баланса к гиперсимпатикотонии. Возможно, это связано со снижением уровня NO, которое способствует повышению активности адренергических систем, а воздействие симпатического отдела вегетативной нервной системы влияет на сосудистый тонус, вызывая дополнительную вазоконстрикцию (наряду с АГ, снижением эстрадиола и повышением ФСГ и эндотелиальной дисфункцией), приводя к повышению нагрузки на миокард левого

желудочка. Следствием последней является более выраженная структурно-функциональная перестройка левого желудочка с формированием гипертрофических типов ремоделирования левого желудочка.

### **Выводы**

1. Углубленное дуплексное сканирование общих сонных артерий у пациенток с АГ в позднем репродуктивном периоде демонстрирует расширение просвета ОСА, снижение скорости кровотока в сонных артериях прямолинейного хода без гемодинамически значимых стенозов в большей степени у женщин, страдающих АГ на фоне эстрогенного дефицита, что свидетельствует о более значимых структурно-функциональных изменениях сосудистой стенки в виде артериосклероза в сравнении с больными АГ, имеющими нормальный гормональный фон.
2. Эстрогенный дефицит у пациенток с АГ в позднем репродуктивном периоде ведет к формированию гипертрофических вариантов ремоделирования в 60,9% случаев с превалированием развития в 40,6% эксцентрического варианта ГМЛЖ со снижением функциональной активности миокарда, преимущественно с нарушением его насосной и диастолической функций, протекающих с нарушением активной релаксации по ригидному типу и увеличением жесткости миокарда левого желудочка.
3. Пациентки с АГ и нормальным уровнем эстрадиола и ФСГ имеют явную тенденцию к сохранению нормальной геометрии левых камер сердца, в целом структурная перестройка у них носит адаптивный характер; диастолическая дисфункция с нарушением активной релаксации и увеличением жесткости миокарда левых отделов сердца выражены в меньшей степени, чем у женщин с эстрогенным дефицитом.

4. Среди пациенток с АГ и эстрогенным дефицитом в позднем репродуктивном периоде в 42,9% случаев по данным пробы с постокклюзионной реактивной гиперемией имеет место развитие эндотелиальной дисфункции, при этом на фоне достоверного снижения вазомоторной функции эндотелия практически в каждом втором случае (56,3%) выявляется инерционный тип вазомоторной реакции, тогда как у женщин с АГ и нормальным уровнем эстрадиола и ФСГ он встречается реже, лишь в 20,8% случаев.
5. Эстрогенный дефицит, эндотелиальная дисфункция и гиперсимпатикотония у пациенток с АГ в позднем репродуктивном периоде способны влиять на структурную перестройку левых камер сердца, приводя к нарушению насосной и сократительной функций миокарда левого желудочка, диастолической дисфункции или усугублять уже имеющуюся систоло-диастолическую дисфункцию.

#### **Практические рекомендации по использованию результатов исследования**

1. При проведении обследования женщин с АГ в позднем репродуктивном периоде необходимо учитывать снижение эстрадиола и повышение ФСГ как самостоятельного фактора риска прогрессирования АГ.

2. Женщин с АГ в позднем репродуктивном периоде, имеющих эстрогенный дефицит, необходимо выделять в отдельную группу диспансерного наблюдения. Характерное для этих пациенток быстрое прогрессирование ремоделирования сосудистой стенки с развитием артериосклероза и эндотелиальной дисфункции, а также сочетание таких независимых факторов, как высокие цифры АД и гипоестрогения, способствующие переходу адаптивного ремоделирования в дезадаптивное ведет к нарушению гемодинамики и требует привлечения к наблюдению не

только кардиолога, но и гинеколога для определения особой тактики ведения данной категории женщин.

3. Алгоритм обследования пациенток с АГ и гипоэстрогенией в позднем репродуктивном периоде должен включать комплексное обследование с использованием лабораторных методов (определение уровней эстрадиола и ФСГ) и инструментальных методов обследования (ультразвукового, доплеровского исследования периферических артерий и левых камер сердца в сочетании с кардиоритмографией), позволяющих объективно оценить баланс гормонов, структурно-функциональное состояние сонных артерий, функцию эндотелия периферических артерий, структурно-функциональных показателей левых отделов сердца и выраженность вегетативного дисбаланса сино-атриальной зоны с целью ранней диагностики эстрогенного дефицита, поражения органов-мишеней и предупреждения развития сердечно-сосудистых осложнений у этой категории лиц.

**Список сокращений**

АД — артериальное давление  
АГ — артериальная гипертензия  
АОП — активная ортостатическая проба  
АР — активная релаксация  
ВНС — вегетативная нервная система  
ВО — вегетативное обеспечение  
ВСР — вариабельность сердечного ритма  
ГМК — гладкомышечные клетки  
ГМЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка  
ДАД — диастолическое артериальное давление  
КГ — контрольная группа  
КлГ — клиническая группа  
КРГ — кардиоритмография  
ЛЖ — левый желудочек  
ЛП — левое предсердие  
РААС — ренин-ангиотензиновая система  
ОСА — общие сонные артерии  
ПА — плечевая артерия  
ПНС — парасимпатическая нервная система  
ТИМ — толщина комплекса интима-медиа  
САД — систолическое артериальное давление  
СНС — симпатическая нервная система  
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания  
ССС — сердечно-сосудистая система  
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон  
ЧСС — частота сердечных сокращений  
ЭЗВД — эндотелий-зависимая вазодилатация  
ЭКГ — электрокардиография  
ЭхоКГ — эхокардиография  
NO — оксид азота

## Список литературы

1. Абрамова К.А. Половые различия ремоделирования сердца и суточного профиля артериального давления у больных гипертонической болезнью / К.А. Абрамова, В.В. Мазур, Е.С. Мазур // Российский кардиологический журнал. – 2009. – № 2. – С. 12-15.
2. Агеев Ф.Т. Диастолическая дисфункция как проявление ремоделирования сердца / Ф.Т. Агеев, А.Г. Овчинников // Сердечная недостаточность. – 2002. – № 4. – С. 190-195.
3. Андреев П.В. Дифференцированная антигипертензивная терапия гипертонической болезни / П.В. Андреев, Н.И. Кустова // Тезисы конференции «Гипертоническая болезнь и вторичные артериальные гипертензии». – М., 2008. – с. 78
4. Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузе: круглый стол / Кардиология. – 2003. – № 4. – С. 88-95.
5. Байкова О.А. Характер изменений уровня половых гормонов у женщин, больных артериальной гипертензией, с ожирением в разные периоды генеративной активности / О.А. Байкова, В.А. Люсов, Е.М. Евсиков // Кардиология. – 2004. – № 3. – С. 52-57.
6. Баталова А.А. Этапность нарушения эндотелиальной функции при развитии гипертонической болезни и атеросклероза / А.А. Баталова, Я.Б. Ховаева, М.Д. Берг // Кардиоваскулярная терапия и профилактика: мат. Рос. нац. конгр. кардиологов. – 2008. – № 7 (6). – С. 44: Прил. 1
7. Беленков Ю.Н. Диастолическая функция сердца у больных с ХСН и методы диагностики ее нарушений с помощью тканевой миокардиальной доплер-эхокардиографии / Ю.Н. Беленков, Э.Т. Агаманова // Кардиология. – 2003. – № 11. – С. 58-65.
8. Беленков Ю.Н. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность / Ю.Н. Беленков, Ф.Т. Агеев, В.Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. – 2000. – № 2. – С. 40-44.

9. Беленков Ю.Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход / Ю.Н. Беленков // Сердечная недостаточность. – 2002. – № 4. – С. 161-163.

10. Беленков Ю.Н. Что такое сердечная недостаточность? Как лучше ее диагностировать? / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев // Сердечная недостаточность. – 2002. – № 5. – С. 209-210.

11. Белоцерковцева Л.Д. Клинические и метаболические проявления постовариоэктомического синдрома у женщин репродуктивного и пременопаузального периодов // Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко, Е. В. Корнеева [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008. – Сер. 11: Вып. 1. – С. 97-110.

12. Бердникова В.А. Роль симпатических влияний в механизмах кардиоваскулярной стресс устойчивости у нормотензивных и гипертензивных крыс / В.А. Бердникова, Т.Г. Анищенко, Семячкина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика: мат. Рос. нац. конгр. кардиологов. – 2008. – № 7 (6). – С. 48: прил. 1.

13. Бочарова К.А. Содержание эндотелина-1 у больных гипертонической болезнью / К.А. Бочарова, Л.А. Князева, М.А. Степченко // Материалы VIII Всероссийского научно-образовательного формула «Кардиология 2006». – М., 2006. – С. 25-26.

14. Бритов А.Н. Заместительная гормональная терапия в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца / А.Н.Бритов, М.М.Быстрова // Consilium medicum. – 2002. – Экстравыпуск. – С. 7-10.

15. Брояка Н.А. Особенности скоростных параметров кровотока у пациентов молодого возраста с артериальной гипертонией / Н.А. Брояка, В.Н. Сенчихин, Е.А. Коростова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика: мат. Рос. нац. конгр. кардиологов. – 2008. – № 7 (6). – С. 57-58 : прил. 1.

16. Бубнова Г.В. Возможности заместительной гормональной терапии при сердечно-сосудистых нарушениях и эндокринной патологии /



Г.В. Бубнова, С.Г. Иванов, С.А. Попков // Кремлевская медицина. – 2005. – № 1. – С. 32-34.

17. Быстрова М.М. Заместительная гормонотерапия у женщин с артериальной гипертонией в пери- и постменопаузе: гемодинамические эффекты / М.М. Быстрова, А.Н. Бритов, В.М. Горбунов // Терапевтический архив. – 2001. – № 10. – С. 33-38.

18. Быстрова Н.К. К вопросу устойчивости и изменчивости показателей variability сердечного ритма / Н.К. Быстрова, Е.И. Маевский, Е.В. Парамонова [и др.] // Кардиология. – № 10. – 2009. – С. 127-129.

19. Васюк Ю.А. Особенности диастолической функции и ремоделирования левого желудочка у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / Ю.А. Васюк, А.А. Козина, Е.Н. Ющук // Сердечная недостаточность. – 2003. – № 4. – С. 190-192.

20. Вебер В.Р. Артериальная гипертония у женщин в постменопаузальном периоде / В.Р. Вебер // Сердце. – Т.5, № 7 (31). – 2006. – 350 с.

21. Воеводина И.В. Особенности формирования и течения артериальной гипертензии у женщин после тотальной овариэктомии / И.В. Воеводина, Е.Ю. Майчук, А.И. Мартынов // Русский медицинский журнал. – 2004. – № 5. – С. 352-355.

22. Волков В.С. Клинико-функциональные проявления объемзависимой артериальной гипертензии / В.С. Волков, О.Б. Поселюгина, С.А. Роккина [и др.] // Материалы VIII Всероссийского научно-образовательного форума «Кардиология 2006». – М., 2006. – С. 34-35

23. Гиляревский С.Р. Современные подходы к профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе: роль заместительной гормональной терапии / С.Р. Гиляревский // Сердце. – 2008. – Т. 5, № 7 (31). – С. 340-345.

24. Гиляревский С.Р. Вегетативная регуляция сердечно-сосудистой системы у здоровых лиц и больных артериальной гипертонией I степени / С.Р. Гиляревский, И.Г. Андреева, Н.В. Балашова // Российский кардиологический журнал. – 2008. – № 2. – С. 18-23.

25. Грачев А.В. Масса миокарда левого желудочка. Его функциональное состояние и диастолическая функция у больных артериальной гипертензией при различных эхокардиографических типах геометрии левого желудочка / А.В. Грачев, А.Л. Аляви, Г.У. Ниязова // Кардиология. – 2000. – № 3. – С. 31-38.

26. Грибкова И.В. NO активирует  $Ca^{2+}$  - активируемый  $K^{+}$  ток гладкомышечных клеток хвостовой артерии крысы через GMP - зависимый механизм / И.В. Грибкова, Р. Шуберт, В.П. Серебряков // Кардиология. – 2002. – № 8. – С. 34-37.

27. Гришина И.Ф. Оценка функции левых отделов сердца у пациентов с АГ / И.Ф. Гришина, И.Г. Федотов // Сборник научно-практической конференции «Актуальные вопросы ультразвуковой диагностики», М.: - 1998. с 86.

28. Денисова Е.А. Структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных артериальной гипертонией / Е.А. Денисова, Л.Л. Кириченко, П.В. Стручков // Терапевтический архив. – 2008. – Т. 80, № 9. – С. 84-86.

29. Джанашия П.Х. Взаимосвязь структурно-функционального и электрофизиологического ремоделирования миокарда у больных артериальной гипертонией / П.Х. Джанашия, Н.Г. Потешкина, Н.И. Гайдуков // Российский кардиологический журнал. – 2005. – № 1. – С. 28-32.

30. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечение атеросклероза / Российские рекомендации, IV пересмотр. – М., 2009. – С. 20-22.

31. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: Рекомендации ВНОК // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – С. 7: прил. 2.

32. Иванов В.П. Структурно-геометрическое ремоделирование левого желудочка при гипертонической болезни / В.П. Иванов, В.И. Денисюк, Н.В. Коновалова // Украинский кардиологический журнал. – 2000. – № 3. – С. 34-37.

33. Иванова О.В. Состояние эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разряжения / О.В. Иванова, Т.В. Балахонова, Г.Н. Соболева [и др.] // Кардиология. – 1997. – № 7. – С. 41-46.

34. Изварина О.А. Артериальная гипертония у женщин в климактерическом периоде: клиничко-функциональные и психологические особенности : автореферат дис. ... канд. мед. наук / О.А. Изварина. – Тверь, 2009. – 29 с.

35. Изможерова Н.В. Качество жизни с артериальной гипертонией в климактерии / Н.В. Изможерова // Клиническая медицина. – 2008. – № 11.

36. Ишманова А.Р. Функциональное состояние сосудистого эндотелия и липидные сдвиги у женщин с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом / А.Р. Ишманова, А.Н. Закирова, И.М. Карамова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика: мат. Рос. национ. конгр. кардиологов. – 2008. – № 7 (6). – С. 158-15 : прил. 1.

37. Каракин А.А. Влияние степени избыточности веса на периферическую гемодинамику и состояние сосудистой стенки у женщин с гипертонической болезнью / А.А. Каракин, А.В. Струтынский, А.В. Истомин // Материалы VIII Всероссийского научно-образовательного форума «Кардиология 2006». – М.: 2006. – С. 68-69.

38. Карпов Ю.А. Коррекция нарушенной функции сосудистого эндотелия у женщин в период менопаузы: какой препарат лучше? / Ю.А. Карпов, Г.Н. Соболева // Русский медицинский журнал. – 2001. – № 9. – С. 383-385.

39. Кастанаян А.А. Что мы знаем и чего не знаем о диастолической сердечной недостаточности в XXI веке / А.А. Кастанаян, Н.Ю. Неласов // Сердечная недостаточность. – 2009. – Т.10, № 6 (56). – 2009. – С. 306.

40. Кательницкая Л.И. Гендерные особенности клинического течения больных с гипертонической болезнью: фокус на сосуды / Л.И. Кательницкая, Л.А. Хаишева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика: мат. Рос. национ. конгр. кардиологов. – 2008. – № 7 (6). – С. 173 : прил. 1.

41. Козлова М.В. Особенности нарушений микроциркуляции у женщин постменопаузального периода с артериальной гипертонией : автореферат дис. ... канд. мед. наук / М.В.Козлова. – Иваново, 2008. – 20 с.

42. Конради А.О. Спектральный анализ вариабельности сердечного ритма при различных вариантах ремоделирования левого желудочка у больных гипертонической болезнью / А.О. Конради, Д.В. Захаров, О.Г. Рудоманов // Артериальная гипертензия. – 2000. – Вып.2. – С. 33-38.

43. Котова Д.П. Влияние ожирения на толщину комплекса интима-медиа общих сонных артерий у женщин / Д.П. Котова, А.Г. Автандилов // Материалы национального конгресса терапевтов. – М., 2009. – С. 116.

44. Котова Д.П. Возрастная динамика структурно-функциональных изменений сосудов у женщин с ожирением / Д.П. Котова, А.Г. Автандилов // Российский кардиологический журнал. – 2008. – № 4. – С. 20-24.

45. Кравченко О.В. Особенности показателей артериального давления по данным суточного мониторирования у женщин в период пре- и постменопаузы / О.В. Кравченко, С.К. Малютина, Ф.Ф. Лютова // Материалы XI Всероссийского научно-образовательного форума Кардиология. – М., 2009. – С. 134-135.

46. Кудряшова О.Ю. Возможная роль эстрогенов в профилактике и лечении атеросклероза у женщин после наступления менопаузы / О.Ю. Кудряшова, Д.А. Затейщиков, Б.А. Сидоренко // Кардиология. – 1998. – № 4. – С. 51-58.

47. Кузнецов Г.Э. Клинико-морфологические параллели ремоделирования ЛЖ при хронической сердечной недостаточности / Г.Э. Кузнецов // Кардиология. – 2003. – № 12 – С. 19-22.

48. Кулюцин А.В. Показатели вариабельности сердечного ритма у больных с эссенциальной артериальной гипертонией 1-2 стадии / А.В. Кулюцин, Ю.А. Томашевская, М.В. Лукьянова [и др.] // Материалы 10-го Юбилейного научно-образовательного форума Кардиология. – М., 2008. – С. 53.

49. Ларева Н.В. Патогенетические механизмы сердечно-сосудистых нарушений в постменопаузе: автореферат дис. ... д-ра мед. наук / Н.В. Ларёва. – Чита, 2008. – 46 с.

50. Ларева Н.В. Механизмы формирования нарушений диастолической функции левого желудочка у женщин в постменопаузе / Н.В. Ларева, А.В. Говорин // II Национальный конгресс терапевтов. – М., 2007. – С. 127-128.

51. Ларёва Н.В. Изменение показателей вариабельности сердечного ритма у женщин с хирургической и естественной менопаузой / Н.В. Ларёва, А.В. Говорин, И.В. Лузина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика: мат. Рос. национ. конгр. кардиологов. – 2008. – № 7 (6). – С. 212-213 : прил. 1.

52. Мазур Е.С. Особенности ремоделирования левого желудочка сердца у больных артериальной гипертензией с нарушенным суточным ритмом артериального давления / Е.С. Мазур, В.В. Мазур, Е.К. Богданова // Кардиология. – 2004. – № 11. – С. 75-76.

53. Мазур Н.А. Диастолическая дисфункция миокарда / Н.А. Мазур. – М. - 2001. – 72 с.

54. Майчук Е.Ю. Состояние сосудов у женщин перименопаузального периода / Е.Ю. Майчук, И.В. Воеводина, Н.Г. Пиляева [и др.] // Материалы конгресса ЧиЛ. – С. 23-27.

55. Майчук Е.Ю. Особенности формирования артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе / Е.Ю. Майчук, А.И. Мартынов, И.В. Печенкина // Русский медицинский журнал. – 2003. – № 9. – С. 507-509.

56. Маколкин В.И. Допплерэхокардиографические показатели диастолической функции при прогрессировании ХСН / В.И. Маколкин, Е.П. Голикова, Л.Ю. Чурганова // Сердечная недостаточность. – 2002. – № 4. – С. 176-179.

57. Маколкин В.И. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни / В.И. Маколкин, В.И. Подзолков, В.И. Павлов // Кардиология. – 2002. – № 7. – С. 36-40.

58. Мартынов А.И. Нарушение диастолической функции левого желудочка при эссенциальной артериальной гипертензии. Часть 1. Клиническое значение, типы нарушения диастолической функции левого желудочка и методы их диагностики. Частота и основные патогенетические механизмы нарушения диастолической функции левого желудочка при артериальной гипертензии / А.И. Мартынов, О.Д. Остроумова, С.Ю. Гедгафова // Кардиология. – 2001. – № 5. – С. 74-78.

59. Мартынов А.И. Ремоделирование и диастолическая функция ЛЖ сердца у больных артериальной гипертензией (по материалам XУП-XXI конгрессов Европейского Общества кардиологов) / А.И. Мартынов, О.Б. Степура, С.В. Иванова // Кардиология. – 2001. – № 7. – С. 67-69.

60. Минушкина Л.О. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы и гипертрофия миокарда у больных артериальной гипертензией / Л.О. Минушкина, Д.А. Затейщиков, А.А. Затейщикова // Кардиология. – 2002. – № 3. – С. 35-38.

61. Миронов В.А. Клинический анализ волновой структуры синусового ритма сердца при гипертонической болезни : автореферат дис. ... д-ра мед. наук / В.А. Миронов. – Оренбург, 1999. – 53 с.

62. Мясоедова Е.Е. Гендерные особенности гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью / Е.Е. Мясоедова,

С.Е. Мясоедова, Т.М. Ндоуми // Тезисы конференции «Гипертоническая болезнь и вторичные артериальные гипертензии». – М. - 2008. – С. 15.

63. Недогода С.В. Особенности лечения артериальной гипертензии у женщин / С.В. Недогода // Лекарственный вестник. – 2006. – № 8. – С. 15-21.

64. Недогода С.В. Сосудистая жесткость и скорость распространения пульсовой волны: новые факторы риска сердечно-сосудистых осложнений и мишени для фармакотерапии / С.В. Недогода, Т.А. Чаляби // Консилиум медикум. – Т.1. - № 4. – 2006. – С. 33-36.

65. Нелидова А.В. Диагностические особенности раннего выявления дисфункции эндотелия у больных гипертонической болезнью / А.В. Нелидова, С.С. Бунова, В.А. Остапенко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика: мат. Рос. национ. конгр. кардиологов. – 2008. – № 7 (6). – С. 262-263: прил. 1.

66. Ноздрачев А.Д. Общая физиология животных и человека: руководство: В 2 т: Т.2. / А.Д. Ноздрачев. – М.: Высшая школа, 1991. – С. 5-71.

67. Оганов Р.Г. Метаболические эффекты блокаторов ангиотензина II / Р.Г. Оганов, Д.В. Небиеридзе // Кардиология. – 2002. – № 33. – С. 35-38.

68. Олимпиева Е.В. Метаболические изменения в крови у женщин репродуктивного возраста при гипертонической болезни / Е.В. Олимпиева // Кардиология. – 2009. – № 3335. – С. 23-25.

69. Осипова Е.В. Эластические свойства стенки общих сонных артерий при артериальной гипертензии в зависимости от группы сердечно-сосудистого риска / Е.В. Осипова, Л. В. Мельникова, Л.Ф. Бартош // Кардиоваскулярная терапия и профилактика: мат. Рос. национ. конгр. кардиологов. – 2008. – № 7 (6). – С. 273-274 : прил. 1.

70. Петров В. И. Интегральная оценка функционального состояния вегетативной нервной системы / В.И. Петров, А.С. Попов, А.В. Иноземцев // Вестник РАМН. – 2004. – № 4. – С. 14–18.

71. Подзолкова Н.М. Гормональный континуум женского здоровья: эволюция сердечно-сосудистого риска от менархе до менопаузы / Н.М. Подзолкова, В.И. Подзолков, Л.Г. Можарова // Сердце. – 2005. – № 6. – С. 276-279.

72. Постнов Ю.В. К истокам первичной гипертензии: подход с позиции биоэнергетики / Ю.В. Постнов // Кардиология. – 1998. – № 12. – С. 41-48.

73. Протасов К.В. Оценка взаимосвязей параметров морфофункционального состояния общей сонной артерии при различных вариантах артериальной гипертензии / К.В. Протасов, Д.А. Синкевич, А.А. Дзизинский [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика: мат. Рос. национ. конгр. кардиологов. – 2008. – № 7 (6). – С. 303 : прил. 1.

74. Рабинович Р.М. Анализ факторов, влияющих на состояние кровотока в бассейне внутренней сонной артерии при артериальной гипертензии / Р.М. Рабинович // Терапевтический архив. – 2008. – Т.80. - № 9. – С. 18-21.

75. Руководство по климактерию / Под ред. В.П. Сметник, В.И. Кулакова. – М.: Медицинское Информационное Агентство, 2001. – 685. – 62 с.

76. Рябиков А.Н. Жесткость артериальной стенки и отражение пульсовой волны: связь с установленными и обсуждаемыми детерминантами сердечно-сосудистых заболеваний / А.Н. Рябиков, С.К. Малютина, С.В. Иванов // Материалы конгресса ЧиЛ 2007. – М., 2007. – с.11-14.

77. Садыкова А.Р. Ультразвуковое исследование гипертонической ангиопатии у женщин / А.Р. Садыкова, Е.В. Тимофеева, О.С Маврина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика: мат. Рос. национ. конгр. кардиологов. – 2008. – № 7 (6). – С. 324 : прил. 1.

78. Семячкина А.Г. Роль половых гормонов в механизмах половых различий в базальной и стрессорной секреции оксида азота у нормотензивных и гипертензивных крыс / А.Г. Семячкина, О.В.



Глушковская, Т.Г. Анищенко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика: мат. Рос. национ. конгр. кардиологов. – 2008. – № 7 (6). – С. 334-335 : прил. 1.

79. Сметник В.П. Защитное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему / В.П. Сметник // Consilium medicum. – 2002. – Экстравыпуск. – С. 3-6.

80. Сулейманова Г.М. Состояние внутрисердечной гемодинамики и особенности течения артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе на фоне длительной терапии индапамидом и эналаприлом / Г.М. Сулейманова, А.Н. Закирова, А.Г. Берг // Материалы VIII Всероссийского научно-образовательного форума Кардиология. – 2006. – С. 132-133.

81. Сыркин А.Л. Особенности вегетативной регуляции и центральной гемодинамики у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей артериальной гипертензией и различными типами гипертрофии левого желудочка / А.Л. Сыркин, А.М. Вейн, А.Д. Ибатов // Артериальная гипертензия. – 2003. – № 3. – С. 121-123.

82. Тавадзе Л.Р. Принципы терапии климактерических расстройств / Л.Р. Тавадзе // АГ-инфо. – 2007. – № 4. – С. 7-13.

83. Трусов В.В. Гиперсимпатикотония у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом и возможные пути коррекции / В.В. Трусов, К.В. Аксенов, Т.Е. Чернышова // Материалы 10-го Юбилейного научно-образовательного форума Кардиология. – М., 2008. – С. 95.

84. Улыбина О.В. Особенности временных показателей variability сердечного ритма у больных гипертонической болезнью I – II стадии / О.В. Улыбина, В.А. Люсов, Н.А. Волон // Российский кардиологический журнал. – 2008. – № 2. – С. 14.

85. Фазлова И.Х. Ремоделирование сердца у больных артериальной гипертензией / И.Х. Фазлова, Н.Н. Гуранова // Материалы 10-го Юбилейного научно-образовательного форума Кардиология. – М., 2008. – С. 98-99.

86. Хаспекова Н.Б. Диагностическая информативность мониторинга вариабельности ритма сердца / Н.Б. Хаспекова // Вестник аритмологии. – 2003. – № 32. – С. 15-27.

87. Хежева Ф.М. Сывороточные маркеры фиброза у больных артериальной гипертонией / Ф.М. Хежева, Н.А. Мазур // Кардиология. – 2006. – № 3. – С. 64-67.

88. Ховаева Я.Б. Состояние интима-медианного комплекса артерий разного типа в зависимости от уровня артериального давления / Я.Б. Ховаева, Т.Н. Сыромятникова, Б.В. Головской [и др.] // Материалы XI Всероссийского научно - образовательного форума Кардиология. – М., 2009. – С. 304-305.

89. Хозяинова Н.Ю. Структурно-геометрическое ремоделирование и структурно-функциональная перестройка миокарда у больных артериальной гипертонией в зависимости от пола и возраста / Н.Ю. Хозяинова // Российский кардиологический журнал. – 2005. – № 3. – С. 20-24.

90. Царева В.М. Вегетативная регуляция сердечной деятельности и эктопическая активность миокарда у женщин с артериальной гипертонией в зависимости от категории сердечно-сосудистого риска / В.М. Царева, Н.Ю. Хозяинова, М.С. Безалтынных [и др.] // Материалы XI Всероссийского научно - образовательного форума Кардиология. – М., 2009. – С. 311-312.

91. Чазова И.Е. Структурно-функциональное изменение миокарда при артериальной гипертензии и их прогностическое значение / И.Е. Чазова, В.В. Дмитриев, С.Н. Толпыгина // Терапевтический архив. – 2002. – № 9. – С. 50-56.

92. Чазова И.Е. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов / И.Е. Чазова, В.П. Сметник, В.Е. Балан // Системные гипертензии. – 2008. – № 3. – С. 26-39.

93. Шардин С.А. Сердечно-сосудистая патология у женщин / С.А. Шардин, С.С. Барац, И.И. Бенедиктов. // Изд-во Уральского университета, 1997. – 187с.

94. Шапошник О.Д. Климакс и сердечно-сосудистые заболевания : учеб. пособие для врачей / О.Д. Шапошник. – Челябинск, 2005. – 7 с.
95. Шипилова Т. Артериальная гипертония, эхокардиографически определяемая гипертрофия левого желудочка и уровни мозгового натрийуретического пептида в популяции женщин 56-65 лет / Т. Шипилова // Кардиология. – 2009. – № 7-8.
96. Шляхто Е.В. Диастолическая дисфункция у больных гипертонической болезнью: распространенность, гемодинамические, демографические и генетические детерминанты / Е.В. Шляхто, Е.И. Шварц, Ю.Б. Нефедова // Сердечная недостаточность. – 2003. – № 4. – С. 187-189.
97. Штегман О.А. Систолическая и диастолическая дисфункция левого желудочка – самостоятельные типы сердечной недостаточности или две стороны одного процесса? / О.А. Штегман, Ю.А. Терещенко // Кардиология. – 2004. – № 2. – С. 82-86.
98. Шальнова С.А. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний / С.А. Шальнова, А.Д. Деев, Р.Г. Оганов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – № 4 (1). – С. 4-9.
99. Явелов И.С. Вариабельность ритма сердца при сердечно-сосудистых заболеваниях: взгляд клинициста / И.С. Явелов // Сердце. – 2006 – № 1. – С. 18-22.
100. 9 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Hypertension // J. Hypertens. - 1999. - Vol. 17. - P. 183.
101. Agabity Rosei E. Assesment of preclinical target organ damage in hypertension: Left ventricular hypertrophy / E.Agabity Rosei // European Society of Hypertension Scientific Newsletter. Update on Hypertension Management. – 2001. - Vol. 2. - P. 10-12.
102. Akselrod S. Components of heart rate variability. Basic studies. In: Heart rate variability / S. Akselrod, E.M. Malik, A.J. Camm. – New York: Futura Publishing Company Inc, 1995. - P. 147-163.

103. Arnal J.F. Nitric oxide in the pathogenesis of hypertension / J.F. Arnal, J.B. Michel, D.G. Harrison // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* - 1995. - Vol. 4. - № 2. - P. 182–188.

104. Aydini M. Hite coat hypertension vs. primary hypertension: the predictive role of ambulatory blood pressure monitoring on the indices of endothelial function / M. Aydini, S. Kahraman, E. Akpınar // *J. Hypertens.* - 2003. - № 21. - P. 4-161.

105. Banach T. Effect of hormonal replacement therapy on autonomic regulation of the heart / T. Banach, L. Dobrek, T. Milewicz // *Przegl Lek.* - 2004. - Vol. 61. - № 5. - P. 509-513.

106. Benzuly K.H. Functional improvement precedes structural regression of atherosclerosis / K.H. Benzuly, R.C. Padgett, S. Koul // *Circulation.* - 1994. - № 89. - P. 1810-1818.

107. Berkin K.E. Essential hypertension: the heart and hypertension / K.E. Berkin // *Heart.* - 2001. - Vol. 86. - P. 467-475.

108. Bertoli D. Prevalence of echocardiographic patterns of left ventricular geometry in hypertensive patients. Does it depend on the diagnostic criteria applied? / D. Bertoli, L. Badano, L. Carratino // *J. Eur. Heart.* – 1998. - Vol. 19. - P. 418 – 421.

109. Birkhäuser M.H. Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause / M.H. Birkhäuser, N. Panay, D.F. Archer [et al] // *Climacteric.* – 2008. - № 11. – P. 108-123.

110. Bots M. L. Left ventricular hypertrophy and risk of fatal and non-fatal stroke: Eurostroke: a collaborative study among research centres in Europe / M.L. Bots, Y. Nikitin, J.T. Salonen // *J. Epidemiol. Com Health.* - 2002. - Vol. 56. - № 1. - P. 8-13.

111. Boutouyrie P. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study / P. Boutouyrie, A.I. Tropeano, R. Asmar // *Hypertension.* - 2002. - Vol. 39. - № 1. - P. 10-15.

112. Bruck I.I. The nitric oxide synthase inhibitor L-NMMA potentiates noradrenaline induced vasoconstriction: effects of the alfa2-receptor antagonist yohimbine / I.I. Bruck, M. Gossl, R. Spitthover // *J. Hypertens.* - 2001. - Vol. 19. - P. 907–911.

113. Pepine Carl J. Vascular health as a therapeutic target in cardiovascular disease / J. Pepine Carl, S. David, Y. Celermajer. - New-York : University of Florida, 1998. - 231p.

114. Chirinos J.A. Endogenous nitric oxide synthase inhibitors, arterial hemodynamics, and subclinical vascular disease: the PREVENCIÓN Study / J.A. Chirinos, R. David, D. Bralley // *Hypertension.* – 2008. - Vol. 52. - № 6. - P. 1051-1059.

115. Cicalia S. Right ventricular diastolic dysfunction in arterial systemic hypertension: analysis by pulsed tissue Doppler / S. Cicalia, M. Garderisi, P. Caso // *Eur. J. Echocardiogr.* - 2002. - Vol. 2. - P. 135-142.

116. Collins P. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в перименопаузе: консенсус европейских кардиологов и гинекологов / P. Collins, G. Rosano, C. Casey // *Climacteric.* - 2007. - Vol. 10. - P. 508-526.

117. Cuspidi C. Left ventricular concentric remodelling and extracardiac target organ damage in essential hypertension / C. Cuspidi, G. Macca, I. Michev // *J. Hum. Hypertens.* - 2002. - Vol. 16. - P. 385-390.

118. Cuspidi C. Non-dipper treated hypertensive patients do not have increased cardiac structural alterations / C. Cuspidi, I. Michev, L. Meani // *Cardiovascular Ultrasound.* – 2003. – Vol. 1. - P. 1-12.

119. Czarnecka D. Indices of autonomic nervous system activity in women with mild hypertension in the perimenopausal period / D. Czarnecka, A. Pośnik-Urbańska, K.- Kawecka-Jaszcz [et al] // *Kardiol Pol.* – 2009. – Vol. 67(3). - P. 243-51.

120. Davis S.F. Early endothelial dysfunction predicts the development of transplant coronary artery disease at 1 year posttransplant / S.F. Davis, A.C. Yeung, I.T. Meridith // *Circulation.* - 1996. - Vol. 93. - P. 457-462.

121. Deague J.A. Physiological relationships between central vascular haemodynamics and left ventricular structure / J.A. Deague, C.M. Wilson, L.E. Grigg // Clin. Sci. – 2001. - Vol. 101. - P. 79-85.

122. Devereux R.B. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man anatomic validation of the method / R.B. Devereux, N. Reichek // Circulation. – 1977. – Vol. 55. - P. 613-618.

123. Devereux R.B. Relations of hemodynamic load to left ventricular hypertrophy and performance in hypertension / R.B. Devereux, D.D. Sava, H. Sachs // Am. J. Cardiol. - 1983. – Vol. 51. – P. 171-176.

124. Drexler H. Nitric oxide and coronary endothelial dysfunction in humans / H. Drexler // Review Cardiovasc. Res. - 1999. - Vol. 43. - № 3. - P. 572-579.

125. Dupuy A.M. Lipid levels and cardiovascular risk in elderly women: a general population study of the effects of hormonal treatment and lipidlowering agents / A.M. Dupuy, L. Carriere, J. Scali [et al] // Climacteric. – 2008. - №11. - P. 74-83.

126. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society, Menopause // The Journal of The North American Menopause Society. – July. - 2008. - Vol. 15. - № 4. - P. 584-603.

127. Fagard R. The relationships between left ventricular mass and daytime and night-time blood pressures: a meta-analysis of comparative studies / R. Fagard, J.A. Staessen, L.J. Thijs // Hypertens. - 1995. - Vol. 13. - № 8. - P. 823-829.

128. Fluskiger I. Differential effects of aging on heart rate variability and blood pressure variability / I. Fluskiger, J. Boivin, D. Quilliot // J. Gerontol. A. Biol.Sci. Med. Sci. – 1999. - Vol. 54. - P. 219-224.

129. Furchgott R.F. Endothelium-derived relaxing and contracting factors / R.F.Furchgott, P.M.Vanhoutte // J.FASEB. - 1989. - Vol. 3. - P. 2007-2018.

130. Furlan R. Oscillatory patterns in sympathetic neural discharge and cardiovascular variables during orthostatic stimulus / R.Furlan, A.Porta, f.Costa // *Circulation*. - 2000. -Vol. 29. - P.886-892.

131. Furuhashi N. Exaggerate vasoconstriction to norepinephrine in prehypertensive state in spontaneously hypertensive rats: role of endothelium and prostaglandins / N. Furuhashi, S. Myiazaki, K.Yasuda // *J. Hypertens.*- 2003. - Vol. 21. - P.4-48.

132. Galderisi M. Impact of ambulatory blood pressure on left ventricular diastolic dysfunction in uncomplicated systemic hypertension / M.Galderisi, A.Petrocelli, A.Alfeni // *Amer. J. Cardiologi.* - 1996. - Vol. 77. - P. 597-601.

133. Ganau A. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodelling in essential hypertension / A.Ganau, R.B.Devereux, M.J.Roman M.J.Galderisi // *J. Amer. Coll.Cardiologi.* - 1992. -Vol. 19. - P. 1550-1558.

134. Grodstein F. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation / F. Grodstein, J.E .Manson, M.J. Stampfer // *J Women's Health.* – 2006. - № 15. - P. 35-44.

135. Cohn J.N. Structural basis of heart failure: ventricular remodelling and its pharmacological inhibition / J.N.Cohn // *Circulation*. - 1995. -Vol. 91. - P. 2504-2507.

136. Guzzeti S. Altered pattern of circadian neural control of heart period in mild hypertension / S.Guzzeti // *J. Hypertension*. - 1991. - Vol. 9. - P. 831-838.

137. Hahn A.W. Stimulation of endothelin mRNA and secretion in rat vascular smooth muscle cells: a novel autocrine function / A.W.Hahn, T.J. Resink, T. Scott-Burden // *Cell Regulation*. - 1990. - Vol. 1. - P. 649-659.

138. Heiss G. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC Study/ G. Heiss, A.R. Sharrett, R. Barnes [et al] // *Am. J. Epidemiol.* - 1991. - № 134. - P. 250–256.

139. Hernandez Schulman I. Salt sensitivity and hypertension after menopause: role of nitric oxide and angiotensin II / I. Hernandez Schulman, L.Raij // *Am J Nephro.* – 2006. - № 26. – P. 170-80.

140. Ibrahim M.M. RAAS inhibition in hypertension / M.M. Ibrahim // *J Hum Hypertens.* – 2006. - Vol. 20. - №101. – P. 8.

141. Jean-Baptiste M. NO (Nitric oxide) and Cardiovascular Homeostasis Menarini International Industrie Farmaceutiche Riunite / M.Jean-Baptiste. - Paris, 1999. - P. 123-125.

142. Kannel W. B. Fifty years of Frammingham Study contributions to understanding hypertension /W.B.Kannel // *J. Hum. Hypertens.* - 2000. - Vol. 14. - P. 83-90.

143. Karter Y. Endothelial dysfunction in sustained and white coat hypertension / Y. Karter, S. Aydyn, A. Curgunly // *J. Hypertens.* -2003. - Vol. 21. - P. 4-163.

144. Karter Y. Hyperhomocysteinemia: an addition risk factor in white coat hypertension / Y. Karter, H.Uzun, A.Curgunlu // *J. Hypertens.* - 2003. -Vol. 21. - P. 164-174.

145. Kawasaki T. Nonivasive measurement of the age related changes in stiffness of major branches of the human arteries / T. Kawasaki, S. Sasayama, S. Yagi [et al] // *Cardiovasc Res.* - 1987. - № 21. - P. 678-87.

146. Koren M. J. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension / M. Koren, R.B. Devereux, P.N. Casale // *Ann. Intern. Med.* - 1991. - Vol. 114. - P. 345-351.

147. Koutsogianis O. Association between C-reactive protein, fibrinogen and microalbuminuria in essential hypertension / O. Koutsogianis, V. Karagiozai, I. Litsas// *J. Hypetens.* - 2003. - Vol. 21. - P. 4-159.

148. Kurokawa A. 2-Methoxyestradiol reduces monocyte adhesion to aortic endothelial cells in ovariectomized rats / A. Kurokawa, K. Azuma, T. Mita // *Endocr J.* – 2007. - Vol. 54. - P. 1027-1031.



149. Laurent S. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications/ S. Laurent, J. Cockcroft, L. VanBortel // *Eur. Heart J.* - 2006. - Vol. 27. - P. 2588-2605.

150. Leicht A.S. Heart rate variability and endogenous sex hormones during the menstrual cycle in young women / A.S. Leicht, D.A. Hirning, G.D. Allen // *Exp. Physiol.* - 2003. - Vol. 88. - P. 441-446.

151. Leri A. Myocyte proliferation and ventricular remodeling / A. Leri, J. Kajstura, P. Anversa // *J. Card. Fail.* - 2002. - Vol. 8. - P. 518-525.

152. Linder L. Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo: blunted response in essential hypertension / L. Linder, W. Kiowski, FR. Buhler // *Circulation.* - 1990. - Vol. 81. - P. 1762–1767.

153. London G. Influence of arterial pulse and reflective waves on systolic blood pressure and cardiac function / G. London, A. Guerin // *J. Hypert.* - 1999. - Vol. 17. (Suppl. 2). - P. S3-S6.

154. Lonn E. Carotid artery intima-media thickness — a new noninvasive gold standard for assessing the anatomic extend of atherosclerosis and cardiovascular risk? // *Clin. Invest. Med.* - 1999. - Vol. 22. - № 4 - P. 158–160.

155. Luscher T.F. Biology of the endothelium / T.F. Luscher, M. Barton // *Clin Cardiol.* - 1997. - Vol. 20. - P. 3–10.

156. Luscher T.F. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator / T.F. Luscher, G. Noll // *Atherosclerosis.* - 1995. - Vol. 11. - P. 81–90.

157. Lusher T.F. Endothelins and endothelin receptor antagonists. Therapeutic concentrations for novel class of cardiovascular drugs / T.F. Lusher, M. Barton // *Circulation.* - 2000. - Vol. 102. - P. 2324-2332.

158. Lyons D. The effect of antihypertensive therapy on responsiveness to local intrarterial NG-monomethyl-L-arginine in patients with essential hypertension / D. Lyons, J. Webster, N. Benjamin // *J. Hypertens.* - 1994. - Vol. 12. - P. 1047–1053.

159. Mack W.J. Elevated subclinical atherosclerosis associated with oophorectomy is related to time since menopause rather than type of menopause / W.J. Mack, C.C. Slater, M. Xiang [et al] // *Fertil Steril.* – 2004. - Vol. 82. - № 39. – P. 1-7.

160. Manson J.E. Estrogen therapy and coronary-artery calcification/ J.E. Manson, M.A. Allison, J.E. Rossouw [et al] // *N Engl J Med.* – 2007. – Vol. 356. - № 2. – P. 591-602.

161. Margulies K.B. Increased endothelin in experimental heart failure / K.B.Margulies, F.J.Hildebrand // *Circulation.* - 1990. - Vol. 82. - P. 2226-2230.

162. Markis T. Marked alterations in fibrinolytic function preexist in healthy offsprings of hypertensive patients / T. Markis, A. Hatzizacharis, P. Krespi // *J. Hypertens.* - 2003. -Vol. 21. - P. 4-160.

163. Mendelsohn M.E. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system: 2005 update / M.E. Mendelsohn // *Human Reproduction.* 12th World Congress. - Venice, 2005. - P. 102–104.

164. Mendelsohn M.E. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences / M.E. Mendelsohn, R.H. Karas // *Science.* - 2005. – Vol. 308. - № 158. - P. 3-7.

165. Mendelsohn M.E. HRT and the young at heart / M.E. Mendelsohn, R.H. Karas // *N Engl J Med.* – 2007. - Vol. 356. -№ 26. – P. 39-41.

166. Mendelsohn M.E. The protective effects of estrogen on cardiovascular system / M.E. Mendelsohn, R. Karas // *N. Engl. J. Med.* - 1999. - Vol. 340. - P. 1801-1811.

167. Mendelsohn M.E. Genomic and nongenomic effects of estrogen in the vasculature / M.E.Mendelsohn // *Am. J. Cardiol.* - 2002. - Vol. 9. -P. 3–6.

168. Mercurio G. Menopause induced by oophorectomy reveals a role of ovarian estrogen on the maintenance of pressure homeostasis / G. Mercurio // *Maturitas.* - 2004. - Vol. 47. - № 2. – P. 131-138.

169. Moreau K.L. Oophorectomy is associated with large artery stiffening in healthy estrogen-deficient postmenopausal women 19th / K.L. Moreau, K.

Gavin , Z. Kahn [et al] // Annual Meeting. – 2008. - September 24-27, Orlando, USA. - P. 64.

170. Muller-Delp J.M. Regulation of nitric oxide-dependent vasodilation in coronary arteries of estrogen receptor-alpha-deficient mice / J.M.Muller-Delp, D.B.Lubahn, K.E.Nichol // Am. J. Physiol. Heart Circ Physiol. - 2003. - Vol. 285. - P. 2150-2157.

171. Murphy M.H. Peroxynitrite: a biologically significant oxidant / Murphy MP, Packer MA, Scarlett JL, Martin SW. // Gen. Pharmacol. – 1998. – Vol. 31 (2). – P. 179-186.

172. Myamoto Y. Endothelial nitric oxide Synthase Gene is Positively Assosiated with Essential Hypertension / Y. Myamoto, Y. Saito, N. Kajityama // Hyprtension. - 1998. - Vol. 32. - P. 3-8.

173. Nakayama T. Assosiation analysis of CA repeat polymorphism of Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene with essential hypertension / T. Nakayama, M. Soma, Y. Takahashi // Clin Genet. - 1997. - Vol. 51. - P. 26-30.

174. Ounis-Skali N. Changes in central arterial pressure waveforms during the normal menstrual cycle / N.Ounis-Skali, G.F.Mitchell, C.G.Solomon // J. Investig. Med. – 2006. – Vol. 54. – P. 321-326.

175. Opie L H. Mechanism where4by calcium channel antagonists may protect patients with coronary artery disease / L.H. Opie // Eur Heart J. – 1997. - Vol. 18. – P. 92-104.

176. O'Rourke M.F. Arterial stiffness systolic blood pressure, and logical treatment of arterial hypertension / M.F. O'Rourke // Eur Heart J. – 1990. – № 15. – P. 339-347.

177. Ouyang P. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system lessons learned and unanswered questions / P. Ouyang, E.D. Michos, R.H. Karas // J Am Coll Cardiol. - 2006. - Vol. 47. - P. 1741–1753.

178. Panza J.A. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension / J.A. Panza, A.A. Quyyumi, J.E. Brush // N Engl J Med. - 1990. - Vol. 323. - P. 22–27.

179. Panza J.A. Endothelial dysfunction in essential hypertension / J.A. Panza // *Clin Cardiol.* - 1997. - Vol. 20. - P. 26–33.

180. Panza J.A. Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension *Circulation* / J.A. Panza, P.R. Casino, C.M. Kilcoyne // *Circulation.* - 1993. - Vol. 87. - P. 1468–1474.

181. Pechere-Bertschi A. Female sex hormones, salt, and blood pressure regulation / A. Pechere-Bertschi, M. Burnier // *Am J Hypertens.* - 2004. – № 17. – P. 994-1001.

182. Peneman R.S. Cardiovascular applications of multi-gate pulsed Doppler system / R.S. Peneman, T. van Merode, P. Hick [et al] // *Ultrasound Med Biol.* – 1986. – № 12. – P. 465-471.

183. Reckelhoff J.F. Basic research into the mechanisms responsible for postmenopausal hypertension / J.F. Reckelhoff // *Int J Clin Pract.* - 2004. - Vol. 58. - P. 13-19.

184. Rekhviashvili A. The relationship between endothelial dysfunction and 24-hour blood pressure rhythm in patients with arterial hypertension / A. Rekhviashvili, R. Abashidze // *Georgian Med News.* - 2008. - Vol. 155. - P. 13-17.

185. Rosenthal T. Hypertension in women / T. Rosenthal, S. Oparil // *J Hum Hypertens.* - 2000. - Vol. 14. - P. 691-704.

186. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s / R. Ross // *Nature.* - 1993. - Vol. 362. - P. 801–809.

187. Rossi R. Prognostic role of flow-mediated dilation and cardiac risk factors in post-menopausal women / R. Rossi, A. Nuzzo, G. Origliani // *J Am Coll Cardiol.* - 2008. - Vol. 10. - P. 997-1002.

188. Rossouw J.E. Postmenopausal hormone therapy and risk cardiovascular disease by age and years since menopause / J.E. Rossouw, R.L. Prentice, J.E. Manson [et al] // *JAMA.* - 2007. - Vol. 297. - № 14. – P. 65-77.

189. Ryś A. Menopausal changes in circadian heart rate variability *Folia* / A. Ryś, P. Kogut, P.J. Thor // *Med Cracov.* – 2006. - Vol. 47. - P. 69-78.

190. Safar M.E. Hypertension in women / M.E. Safar, H. Smulyan // *Am J Hypertens.* – 2004. - Vol. 17. - № 82. – P. 7.
191. Safar M.E. Response of large arteries to antihypertensive therapy: I basic concepts. Arterial vasodilation, mechanisms and therapy / M.E. Safar, B.I. Levy // *London.* - 1993. - P. 149–156.
192. Salpeter S.R. Brief report: coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis / S.R. Salpeter, J.M. Walsh, E. Greyber [et al] // *J Gen Intern Med.* – 2006. - № 21. – P. 363-366.
193. Scuteri A. Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness / A. Scuteri, S.S. Najjar, D.S. Muller [et al] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. - № 43 (8). – P. 1396–1398.
194. Sevre K. Autonomic function in hypertensive and normotensive subjects: the importance of gender / K. Sevre, J.D. Lefrandt, G. Nordby // *Hypertension.* - 2001. - Vol. 37. - P. 1351–1356.
195. Sharpe N. Left ventricular remodeling: pathophysiology and treatment / N. Sharpe // *Heart Fail Monit.* - 2003. - Vol. 4. - P. 20-26.
196. Shimokawa H. Endothelial dysfunction in hypertension / H. Shimokawa // *J. Atheroscler Thromb.* - 1998. - Vol. 4. - P. 118–127.
197. Singh J.P. Reduced Heart Rate Variability and New-onset Hypertension: The Framingham Heart Study / J.P. Singh, M.G. Larson, H. Tsuji // *Hypertension.* – 1998. – Vol. 32. - P. 293-297.
198. Staessen J. Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study / J. Staessen, G. Ginocchio, L. Thijs // *J. Hum Hypertens.* - 1997. – Vol. 11. - P. 507-514.
199. Stork S., van der Schouw Y.T., Grobbee D.E. Estrogen, inflammation and cardiovascular risk in women: a critical appraisal // *Trends Endocrinol Metab.* -2004. – Vol. 15, № 2. – P. 66-72.

200. Strozeski P. Left ventricular structure and endothelial function in non-treated mild-to-moderate essential hypertensive patients / P. Strozeski, M. Kretowicz, M. Ukleja-Adamowicz // *J. Hypertens.* - 2003. - Vol. 21. - P. 4-142.

201. Struijker Boudier H. A. J. The role of the microcirculation in the pathogenesis of hypertension / H.A.J. Struijker Boudier // *Medicographia.* - 1999. - Vol. 21. - P. 30-33.

202. Struijker Boudier H. A. J. Microcirculation in hypertension / H.A.J. Struijker Boudier // *Eur Heart J.* - 1999. – Vol. 10. - P. 32-37.

203. Taddei S. Pathogenetic factors in hypertension. Endothelial factors / S. Taddei, A. Salvetti // *Clin. Exp Hypertens.* – 1996. - Vol. 18. - P. 323–335.

204. Taddei S. The role of endothelium in human hypertension / S. Taddei, A. Viridis, L. Ghiadoni // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* - 1998. - Vol. 7. - P. 203–209.

205. Taddei S. Menopause is associated with endothelial dysfunction in women / S. Taddei, A. Viridis, L. Ghiadoni // *Hypertension.* - 1996. - Vol. 28. - P. 576-582.

206. Takalo R. Wide-band spectral of blood pressure and RR interval variability in borderline and mild hypertension / R. Takalo, I. Korhonen, H. Sorsa // *Clin. Physiol.* - 1999. - Vol. 19. - P. 490-496.

207. Thomas G.N. Deleterious impact of “high normal” glucose levels and other metabolic syndrome components on arterial endothelial function and intima-media thickness in apparently healthy Chinese subjects: the CATHAY study / G.N. Thomas, P. Chook, M. Qiao [et al] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. - № 24 (4). – P. 739–743.

208. Toutouza M. Effects of chronic smoking on thrombosis fibronolysis system / M. Toutouza, K. Vasilladou, N. Giostas // *J. Hypertens.* - 2003. - Vol. 21. - P. 44 – 49.

209. Trussell J. Reproductive health risks in perspective / J. Trussell, B. Jordan // *Contraception.* - 2006. - № 73. – P. 437-439.

210. Tsai W.C. Effects of smoking on serum antioxidant and endothelium dysfunction after high fat meal / W.C. Tsai, C.C. Lin, Y.H. Li // *J. Hypertens.* - 2003. - Vol. 21. - P. 4-161.

211. Vakili B. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy / B. Vakili, P. Okin, R. Devereux // *Am. Heart J.* - 2001. - Vol. 141. - P. 334-341.

212. Valimaki I. Spectral analysis of heart rate and blood pressure variability / I. Valimaki, T. Rantonen // *Clin. perinatol.* - 1999. - Vol. 26. - P. 967-980.

213. Van Zwieten P.A. Endothelial dysfunction in hypertension. A critical evaluation / P.A. Van Zwieten // *Blood Press Suppl.* - 1997. - Vol. 2. - P. 67-70.

214. Vane J.R. Regulatory functions of the vascular endothelium / J.R. Vane, E.E. Anggard, R.M. Batting // *New England Journal of Medicine.* - 1990. - Vol. 323. - P. 27-36.

215. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction in hypertension / P.M. Vanhoutte // *J. Hypertens Suppl.* - 1996. - Vol. 14. - P. 83-93.

216. Vanhoutte P.M. Endothelium-dependent responses in hypertension / P.M. Vanhoutte, C.M. Boulanger // *Hypertens Res.* - 1995. - Vol. 18. - P. 87-98.

217. Vanhoutte P.M. Vascular endothelium: vasoactive mediators / P.M. Vanhoutte, J.V. Mombouli // *Prog. Cardiovasc. Dis.* - 1996. - Vol. 39. - P. 229-238.

218. Vitale K. Гипертензия: наиболее легко модифицируемый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний в течение менопаузы / K. Vitale, D. Rosano // *Gynaecol Forum.* - 2007. - Vol. 12. - P. 10-14.

219. Vogel R.A. Effect of single high-fat meal on endothelial function in healthy subject / R.A. Vogel, M.C. Coretti, G.D. Ploinich // *Amer. J. Cardiol.* - 1997. - Vol. 79. - P. 350-354.

220. Weber K.T. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium / K.T. Weber, C.G. Brilla // *Circulation.* - 1991. - Vol. 83. - P. 1849-1865.

221. Wenzel R.R. II-imodasoline agonist moxonidine decreases sympathetic nerve activity and blood pressure in hypertensives / R.R. Wenzel, L. Spicker, S. Qui // *Hypertension*. - 1998. - Vol. 32. - P. 1022–1027.

222. Wildman R.P. Associations of endogenous sex hormones with the vasculature in menopausal women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) / R.P. Wildman, A.B. Colvin, L.H. Powell [et al] // *Menopause*. – 2008. - № 15. – P. 414-421.

223. Wynne F.L. Age-related reduction in estrogen receptor-mediated mechanisms of vascular relaxation in female spontaneously hypertensive rats / F.L. Wynne, J.A. Payne, A.E. Cain // *Hypertension*. - 2004. - Vol. 43. - P. 405-412.

224. Xu X. Effects of ovariectomy and 17beta-estradiol treatment on the renin-angiotensin system, blood pressure, and endothelial ultrastructure / X. Xu, J.C. Xiao, L.F. Luo // *Int J Cardiol*. - 2007. - Vol. 14. - P. 1340-1346.

225. Xue B. Estrogen receptor-alpha mediates estrogen protection from angiotensin II-induced hypertension in conscious female mice / B. Xue, J. Pamidimukkala, D.B. Lubahn // *Am. J. Physiol Heart Circ Physiol*. - 2007. - Vol. 292. - P. 1770-1776.

226. Yeboah J. Effects of hormone therapy on soluble cell adhesion molecules in postmenopausal women with coronary artery disease / J. Yeboah, K. Klein, D. Brosnihan [et al] // *Menopause*. - 2008. - № 15. - P. 1060-1064.

227. Zanchetti A. *Lacidipine: the monograph* / A. Zanchetti. - Milan: Adis International, 1999. – 432 p.

228. Zile M. R. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: part I. Diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function / M.R. Zile, D.L. Brutsaert // *Circulation*. - 2002. - Vol. 105. - P. 1387-1393.

229. Ingegno, MD, et al. Progesterone receptors in the human heart and great vessels. *Lab Invest* 1988. 59:353-356.



