

# ПЕРФУЗИЯ МИОКАРДА И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ У ЖЕНЩИН С ПОСТОВАРИЭКТОМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

<sup>1</sup>Патейук И. В., <sup>1</sup>Статкевич Т. В., <sup>2</sup>Терехов В. И., <sup>1</sup>Митьковская Н. П.

<sup>1</sup> Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

<sup>2</sup> 4-я городская клиническая больница им. Н. Е. Савченко, г. Минск

**Реферат.** В статье проведен анализ секреторной активности жировой ткани и функционального состояния эндотелия у женщин с гипоестрогенией, выявлены особенности перфузии миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, выполнена стратификация кардиоваскулярного риска у женщин с постовариэктомическим синдромом.

**Ключевые слова:** безболевая ишемия миокарда, дефект перфузии, постовариэктомический синдром, кардиоваскулярный риск.

**Введение.** Изучение сердечно-сосудистой патологии у женщин невозможно без учета циклических и возрастных изменений эндокринной системы. Одной из актуальных задач в данном контексте является понимание изменений сердечно-сосудистой системы и обмена веществ на фоне эндокринного старения женщины. Дефицит эстрогенов, жировая ткань и синтезируемые ею биологически активные вещества взаимосвязаны через изменение активности ферментов, цитокинов, и если достоверной корреляции кардиоваскулярных событий с концентрацией эстрадиола не выявлено, то определяющая роль висцерального ожирения в патогенезе ишемической болезни сердца у женщин сомнений не вызывает, где гипоестрогения играет роль пускового фактора в развитии взаимосвязанных нарушений. Несмотря на проведенные исследования, дискуссионным остается вопрос: снижение уровня эстрогенов или возраст ассоциированы с повышением риска ишемической болезни сердца у женщин. Аргументом,

свидетельствующим о значимости фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний — дефицита половых гормонов, может служить особое место среди эстрогендефицитных состояний хирургической менопаузы: развивающиеся расстройства имеют более тяжелое течение по сравнению с таковыми при естественной менопаузе, а взаимосвязь атеросклероза и постоварикозного синдрома продемонстрирована в ряде исследований [3, 4]. Метаболический синдром (МС) — это комплекс сцепленных на патохимическом и патофизиологическом уровне факторов, обуславливающих чрезвычайно высокий суммарный риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) и других заболеваний, связанных с атеросклерозом. В настоящее время считается, что одним из ключевых моментов в развитии обменных нарушений и независимым фактором риска ИБС является абдоминальный тип ожирения. Продукция лептина клетками жировой ткани находится под гормональным контролем: важную роль играют половые стероиды, что может объяснить четкую половую разницу его сывороточного уровня. Под воздействием лептина происходит активация симпатoadренальной системы, что вызывает рост частоты сердечных сокращений и задержку жидкости, приводит к увеличению сердечного выброса, артериального давления и развитию артериальной гипертензии (АГ) — патологических проявлений метаболического синдрома, которые имеют непосредственную связь с широким спектром гормонального воздействия лептина. Адипонектин выполняет протективную роль, потенцируя влияние инсулина на эндотелиальную функцию, тонус сосудистой стенки, агрегацию тромбоцитов. В ряде работ установлена взаимосвязь между ожирением и наличием и выраженностью нарушений функционального состояния эндотелия. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) — важное звено в сложном патогенетическом механизме развития атеросклероза, подразумевающее снижение способности эндотелиальных клеток выделять релаксирующие факторы при сохранении или увеличении уровня продукции сосудосуживающих факторов. Один из основных факторов регуляции сосудистого тонуса — эндотелин (ЭТ) — в физиологических концентрациях действует на эндотелиальные рецепторы, вызывая высвобождение факторов релаксации, а в более высоких — активирует рецепторы на гладкомышечных клетках, стимулируя стойкую вазоконстрикцию. Оксид азота (NO) отвечает за вазодилататорный эффект релаксирующего фактора, выделяемого эндотелием. Вазодилататорное действие NO направлено против вазоконстрикторного эффекта эндотелинов [1, 2, 5].

**Цель работы** — выявить особенности перфузии миокарда и оценить функциональное состояние эндотелия у женщин с бессимптомной депрессией сегмента ST и постоварикозным синдромом.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 32 пациентки в постменопаузальном периоде с метаболическим синдромом и выявлен-

ными методом суточного мониторирования ЭКГ эпизодами диагностически значимой бессимптомной депрессии сегмента ST. Все женщины были разделены на две группы в зависимости от способа наступления менопаузы: основную группу (ОГ) составили 16 женщин с постовариэктомическим синдромом, группу сравнения (ГС) — 16 женщин с естественной менопаузой. Достоверных различий между показателями возрастного состава, наличия факторов риска развития ИБС у пациенток из групп наблюдения не было.

Инструментальное исследование включало выполнение суточного мониторирования ЭКГ и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда (ОФЭКТ) с проведением нагрузочной фармакологической пробы. При анализе результатов суточного мониторирования ЭКГ в качестве ишемических расценивались эпизоды горизонтальной или коснисходящей депрессии сегмента ST, амплитудой 1 мм и более, длительностью не менее 0,08 сек. от точки j, продолжительностью 1 мин и более, с интервалом между эпизодами не менее 1 мин [6, 7]. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) миокарда проводилась на гамма-томографе Nucline X-Ring (Mediso, Венгрия). В качестве радиофармацевтического препарата (РФП) использовался  $^{99m}\text{Tc}$ -метоксиизобутил изонитрила ( $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ). Метод обеспечивает возможность кроме верификации коронарной ишемии проводить количественной и качественной анализ с оценкой размеров зон нарушения тканевой перфузии и степени уменьшения последней. ОФЭКТ миокарда проводилась по двухдневному протоколу в последовательности: проба в покое (REST) — исследование в сочетании с фармакологическим стресс-тестом (STRESS) с дипиридамолом, вызывающим вазодилатацию и приводящими к коронарной гиперемии [6].

Методом иммуноферментного анализа определяли сывороточную концентрацию лептина, адипонектина, маркёров эндотелиальной дисфункции — эндотелина-1 (ЭТ) и оксида азота (NO).

**Результаты и обсуждение.** Согласно результатам суточного мониторирования ЭКГ у пациенток основной группы значения амплитуды депрессии сегмента ST ( $2,3 \pm 0,3$  мм), количества эпизодов (8 (2; 14)) и суммарной длительности ишемии за сутки ( $1860,5 \pm 150,5$  сек.) больше аналогичных показателей в группе сравнения ( $1,2 \pm 0,2$  мм; 4 (3; 9) эпизодов;  $1210,0 \pm 136$  сек.,  $p < 0,05$ ). После сопоставления данных дневника и результатов мониторирования выявлено, что в качестве факторов, провоцирующих значимую депрессию конечной части желудочкового комплекса, у пациенток групп наблюдения выявлены физическая нагрузка (ОГ — 68 % эпизодов; ГС — 43 % эпизодов) и эмоциональный стресс (23 % и 25 % эпизодов у женщин с хирургической и естественной менопаузой соответственно). Доля спонтанных эпизодов смещения сегмента ST

(возникали в покое, не были связаны с воздействием провоцирующего фактора) больше в группе пациенток с физиологически наступившей менопаузой на 23 % ( $p < 0,05$ ).

При проведении ОФЭКТ миокарда дефекты перфузии обнаружены у всех пациенток с диагностически значимой депрессией сегмента ST. Анализ показателей, характеризующих распространенность зоны с нарушенной перфузией: величины дефекта перфузии (ВДП) — в виде процента исключенной области от общего размера миокарда ЛЖ (%) и площади перфузионного дефекта ( $S_{ДП}$ , см<sup>2</sup>) — достоверных различий при проведении исследования в покое (REST) в группах не выявил. Проведение нагрузочной фармакологической пробы (STRESS) способствовало ухудшению состояния коронарного кровотока у пациентов обеих групп, при этом у женщин с хирургической менопаузой (ОГ) динамика носила выраженный характер, привела к формированию межгрупповых различий: суммарное значение ВДП и площадь перфузионного дефекта больше по сравнению с показателями у пациенток группы сравнения (табл. 1).

Таблица 1

**Результаты однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда**

Показатель	ОФЭКТ в покое (REST)		ОФЭКТ с нагрузкой (STRESS)	
	ОГ, n = 16	ГС, n = 16	ОГ, n = 12	ГС, n = 14
∑ВДП, %	5,2 (4,0; 9,2)■	4,9 (3,0; 7,9)	15,0 (8,6; 19)■	8,5 (4,0; 11,5)
$S_{ДП}$ , см <sup>2</sup>	6,0 (4,2; 10,2)■	5,0 (3,4; 8,2)	16,5 (8; 20,5)■	8,6 (4,2; 12,9)
SSS	—	—	8 (3; 9)	6 (2; 8)
Доля лиц, у которых SSS более 8, % (абс.)	—	—	41,7 % (5)	14,3 % (2)

Примечание. Достоверность различия при  $p < 0,05$ : ■ — при сравнении с показателями группы сравнения; ■ — при сравнении в динамике.

При анализе тяжести нарушений перфузии использовали 5-бальную шкалу: включение РФП от 80 до 95 % соответствует норме (0 баллов), при слабо сниженном накоплении (65–79 %) — 1 балл, при умеренно сниженном (50–64 %) — 2 балла, при значительно сниженном накоплении (30–49 %) — 3 балла и значение накопления менее 30 % соответствовало 4 баллам. Затем провели подсчет суммарной бальной оценки: суммарный стресс-счет (summed stress score, SSS — сумма баллов во всех сегментах, полученной при проведении стрессовой нагрузки). Показатель SSS в группах наблюдения не отличался. Определение суммарного стресс-счета (SSS) используется для стратификации риска коронарных событий. При SSS менее 4 — низкая вероятность ИБС и возможного инфаркта миокарда (ИМ); при SSS от 4 до 8 — высокая вероятность ИБС, умеренный риск развития ИМ и низкий риск сердечной смерти; при SSS более 8 — высокая вероятность ИБС, умеренный риск развития ИМ и сердечной смерти.

Показатель SSS в основной группе (у женщин с постовариэктомическим синдромом) составил 8 (3; 9) балла и соответствовал высокой вероятности ИБС, умеренному риску развития ИМ и сердечной смерти. У пациенток группы сравнения значение показателя SSS 6 (2; 8) соответствует высокой вероятности ИБС, умеренному риску развития ИМ и низкому риску сердечной смерти. Удельный вес лиц со значением показателя SSS более 8 в группах наблюдения составил: в основной группе — 41,7 % и в группе сравнения — 14,3 % (см. табл. 1).

Таким образом, около половины женщин с бессимптомными изменениями на электрокардиограмме, имеющие нарушение эндокринного гомеостаза (постовариэктомический синдром), имеют высокую вероятность ИБС, умеренный риск развития ИМ и сердечной смерти.

Секреторная активность жировой ткани у пациенток основной группы характеризовалась значением сывороточной концентрации лептина  $18,5 \pm 1,3$  нг/мл, у женщин в группе сравнения —  $16,4 \pm 1,5$  нг/мл. Средний уровень адипонектина у женщин с постовариэктомическим синдромом ( $10,5 \pm 1,3$  мкг/мл) был ниже, чем в группе сравнения ( $15,3 \pm 1,4$  мкг/мл,  $p < 0,05$ ). Таким образом, в качестве дополнительного неблагоприятного фактора, обусловленного нарушением секреторной активности жировой ткани, можно рассматривать более низкие значения адипонектинемии в основной группе, закономерно снижающие протективные эффекты рассматриваемого гормона.

При исследовании функционального состояния эндотелия, включавшее определение сывороточной концентрации ЭТ и NO, получены следующие данные: среднегрупповые значения ЭТ и показатели отношения NO/ЭТ в группе пациенток с постовариэктомическим синдромом статистически значимо отличались от аналогичных показателей в группе сравнения (табл. 2).

Таблица 2

**Показатели функционального состояния эндотелия в исследуемых группах**

Показатель, Ме (25; 75 %)	ОГ, n = 16	ГС, n = 16
Эндотелин-1, нг/мл	0,5 (0,49; 0,6)*	0,3 (0,16; 0,4)
Оксид азота, мкмоль/л	13,2 (6,4; 30)	22,4 (11,0; 46,2)
NO/ЭТ	26,0 (12,8; 42)*	66,4 (58; 143,3)

Примечание: \* достоверность различия показателей при сравнении с группой сравнения при  $p < 0,05$ .

**Выводы.** Эндокринная дисфункция жировой ткани у женщин с постовариэктомическим синдромом способствует развитию и прогрессированию нарушений эндотелиальной функции с увеличением влияния вазопрессорных механизмов. Реализация эффектов адипокинов и эндотелиальная дисфункция определяют функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у женщин с постовариэктомическим синдромом,

а именно усугубление ишемии миокарда в сравнении с пациентками с естественным прекращением менструальной функции (по данным суточного мониторирования ЭКГ достоверно больше амплитуда депрессии сегмента ST, значения количества эпизодов и суммарной длительности ишемии за сутки; по результатам ОФЭКТ стрессиндуцированный прирост суммарного значения ВДП и площади перфузионного дефекта достигли статистически значимого уровня).

У женщин в постменопаузальном период и с диагностически значимыми изменениями сегмента ST на электрокардиограмме дефекты перфузии выявлены в 100 % случаев. В то же время у женщин с хирургической менопаузой выявлен высокий риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (значение показателя SSS 8 (3; 9); доля лиц с высокой вероятностью ИБС, умеренным риском развития ИМ и сердечной смерти (SSS более 8) — 41,7 %). Полученные данные определяют необходимость поиска новых критериев стратификации кардиоваскулярного риска для отбора пациенток с высоким сердечно-сосудистым риском и его своевременной коррекции.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Митьковская, Н. П. Безболевая ишемия миокарда : патофизиологические особенности, прогностическое значение / Н. П. Митьковская, И. В. Патеюк // Медицинский журнал. 2007. № 4. С. 12–15.
2. Безболевая ишемия миокарда : патогенетические и патофизиологические механизмы. Традиционные и метаболические аспекты терапии / С. Н. Васляева [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2004. № 4. С. 74–83.
3. Сметник, В. П. Менопаузальный метаболический синдром / В. П. Сметник, И. Г. Шестакова // РМЖ. 2001. № 2. С. 56–60.
4. Сметник, В. П. Неоперативная гинекология / В. П. Сметник, Л. Г. Тумилович. Москва : Медицинская информационное агентство, 2005. 632 С.
5. Cohn, P. F. Silent myocardial ischemia / P. F. Cohn, K. M. Fox, Daly C. // Circulation. 2003. Vol. 108. P. 12–37.
6. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging — executive summary : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging) / Klocke F. J. [et al.] // Circulation. 2003. Vol. 108. P. 1404–1418.
7. Resolution of asymptomatic myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes in the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) study / Wackers F. J. [et al.] // Diabetes Care. 2007. Vol. 30. P. 2892–2898.

#### **Myocardial perfusion and functional state of the endothelium in women with postovariectomy syndrome**

***Pateyuk I. V., Statkevich T. V., Terekhov V. I., Mitkovskaya N. P.***

In the article the analysis of the secretory activity of adipose tissue and the functional state of the endothelium, of myocardial perfusion, and to stratify cardiovascular risk in women with silent depression of the ST-segment and

postovariectomy syndrome. Clinically significant is the fact: according to single-photon emission computed tomography, women with surgical menopause have a high risk of adverse cardiovascular events.

**Key words:** silent myocardial ischemia, postovariectomy syndrome, single-photon emission computed tomography (SPECT), cardiovascular risk.