

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 16, №1

2017



УДК 618.11-008.6:616.1-073.173:611-018.7

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ В СИСТЕМЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОК С ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ЯИЧНИКОВ

© Игнатьева Р.Е., Густоварова Т.А., Иванян А.Н., Крюковский С.Б., Дмитриева Е.В.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: целью исследования явилось определение функционального состояния эндотелия в системе микроциркуляции у женщин с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ). ПНЯ – симптомокомплекс, включающий вторичную гипергонадотропную аменорею, бесплодие и симптомы эстрогенного дефицита у пациенток в возрасте до 40 лет. Функцию эндотелия у пациенток с ПНЯ оценивали с использованием метода фотоплетизмографии неинвазивным диагностическим комплексом «АнгиоСкан-01». Установлено, что у женщин с ПНЯ, в сравнении с женщинами с сохраненной функцией яичников, в системе микроциркуляции регистрируется эндотелиальная дисфункция – ведущий патогенетический фактор многих заболеваний сердца и сосудов. В связи с чем, определение функционального состояния эндотелия у больных с преждевременным истощением яичников эффективно в отношении профилактики кардиоваскулярной патологии, а преимущества метода фотоплетизмографии позволяют широко использовать диагностический комплекс «АнгиоСкан-01» в клинической практике врача акушера-гинеколога.

Ключевые слова: преждевременная недостаточность яичников, эндотелиальная дисфункция, микроциркуляция, сердечно-сосудистые заболевания, метод фотоплетизмографии

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE MICROCIRCULATION SYSTEM AMONG WOMEN WITH PREMATURE OVARIAN FAILURE

Ignatieva R.E., Gustovarova T.A., Ivanyan A.N., Kryukovsky S.B., Dmitrieva E.V.

Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: the aim of the study was to determine the functional state of the endothelium in the microcirculation system of women with premature ovarian failure (POF). POF – is a syndrome, including secondary hypergonadotrophic amenorrhea, infertility and symptoms of estrogen deficiency in patients under the age of 40 years. The endothelial function in patients with POF was assessed using the method of photoplethysmography by the non-invasive diagnostic complex «AngioScan-01». It was found that women with POF compared with women with preserved ovarian function, suffered from endothelial dysfunction in their microcirculation system, which is a leading pathogenetic factor of many heart and blood vessels disorders. Due to the above mentioned facts, the determination of endothelial function in patients with premature ovarian failure is effective in the prevention of cardiovascular diseases, and the advantages of the photoplethysmography method allow to use widely the diagnostic complex «AngioScan-01» in the clinical practice of an obstetrician-gynecologist.

Key words: premature ovarian failure, endothelial dysfunction, microcirculation, cardiovascular diseases, photoplethysmography method

Введение

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) – патологическое состояние, характеризующееся прекращением функциональной активности яичников у женщин в возрасте до 40 лет и проявляющееся вторичной аменореей, высокими уровнями гонадотропинов в крови, бесплодием и симптомами эстрогенного дефицита [13]. Женщины с ПНЯ имеют повышенный риск преждевременной смертности, обусловленной, в основном, кардиоваскулярной патологией [7, 9, 10]. Как известно, в основе развития многих заболеваний сердца и сосудов, ассоциированных с атеросклерозом, лежит дисфункция сосудистого эндотелия [2, 8, 11]. Нарушение функционального состояния эндотелиальных клеток регистрируется и у пациенток с ПНЯ [10]. Таким образом, оценка эндотелиальной функции у данного контингента больных представляет собой эффективную профилактическую стратегию в отношении развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. В повседневной клинической практике представляется особенно привлекательным использование простых в эксплуатации и достоверных методов регистрации функциональных маркеров эндотелиальной дисфункции.

Целью работы явилось изучение функции эндотелия в системе микроциркуляции у женщин с ПНЯ с использованием фотоплетизмографического метода неинвазивным диагностическим комплексом «АнгиоСкан-01».

Методика

В исследование были включены 15 пациенток с ПНЯ в возрасте от 23 до 39 лет (средний возраст $33,2 \pm 1,33$ года). Диагноз ПНЯ устанавливали на основании отсутствия самостоятельных менструаций в течение 4 мес. и более у женщин в возрасте до 40 лет, уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) ≥ 40 МЕ/л (по двум определениям с интервалом в 1 мес.) [1]. В группу (контроля) составили 15 женщин в возрасте от 24 до 39 лет (средний возраст $33,0 \pm 1,16$ года) с регулярным менструальным циклом и уровнем ФСГ < 12 МЕ/л. Критериями исключения для участия в исследовании явились: первичная гипергонадотропная аменорея; химио- и лучевая терапия в анамнезе; прием в течение последних 6 месяцев лекарственных средств, оказывающих влияние на функциональное состояние эндотелия (заместительная гормональная терапия и другие гормональные препараты, за исключением тироксина; витамины, антиоксиданты, сердечно-сосудистые лекарственные средства).

Всем участникам исследования было проведено общеклиническое обследование, включавшее изучение жалоб, сбор анамнеза, оценку репродуктивной функции, определение индекса массы тела (ИМТ).

С целью оценки овариального резерва яичников учитывали концентрацию антимюллерова гормона (АМГ) в крови (на 3-5 день менструального цикла для участниц группы контроля), подсчитывали количество антральных фолликулов и определяли объем яичников ультразвуковым методом исследования (на 2-5 день цикла для женщин с сохраненным ритмом менструаций). Эхографию органов малого таза проводили трансвагинальным доступом с использованием внутривагинального датчика частотой 6-10 МГц системы Mindray DC7. О недостаточности овариального резерва свидетельствуют: объем яичника менее 3 см^3 , количество антральных фолликулов в яичнике менее 5, снижение сывороточных концентраций АМГ [1].

Функциональное состояние эндотелия оценивали с использованием фотоплетизмографического метода, на котором основана работа прибора «АнгиоСкан-01». Данный прибор предназначен для неинвазивной оценки состояния сердечно-сосудистой системы, эластичности крупных сосудов, ранней диагностики атеросклероза. Исследование проводилось в утренние часы, натощак; женщины не курили и не употребляли кофе перед процедурой. Исследование выполнялось в тихом, затемненном помещении. На концевые фаланги указательных пальцев обеих рук устанавливались два оптических датчика. При проведении исследования пациентки находились в положении лежа на спине, кисти их рук с оптическими датчиками были неподвижны.

С целью определения функции эндотелия выполнялась окклюзионная проба (проба с реактивной гиперемией), для чего на плечо правой руки устанавливалась манжета тонометра и в ней создавалось давление, превышающее систолическое артериальное на 50 мм рт.ст. Окклюзия плечевой артерии продолжалась в течение 5 мин., после чего давление в манжете стравливалось. До окклюзии артерии регистрировалась минутная запись фотоплетизмографического сигнала, во время окклюзии сигнал отсутствовал, далее, после окклюзии, сигнал регистрировался в течение трех минут. В ходе выполнения пробы анализировали прирост амплитуды сигнала – индекс окклюзии по амплитуде, отражающий влияние синтезированного в ходе теста монооксида азота (NO) на гладкие мышцы артериальной стенки мелких резистивных артерий и артериол, находящихся в месте установки оптического датчика. Программа прибора при расчете индекса окклюзии учитывает величину сигнала с руки, где не выполнялась окклюзия, и определяет окончательный результат теста с поправкой на эту величину. О сохраненной функции эндотелия свидетельствует индекс окклюзии по амплитуде $> 2,0$ [5].

Важно отметить, что NO является важным регулятором физиологических процессов женской репродуктивной системы. Содержание NO в крови меняется в зависимости от фазы менструального цикла: во время созревания фолликулов концентрация NO в крови растет, после овуляции – сразу снижается [12]. Это необходимо учитывать при выполнении окклюзионной пробы. В связи с чем, для больных с ПНЯ исследование проводится на следующий день после гормонального обследования, для женщин с сохраненным ритмом менструаций исследование выполняется также на следующий день гормонального обследования и приходится на 4-6 день менструального цикла.

Статистическая обработка результатов проводилась в Microsoft Excel 10 с использованием надстройки «Анализ данных». Представленные в исследовании данные подчиняются закону нормального распределения. Выборочные характеристики представлены в виде средней \pm стандартная ошибка средней. Достоверность различия изучаемых признаков оценивалась по t-критерию Стьюдента. Статистически значимыми различия признавались при вероятности $> 95\%$

($p < 0,05$). Построение доверительного интервала (ДИ) для генеральной доли по малой выборке производилось по формуле Бернулли.

Результаты исследования

Были обследованы 15 пациенток с диагнозом ПНЯ, который был подтвержден на основании следующих критериев: отсутствие самостоятельных менструаций в течение 4 мес. и более, возраст больных до 40 лет, уровень ФСГ ≥ 40 МЕ/л (по двум определениям с интервалом в 1 мес.). Средний возраст женщин с ПНЯ составил $33,2 \pm 1,33$ года и соответствовал среднему возрасту дебюта заболевания. Основной жалобой у всех больных было нарушение менструального цикла в виде вторичной аменореи, на бесплодие жаловались 73,3% пациенток (ДИ: 52-85%, $p < 0,05$). «Приливы» жара отмечали 66,6% больных (ДИ: 45-82%, $p < 0,05$). На дискомфорт в области сердца, ассоциированный с эмоциональным перенапряжением, жаловались 26,6% пациенток (ДИ: 12-47%, $p < 0,05$), на повышенную утомляемость и снижение работоспособности – 46,6% (ДИ: 27-65%, $p < 0,05$), на депрессию – 40% (ДИ: 23-60%, $p < 0,05$), на сухость во влагалище – 26,6% больных (ДИ: 12-47%, $p < 0,05$). Семейная форма заболевания встречалась у 33,3% пациенток (ДИ: 21-51%, $p < 0,05$). Очевидно, что более точный ответ может быть получен при увеличении объема выборки.

Участницы контрольной группы и пациентки с ПНЯ были сопоставимы по таким показателям, как возраст ($33,0 \pm 1,16$ и $33,2 \pm 1,33$ года соответственно, $p > 0,05$) и ИМТ ($23,64 \pm 0,91$ и $23,95 \pm 0,83$ соответственно, $p > 0,05$).

Как видно из таблицы, у больных с ПНЯ, что и ожидалось, несмотря на молодой возраст, концентрации ФСГ были значительно выше возрастной нормы и достоверно выше уровней ФСГ группы контроля ($p < 0,05$). Гормональное обследование также выявило достоверно низкие средние концентрации АМГ у пациенток с ПНЯ в сравнении с женщинами с сохраненным ритмом менструаций ($p < 0,05$). Сравнительный анализ ультразвуковых маркеров овариального резерва яичников исследуемых групп (табл.) выявил достоверные различия между такими показателями, как количество антральных фолликулов и объем яичника ($p < 0,05$).

Таблица. Функциональная активность яичников и эндотелия сосудов в исследуемых группах

| Параметры | Группа контроля, n=15 | Группа ПНЯ, n=15 | p |
|--|--------------------------|---------------------|----------|
| Гормональное обследование | | | |
| ФСГ, мМЕ/мл | $5,81 \pm 0,33$ | $72,71 \pm 6,1$ | $< 0,05$ |
| АМГ, нг/мл | $3,24 \pm 0,25$ | $0,59 \pm 0,11$ | $< 0,05$ |
| Ультразвуковое исследование | | | |
| Объем правого яичника, см ³ | $5,54 \pm 0,53$ | $2,76 \pm 0,17$ | $< 0,05$ |
| Объем левого яичника, см ³ | $5,96 \pm 0,71$ | $2,89 \pm 0,26$ | $< 0,05$ |
| Количество антральных фолликулов правого яичника | $8,2 \pm 1,08$ | $2,0 \pm 0,28$ | $< 0,05$ |
| Количество антральных фолликулов левого яичника | $8,67 \pm 1,20$ | $2,27 \pm 0,20$ | $< 0,05$ |
| Оценка функционального состояния эндотелия | | | |
| Индекс окклюзии по амплитуде | $2,15 \pm 0,08$ | $1,78 \pm 0,09$ | $< 0,05$ |

Примечание: ПНЯ – преждевременная недостаточность яичников, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, АМГ – антимюллеров гормон, p — статистическая значимость различий между группами больных

В группе больных с ПНЯ отмечается снижение овариального резерва, о чем свидетельствуют следующие показатели функциональной активности яичников. УЗИ выявило уменьшенные объемы яичников, которые в среднем составили $2,76 \pm 0,17$ см³ для правого яичника и $2,89 \pm 0,26$ см³ – для левого. Количество антральных фолликулов в яичнике, по данным ультразвукового исследования, не превышало 5 и в среднем составило $2,0 \pm 0,28$ и $2,27 \pm 0,20$ для правого и левого яичника соответственно. О недостаточности овариального резерва также свидетельствовали низкие средние концентрации АМГ ($0,59 \pm 0,11$ нг/мл) в группе больных с ПНЯ.

Функциональное состояние эндотелия определяли с использованием метода фотоплетизмографии неинвазивным диагностическим комплексом «АнгиоСкан-01». Для оценки функции эндотелия выполнялась окклюзионная проба – 5-минутная компрессия плечевой артерии манжетой сфигмоманометра с давлением, превышающим систолическое артериальное на 50 мм рт.ст. После декомпрессии артерии развивалась реактивная гиперемия, в ходе которой резко повышалась скорость потока крови дистальнее места пережатия сосуда. Текущая по артериям с большой скоростью кровь увеличивала напряжение сдвига на эндотелиальные клетки, что сопровождалось

локальной активацией синтеза NO. На фоне действия монооксида азота происходило снижение гладкомышечного тонуса мелких резистивных артерий, что обуславливало прирост кровенаполнения капилляров руки.

В ходе выполнения пробы с реактивной гиперемией регистрировался фотоплетизмографический сигнал, который отражал изменение (прирост) кровенаполнения капилляров руки в ответ на окклюзию плечевой артерии. По завершении пробы прибор автоматически рассчитывал прирост амплитуды фотоплетизмографического сигнала, или так называемый индекс окклюзии по амплитуде. О сохраненной функции сосудистого эндотелия свидетельствовал индекс окклюзии по амплитуде >2 .

При определении функционального состояния эндотелия на «АнгиоСкан-01» получены следующие результаты (табл.). Индекс окклюзии по амплитуде в группе женщин с ПНЯ был ниже нормы $1,78 \pm 0,09$, в группе контроля он находился в пределах нормы и составлял $2,15 \pm 0,08$. Выявлено достоверное снижение индекса окклюзии по амплитуде у больных с ПНЯ в сравнении с участницами контрольной группы ($p < 0,05$), что свидетельствует о нарушении функции эндотелия в системе микроциркуляции у женщин с эстрогенным дефицитом в сравнении с женщинами с сохраненной функцией яичников.

Обсуждение результатов исследования

В группе больных с ПНЯ регистрируется снижение овариального резерва яичников, определение которого оказывает несомненную помощь в ранней диагностике ПНЯ и пограничных состояний, которые могут привести к этому заболеванию. В прогностическом плане наиболее ранним маркером снижения овариального резерва являются АМГ и количество антральных фолликулов, определенное с помощью ультразвукового исследования. Тогда как такой маркер овариального резерва, как ФСГ, менее информативен, так как реагирует в более позднем периоде [3].

Преждевременная недостаточность яичников ассоциирована с эндотелиальной дисфункцией, которая регистрируется при помощи метода фотоплетизмографии (АнгиоСкан-01). Важно отметить, что нарушение функционального состояния эндотелия происходит генерализованно во всех артериях, и нет необходимости, например, у больных ишемической болезнью сердца проводить исследование в коронарных артериях, а у больных периферическим атеросклерозом – в артериях нижних конечностей, так как любой участок артериального русла репрезентативен в плане оценки эндотелия [5]. Таким образом, мы можем предположить, что у женщин с преждевременным истощением яичников эндотелиальная дисфункция, определяемая неинвазивным диагностическим комплексом «АнгиоСкан-01», развивается и в системе мелких резистивных артерий (микроциркуляции) яичников.

В настоящее время определение функциональной активности эндотелия осуществляется различными методами. Наиболее часто используется ультразвуковая визуализация плечевой артерии до и после проведения пробы с реактивной гиперемией [5]. Так, S.N. Kalantaridou и соавт. (2004) в своем исследовании, как они утверждают, впервые оценивали функциональное состояние эндотелия у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников путем определения эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии ультразвуковым методом. В ходе исследования было выявлено, что у женщин с ПНЯ отмечается значительная дисфункция сосудистого эндотелия. А.А. Позднякова и соавт. (2016) также использовали ультразвуковой метод исследования для определения функции эндотелия у больных с ПНЯ. Полученные результаты свидетельствовали о нарушении функции эндотелия у женщин с эстрогенным дефицитом в сравнении с женщинами с сохраненным ритмом менструаций. Однако при неоспоримых преимуществах ультразвукового исследования, этот метод имеет также значительные недостатки, среди которых выделяют сильную зависимость точности результатов от профессиональной подготовки исследователя, а также техническую сложность в проведении исследования [4, 5].

В данной работе мы впервые оценивали функцию эндотелия в системе микроциркуляции у пациенток с ПНЯ с использованием метода фотоплетизмографии (АнгиоСкан-01), который является неинвазивным, технически удобным и достоверным методом определения функционального состояния эндотелия.

О.В. Драпкина и соавт. (2010) в своем исследовании сравнивали 2 метода – ультразвуковой и фотоплетизмографический (АнгиоСкан-01) – с целью оценки функции эндотелия у пациентов, страдающих артериальной гипертензией высокого риска. Результаты, полученные при использовании двух методик, характеризовались достаточным коэффициентом корреляции, что позволило авторам исследования сделать заключение о возможности широкого использования фотоплетизмографического метода в клинической практике.

Выводы

1. У женщин с преждевременной недостаточностью яичников в системе микроциркуляции развивается эндотелиальная дисфункция, определяемая методом фотоплетизмографии (АнгиоСкан-01).
2. Оценка функционального состояния эндотелия у больных с преждевременным истощением яичников представляет собой эффективную профилактическую стратегию в отношении сердечно-сосудистой патологии, а преимущества метода фотоплетизмографии позволяют широко использовать диагностический комплекс «АнгиоСкан-01» в клинической практике врача акушера-гинеколога.

Литература

1. Войташевский К.В., Симоновская Х.Ю., Руднева О.Д. и др. Овариальный резерв и фертильность: сложности XXI века. Рациональный подход к сохранению репродуктивного резерва как залог фертильности и осознанного деторождения. Информационное письмо / Под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. – 24 с.
2. Воробьева Е.Н., Шумахер Г.И., Хорева М.А. и др. Дисфункция эндотелия – ключевое звено в патогенезе атеросклероза // Российский кардиологический журнал. – 2010. – Т.82, №2. – С. 84-91.
3. Гаспаров А.С., Дубинская Е.Д., Титов Д.С. и др. Клиническое значение овариального резерва в реализации репродуктивной функции // Акушерство и гинекология. – 2014. – №4. – С. 11-16.
4. Драпкина О.М., Дикур О.Н., Ашихмин Я.И. и др. Эндотелиальная функция у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т.16, №2. – С. 156-163.
5. Парфенов А.С. Ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний с использованием аппаратно-программного комплекса «АнгиоСкан-01» // Поликлиника. – 2012. – №2(1). – С. 70-74.
6. Позднякова А.А., Володина М.А., Пятаева С.В. и др. Дисбаланс антиоксидантной защитной системы у больных с преждевременной недостаточностью яичников // Акушерство и гинекология. – 2016. – №2. – С. 99-107.
7. Позднякова А.А., Марченко Л.А., Рунихина Н.К. и др. Преждевременная недостаточность яичников и сердечно-сосудистые заболевания // Акушерство и гинекология. – 2015. – №8. – С. 47-52.
8. Попова А.А., Березикова Е.Н., Маянская С.Д. и др. Эндотелиальная дисфункция и механизмы ее формирования // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – Т.64, №4. – С. 7-11.
9. Cooper G.S., Sandler D.P. Age at natural menopause and mortality // Annals of Epidemiology. – 1998. – V.8, N4. – P. 229-235.
10. Kalantaridou S.N., Naka K.K., Papanikolaou E. et al. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2004. – V.89, N8. – P. 3907-3913.
11. Mudau M., Genis A., Lochner A. et al. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis // Cardiovascular journal of Africa. – 2012. – V.23, N4. – P. 222-231.
12. Nishank S.S. Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) Gene Polymorphism is Associated with Age Onset of Menarche in Sick Cell Disease Females of India // Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases. – 2013. – V.5, N1. <http://www.mjhid.org/article/view/11561>
13. Shelling A.N. Premature ovarian failure // Reproduction. 2010. – V.140, N5. – P. 633-641.

Информация об авторах

Игнатъева Раиса Евгеньевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: raisa.ign@mail.ru

Густоварова Татьяна Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: tanya.prof@yandex.ru

Иванян Александр Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ivanyan@bk.ru

Крюковский Сергей Борисович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: agpsf@smolgm.ru

Дмитриева Елена Владимировна – старший преподаватель кафедры физики, математики и медицинской информатики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vernulas@mail.ru