

На правах рукописи

ИГНАТЬЕВА РАИСА ЕВГЕНЬЕВНА

**ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ
У ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ
ЯИЧНИКОВ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Смоленск – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Густоварова Татьяна Алексеевна

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Милягин Виктор Артемьевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Андреева Елена Николаевна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора Центра – Директор Института репродуктивной медицины

доктор медицинских наук

Юренева Светлана Владимировна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение гинекологической эндокринологии, ведущий научный сотрудник

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2019 г. в 14:00 часов на заседании Диссертационного совета Д 208.072.15 на базе ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1; и на сайте: www.rsmu.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 2019 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Хашукоева Асият Зульчифовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. В XVII веке знаменитый английский врач Томас Синдегам написал: «Человек стар настолько, насколько стары его артерии». Его слова остаются крайне актуальными для пациенток с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ).

По современным представлениям под термином ПНЯ понимают первичный гипогонадизм в возрасте до 40 лет у женщин с нормальным кариотипом, которые ранее имели нормальный менструальный цикл (Абсатарова Ю.С., Андреева Е.Н., 2018). Встречается ПНЯ в среднем у 1% женщин (European society of human reproduction and embryology – ESHRE, 2015).

Ведение пациенток с ПНЯ требует мультидисциплинарного подхода. Одной из сложных задач врача является преодоление почти абсолютного бесплодия: наступление спонтанной беременности возможно лишь у 5-10% больных (Shelling A.N., 2010). Вазомоторные и психоэмоциональные расстройства, обусловленные гипоэстрогенией, снижают качество жизни таких пациенток (Доброхотова Ю.Э. и соавт., 2017; Shelling A.N., 2010). Но наибольшую опасность для их здоровья представляют сопряженные с дефицитом половых стероидов метаболические нарушения (Gulhan I. et al., 2012; Ates S. et al., 2014), проявляющиеся в заболеваниях сердечно-сосудистой системы – ССС (Позднякова А.А. и соавт., 2015; ESHRE, 2015).

Согласно результатам эпидемиологических исследований, у пациенток с ПНЯ риск развития сердечно-сосудистой патологии, а также заболеваемость и смертность от болезней системы кровообращения выше, чем у женщин с физиологической менопаузой (Wellons M. et al., 2012; Muka T. et al., 2016). Более того, у таких пациенток отмечается повышенный риск преждевременной смерти, обусловленный в основном кардиоваскулярной патологией (Kalantaridou S.N. et al., 2004; Langrish J.P. et al., 2009).

В настоящее время в кардиологии сложилась концепция единого сердечно-сосудистого континуума. Так обозначают непрерывное развитие

сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) от исходных факторов риска до формирования хронической сердечной недостаточности и смерти пациента (Шабров А.В. и соавт., 2016; Mukhopadhyay J. et al., 2011). В этом континууме эндотелиальная дисфункция (ЭД) является начальным, но потенциально обратимым этапом сосудистого ремоделирования (Алиева А.С. и соавт., 2014; Mukhopadhyay J. et al., 2011). Становится очевидным, что в борьбе с заболеваниями ССС и их многочисленными осложнениями крайне важно проводить своевременный мониторинг функциональной активности эндотелия. Выявление признаков ЭД у пациенток с ПНЯ до появления у них клинических симптомов ССЗ имеет большое диагностическое и прогностическое значение. Кроме того, у акушеров-гинекологов имеется и мощный инструмент профилактики – доказательная база гормональной защиты от сосудистых катастроф (Юренева С.В. и соавт., 2015).

С целью оценки функции эндотелия часто используется ультразвуковая визуализация плечевой артерии до и после проведения пробы с реактивной гиперемией (Парфенов А.С., 2012; Flammer A.J. et al., 2012). Так, согласно данным литературы, у женщин на различных этапах старения репродуктивной системы, в том числе у пациенток с ПНЯ, эндотелиальную функцию оценивали путем определения эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии ультразвуковым методом (Позднякова А.А. и соавт., 2016; Kalantaridou S.N. et al., 2004; Moreau K.L. et al., 2012). Однако, при неоспоримых преимуществах ультразвукового исследования (неинвазивность, относительная простота и безопасность), этот метод имеет значительные недостатки, среди которых выделяют необходимость наличия дорогостоящей ультразвуковой аппаратуры, определенный субъективизм оценки полученных данных, зависящий от опыта исследователя, а также техническую сложность в проведении исследования, что ограничивает использование этого метода в практическом здравоохранении (Парфенов А.С., 2012; Феоктистова В.С. и соавт., 2015). В повседневной клинической практике особенно привлекательным представляется использование простых в эксплуатации и достоверных методов регистрации

функциональных маркеров ЭД. Новый диагностический подход в обследовании пациенток с ПНЯ позволит выявлять женщин на самой ранней доклинической стадии формирования артериальной гипертензии и атеросклероза и своевременно проводить лечебно-профилактические мероприятия.

Цель исследования

Оптимизировать тактику ведения женщин с преждевременной недостаточностью яичников путем оценки эндотелиальной функции для осуществления профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Задачи исследования

1. Определить функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников.

2. Изучить эндотелиальную функцию и эластические свойства сосудов у больных с преждевременной недостаточностью яичников методом фотоплетизмографии.

3. Оценить у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников корреляционную связь между показателями, характеризующими функциональное состояние сосудистой стенки, и концентрациями эстрадиола в крови.

4. Исследовать влияние заместительной гормональной терапии на функциональное состояние эндотелия сосудов у женщин с преждевременной недостаточностью яичников.

5. Внедрить в практику ведения больных с преждевременной недостаточностью яичников исследование эндотелиальной функции фотоплетизмографическим методом.

Научная новизна исследования

У пациенток с ПНЯ методом фотоплетизмографии изучена функция эндотелия в артериолах, мелких и средних артериях мышечного типа. Выявлено, что у данного контингента больных нарушено функциональное состояние сосудистого эндотелия. У женщин с ПНЯ фотоплетизмографическим

методом исследованы показатели эластичности – жесткость и тонус сосудистой стенки. Установлено, что у больных ПНЯ повышен тонус мелких артерий мышечного типа.

В соответствии с полученными результатами разработана тактика ведения пациенток с ПНЯ, которая включает использование метода фотоплетизмографии как инструмента скрининга, что позволяет выявлять женщин на доклинической стадии формирования артериальной гипертензии и атеросклероза и своевременно проводить лечебно-профилактические мероприятия.

Практическая значимость

Внедрение в клиническую практику врача акушера-гинеколога метода фотоплетизмографии дает возможность у больных ПНЯ выявлять на ранней стадии изменения со стороны сосудистой стенки и своевременно проводить лечебно-профилактические мероприятия.

Динамическое наблюдение за структурно-функциональным состоянием сосудистой стенки у пациенток с ПНЯ методом фотоплетизмографии позволит оценить эффективность лечебно-профилактических мероприятий и спрогнозировать кардиоваскулярное здоровье данной когорты больных.

Выявление и коррекция факторов сердечно-сосудистого риска у пациенток с ПНЯ является эффективной профилактической стратегией в отношении развития кардиоваскулярных заболеваний.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациенток с ПНЯ, еще до появления клинических симптомов кардиоваскулярной патологии, выявлены изменения со стороны сосудистой стенки – нарушена функциональная активность эндотелия, повышен тонус мелких артерий мышечного типа.

2. Своевременная заместительная гормональная терапия (ЗГТ) и модификация образа жизни пациенток с ПНЯ способствуют восстановлению нарушенной функции эндотелия и нормализации сосудистого тонуса, что эффективно в отношении профилактики развития заболеваний ССС.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность женской консультации ГАУЗ «Брянская городская больница № 1» (главный врач – к.м.н. Воронцов К.Е.), отделения кардиологии ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница» (главный врач – д.м.н., профессор Каманин Е.И.).

Материалы диссертации используются в образовательной деятельности и при обучении ординаторов, аспирантов и курсантов ФДПО на кафедре акушерства и гинекологии, кафедре терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Апробация работы

Основные положения диссертации и результаты работы представлены и доложены на: Второй международной научно-практической конференции «Экспериментальные и клинические аспекты микроциркуляции и функции эндотелия» (Смоленск, 2016); XXIII Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья» (Москва, 2017); XVIII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2017); IV Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2018); XXIV Всероссийском конгрессе с международным участием и специализированной выставочной экспозицией «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья» (Москва, 2018); III Всероссийской конференции с международным участием «Репродуктивное здоровье женщин и мужчин» (Москва, 2018).

Диссертационная работа обсуждена на государственной итоговой аттестации выпускников ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, обучающихся по программам

подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по направлению подготовки 31.06.01 – «Клиническая медицина», 13 июня 2018 года.

Апробация диссертации проведена на заседании апробационной комиссии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России 26 сентября 2018 года, протокол № 2.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 5 – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией; оформлено 1 рационализаторское предложение.

Личное участие автора

Автор участвовал в выборе направления исследования, лично организовывал и выполнял набор женщин в группы исследования, проводил общеклиническое обследование, участвовал в проведении ультразвукового исследования. Исследование функциональной активности эндотелия и эластических свойств сосудов методом фотоплетизмографии, научное обобщение и анализ результатов, полученных в ходе выполнения данной работы, также выполнены лично автором.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 131 странице печатного текста и состоит из введения, 4 глав, посвященных обзору литературы, описанию методов исследования, результатам собственных наблюдений, полученных в ходе выполнения работы, обсуждению полученных результатов, а также выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя литературы. Работа иллюстрирована 14 таблицами и 40 рисунками. Библиографический указатель содержит 169 источников, из них – 57 на русском и 112 – на иностранных языках.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на кафедре акушерства и гинекологии (зав. кафедрой – д.м.н., профессор Густоварова Т.А.), кафедре терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики (зав. кафедрой – д.м.н.,

профессор Милягин В.А.) ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. В исследовании принимали участие пациентки с ПНЯ, которые обращались за медицинской помощью в лечебно-профилактические учреждения города Смоленска: женская консультация № 1 ОГБУЗ «Клиническая больница № 1», женская консультация № 2 ОГБУЗ «Клиническая больница № 1», женская консультация ОГБУЗ «Перинатальный центр», ОГАУЗ «Смоленский областной врачебно-физкультурный диспансер», многопрофильная клиника ООО «Уромед», «Губернский центр охраны зрения и здоровья», медицинский центр «Клиника Эксперт». Исследование было проспективным, сравнительным. Работа выполнена в период с 2015 по 2018 гг.

На I этапе работы было обследовано 117 женщин. Основную группу исследования составили 67 пациенток с ПНЯ в возрасте от 22 до 40 лет (средний возраст – $34,96 \pm 0,58$ 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 в крови более 40 МЕ/л. Контрольная группа была организована из 50 практически здоровых фертильных женщин в возрасте от 24 до 40 лет (средний возраст – $34,52 \pm 0,60$ года) с регулярным ритмом менструаций (24-38 дней) и уровнем ФСГ менее 12 МЕ/л. Критериями исключения для участия в исследовании явились: первичная гипергонадотропная аменорея; синдром Шерешевского-Тернера; ятрогенные этиологические факторы ПНЯ (химио- и лучевая терапия в анамнезе, гистерэктомия, операции на яичниках); опухоли репродуктивной системы, за исключением миомы матки малых размеров; синдром поликистозных яичников; соматическая патология, ассоциированная с дисфункцией сосудистого эндотелия; онкологические заболевания в анамнезе; злоупотребление алкоголем; ожирение; прием в течение последних 6 мес ЗГТ (за исключением гормонов щитовидной железы и препаратов режима монотерапии прогестагенами), комбинированных оральных контрацептивов, витаминов, антиоксидантов, сердечно-сосудистых лекарственных средств.

На II этапе работы, в соответствии с поставленной задачей, было обследовано 38 больных с ПНЯ через 6 мес проведения циклической заместительной терапии препаратами половых гормонов.

Женщинам исследуемых групп – основной и контрольной – проводилось общеклиническое обследование. Основная группа состояла из пациенток с классическим вариантом ПНЯ. Главной жалобой у всех больных было нарушение менструального цикла в виде вторичной аменореи, на бесплодие жаловались 49 (73,1%) пациенток. «Приливы» жара отмечали 43 (64,2%) женщины с ПНЯ. Возраст менархе в среднем по группе составил $13,1 \pm 0,1$ года. Все пациентки с ПНЯ (100%) до развития заболевания имели нормальный менструальный цикл. Нарушения менструального цикла у обследуемых больных в среднем отмечены в возрасте $31,5 \pm 0,8$ года, тогда как средний возраст наступления аменореи составил $33,6 \pm 0,6$ года. На момент обращения за медицинской помощью длительность заболевания колебалась от 5 мес до 4 лет и в среднем составила $1,47 \pm 0,09$ года. Клинически начало ПНЯ у 52 (77,6%) больных проявлялось олигоменореей, у 10 (14,9%) – маточными кровотечениями, и только у 5 (7,5%) пациенток отмечалось внезапное прекращение менструаций. До развития заболевания беременности имели место у 30 (44,8%) женщин с ПНЯ.

При сборе анамнестических данных выясняли наличие факторов сердечно-сосудистого риска. 9 (13,4%) пациенток с ПНЯ сообщили об отягощенной наследственности по ССЗ. На момент включения в исследование никотиновой зависимостью страдали 15 (22,4%) обследуемых больных. Низкая физическая активность была отмечена у 21 (31,3%) пациентки, психоэмоциональные расстройства – у 24 (35,8%). Сравнительный анализ факторов кардиометаболического риска показал, что у пациенток с ПНЯ психоэмоциональные расстройства встречались достоверно чаще, чем у женщин группы контроля ($p < 0,05$).

Кроме общеклинического, были использованы дополнительные методы исследования – лабораторные и инструментальные, с помощью которых

определяли функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, функциональное состояние эндотелия и эластические свойства сосудов.

Оценку гормонального статуса осуществляли путем определения концентраций фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола, антимюллерова гормона (АМГ) в плазме крови. Трансвагинальная эхография органов малого таза выполнялась на аппарате экспертного класса.

Функциональное состояние эндотелия и эластические свойства сосудов определяли методом фотоплетизмографии с использованием неинвазивного диагностического комплекса «АнгиоСкан-01», который разрешен к применению в медицинской практике Российской Федерации с 2008 года. В основе этого метода исследования лежит регистрация пульсовой волны объема с помощью оптического датчика, установленного на дистальной фаланге пальца руки. Все необходимые условия проведения исследования были строго соблюдены.

Первоначально мы определяли функциональное состояние эндотелия. С этой целью выполнялась проба с реактивной гиперемией (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 большей скоростью кровь увеличивала напряжение сдвига, прикладываемое к поверхности эндотелиоцитов, что сопровождалось активацией синтеза оксида азота (NO). На фоне действия NO происходило снижение гладкомышечного тонуса артериальной стенки и развивалась вазодилатация. По завершении пробы прибор автоматически рассчитывал два показателя – индекс окклюзии по амплитуде и сдвиг фаз между каналами.

Далее, методом контурного анализа пульсовой волны объема мы определяли показатели эластичности – жесткость и тонус сосудистой стенки.

Нами были изучены следующие параметры: индекс аугментации, нормализованный для частоты пульса, равной 75 ударов в минуту (Alp75, augmentation index); индекс жесткости (SI, stiffness index); центральное систолическое давление (Spa, Systolic pressure aortic); индекс отражения (RI, reflection index).

Статистическая обработка данных включала методы описательной статистики, параметрические критерии проверки статистических гипотез, параметрический корреляционный анализ Пирсона. Распределение представленных в исследовании данных не имело статистически значимого различия с нормальным законом. Выборочные характеристики представлены в виде средней \pm стандартная ошибка средней. Для данных, представленных в долях и процентах, считалась средняя квадратическая ошибка доли генеральной совокупности, для оценки различий проведен Z-тест. Достоверность различия изучаемых признаков оценивалась по t-критерию Стьюдента. Статистически значимыми различия признавались при вероятности более 95% ($p < 0,05$). Критерий Стьюдента использовался и для множественных сравнений, в связи с чем была введена поправка Бонферрони ($p < 0,025$).

Статистический анализ результатов выполнен в Microsoft Excel 10 с использованием надстройки «Анализ данных» и в среде статистического пакета R (<https://www.r-project.org/>).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Участницы исследуемых групп – основной и контрольной – были сопоставимы по таким показателям, как возраст ($34,96 \pm 0,58$ и $34,52 \pm 0,60$ года соответственно, $p > 0,05$) и индекс массы тела ($22,7 \pm 0,4$ и $23,4 \pm 0,5$ кг/м² соответственно, $p > 0,05$).

У больных ПНЯ, что и ожидалось, несмотря на молодой возраст, сывороточные концентрации ФСГ и ЛГ были значительно выше нормативных показателей женщин репродуктивного возраста и составили $80,1 \pm 2,7$ и $49,7 \pm 2,1$ мМЕ/мл соответственно. Сравнительный анализ показал, что средние значения концентраций ФСГ и ЛГ пациенток с ПНЯ достоверно выше средних

показателей ФСГ и ЛГ женщин из группы контроля ($p < 0,05$). Оценка гормонального статуса также выявила у пациенток с ПНЯ сниженные сывороточные концентрации эстрадиола: средний показатель гормона в крови обследуемых больных составил $28,3 \pm 2,9$ пг/мл. При этом уровни эстрадиола ниже 50 пг/мл отмечались у 55 (82,1%) пациенток с ПНЯ. Сравнительный анализ исследуемого параметра показал, что в группе больных ПНЯ среднее значение эстрадиола достоверно ниже, чем в группе женщин с регулярным ритмом менструаций ($p < 0,05$).

Согласно результатам гормонального обследования, у пациенток основной группы отмечалась первичная яичниковая недостаточность, что подтверждало наличие заболевания и указывало на уровень поражения в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси.

Несомненную помощь в ранней диагностике ПНЯ оказывали тесты, определяющие овариальный резерв. Уровень АМГ в крови являлся наиболее точным и наиболее ранним маркером снижения овариального резерва. Этот гормон, как и эстрадиол, синтезируется клетками гранулы растущего фолликула. У 35 (52,2%) больных уровень АМГ оказался ниже чувствительности метода (иммуноферментного анализа), тогда как у 32 (47,8%) пациенток с ПНЯ средний показатель гормона в крови был достоверно ниже по сравнению с фертильными женщинами группы контроля ($p < 0,05$) и составил $0,37 \pm 0,06$ нг/мл.

Наиболее оптимальным неинвазивным методом оценки функционального состояния яичников являлось ультразвуковое исследование, которое позволяло определить основные эхографические параметры овариального резерва: объем яичников, число антральных фолликулов. По данным трансвагинальной эхографии, в группе больных ПНЯ средние объемы яичников не превышали 3 см³ и составили: правый яичник – $2,64 \pm 0,15$ см³, левый – $2,60 \pm 0,11$ см³. Среднее число антральных фолликулов в яичнике у пациенток с ПНЯ не превышало 5 и составило для правого яичника $2,17 \pm 0,13$, для левого – $1,92 \pm 0,12$. Сравнительный анализ ультразвуковых маркеров овариального резерва выявил,

что различия между группой больных ПНЯ и группой здоровых женщин статистически значимые ($p < 0,05$).

Таким образом, оценка гормонального статуса выявила у пациенток с ПНЯ достоверно более низкие сывороточные концентрации эстрадиола в сравнении с женщинами группы контроля ($p < 0,05$), что подтверждало наличие эстрогендефицита у данной когорты больных. Кроме того, у пациенток с ПНЯ были определены крайне низкие уровни АМГ. Согласно полученным результатам, у обследуемых больных снижена ключевая функция яичников – продукция половых гормонов. Показатели овариального резерва (гормональные и эхографические) в сочетании с жалобами на бесплодие свидетельствовали, что у женщин с ПНЯ снижена генеративная функция яичников.

Уровни артериального давления (АД) у пациенток с ПНЯ находились в пределах нормы и составили: систолическое АД – $119,3 \pm 0,9$ мм рт. ст., диастолическое – $76,4 \pm 0,8$ мм рт. ст. При сравнительном анализе средних значений систолического и диастолического АД у больных ПНЯ и у женщин с сохраненной функцией яичников статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$).

Далее мы оценивали функциональное состояние эндотелия. Нами были определены показатели, характеризующие эндотелиальную функцию в артериолах, мелких и средних артериях мышечного типа.

Индекс окклюзии по амплитуде отражает состояние эндотелия в системе мелких резистивных артерий и артериол (микроциркуляции), у лиц с сохраненной функцией эндотелия он равен ≥ 2 . В группе женщин с ПНЯ средний показатель индекса окклюзии по амплитуде был ниже нормы и составил $1,64 \pm 0,05$, в группе контроля он находился в пределах нормы – $2,34 \pm 0,07$. Выявлено достоверное снижение среднего показателя индекса окклюзии по амплитуде у больных ПНЯ в сравнении с участницами контрольной группы ($p < 0,05$), что свидетельствовало о нарушении функции эндотелия в мелких артериях и артериолах у женщин с эстрогендефицитом в сравнении с женщинами с сохраненной функцией яичников.

Для оценки состояния эндотелия в средних артериях мышечного типа использовался показатель сдвиг фаз между каналами. О сохраненной функции эндотелия свидетельствует сдвиг фаз между каналами более 10 мс. В группе больных ПНЯ средний показатель сдвига фаз между каналами был ниже нормы и составил $7,7 \pm 0,3$ мс, в группе женщин с сохраненной функцией яичников он находился в пределах нормы – $11,5 \pm 0,4$ мс. Выявлено достоверное снижение показателя сдвига фаз между каналами у пациенток с ПНЯ в сравнении с участницами контрольной группы ($p < 0,05$), что свидетельствовало о нарушении функции эндотелия в средних артериях мышечного типа у женщин с эстрогендефицитом в сравнении с женщинами с регулярным ритмом менструаций.

Нарушение функционального состояния эндотелия сосудов отмечалось у 56 (83,6%) пациенток с ПНЯ, в то время как у 11 (16,4%) обследуемых больных регистрировалась норма. Методом корреляционного анализа у женщин из основной группы была выявлена значительная прямая линейная зависимость между показателями, характеризующими эндотелиальную функцию в мелких артериях и артериолах ($r = 0,58$, $p < 0,05$), в средних артериях мышечного типа ($r = 0,51$, $p < 0,05$), и сывороточными концентрациями эстрадиола.

Как известно, нарушение функционального состояния эндотелия происходит генерализованно во всех артериях, и нет необходимости, например, у пациентов с 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 (Парфенов А.С., 2012). В этой связи, мы экстраполировали выявленные нарушения в артериолах, мелких и средних артериях мышечного типа на состояние эндотелия в целом.

После того как было исследовано функциональное состояние эндотелия, проводился автоматизированный контурный анализ пульсовой волны объема, который позволяет определить эластические свойства – жесткость и тонус сосудистой стенки.

Показатели жесткости сосудистой стенки (Alp75, SI и Spa) у пациенток с ПНЯ, как и у женщин группы контроля, находились в пределах нормы (табл. 1). Сравнительный анализ изучаемых параметров в группе обследуемых больных и в группе здоровых женщин достоверно значимых различий не выявил ($p>0,05$).

Таблица 1. Показатели контурного анализа пульсовой волны объема

Исследуемые параметры	Пациентки с ПНЯ (n=67)	Группа контроля (n=50)	p
Alp75, %	-11,4±2,2	-12,6±2,5	>0,05
SI, м/с	7,2±0,1	6,9±0,1	>0,05
Spa, мм рт. ст.	117,6±1,0	114,8±1,0	>0,05
RI, %	33,6±1,0	25,7±0,8	<0,05

Примечание: p — статистическая значимость различий между группами

Методом контурного анализа пульсовой волны объема также было установлено, что у женщин с ПНЯ среднее значение индекса RI, который характеризует тонус мелких артерий мышечного типа, превысило нормативный показатель и составило 33,6±1,0%. При сравнительном анализе (табл. 1) было определено, что средний показатель RI в группе больных ПНЯ достоверно выше среднего значения RI в группе женщин с сохраненной функцией яичников ($p<0,05$). Полученные данные свидетельствовали о повышении сосудистого тонуса мелких артерий мышечного типа у пациенток с ПНЯ.

Повышение тонуса мелких артерий мышечного типа отмечалось у 39 (58,2%) женщин с ПНЯ, в то время как у 28 (41,8%) обследуемых больных регистрировалась норма. Мы изучили корреляционную связь между показателем RI и уровнем эстрадиола в крови у пациенток с ПНЯ и выявили среднюю обратную линейную зависимость, коэффициент корреляции при этом составил минус 0,42, $p<0,05$.

Мелкие резистивные артерии мышечного типа обеспечивают формирование волн отражения, основной физиологический смысл которых

заключается в том, что они создают градиент диастолического АД между центром и периферией, то есть обеспечивают пропульсивную (насосную) способность ССС. На ранних этапах формирования артериальной гипертензии происходит ремоделирование преимущественно резистивных сосудов (Милягин В.А., 2012). Следовательно, повышение тонуса мелких артерий мышечного типа у больных ПНЯ может обуславливать рост АД и формирование артериальной гипертензии у них в более молодом возрасте в сравнении с женщинами с сохраненной функцией яичников.

Всем пациенткам с ПНЯ назначалась циклическая заместительная терапия препаратами половых гормонов. У обследуемых больных отсутствовали противопоказания к ее проведению. Часть пациенток с ПНЯ ежедневно получали эстрадиол в таблетированной форме 2 мг/сут ($n=13$), либо в виде трансдермального пластыря 50 мкг/сут ($n=1$) или геля 0,1% – 1 г/сут ($n=30$) в комбинации с циклическим приемом (с 14-го по 28-й день) препаратов гестагенового ряда: микронизированный прогестерон 200 мг или дидрогестерон 10 мг, так как у всех больных матка была интактна. Остальные женщины с ПНЯ ($n=23$) получали комбинированный эстроген-гестагенный препарат: в течение первых 14 дней принимались таблетки, содержащие 2 мг эстрадиола, в течение последующих 14 дней – таблетки, содержащие комбинацию 2 мг эстрадиола + 10 мг дидрогестерона. Пациенткам с ПНЯ также давались рекомендации по изменению образа жизни, что включало в себя устранение психоэмоциональных расстройств, отказ от курения, регулярную физическую активность и правильное питание.

Через 6 мес от начала лечения мы оценили гормональный статус, функциональное состояние эндотелия и эластические свойства сосудов у 38 пациенток с ПНЯ.

У обследуемых больных спустя 6 мес ЗГТ было выявлено значительное снижение сывороточных концентраций гонадотропных гормонов: показатели ФСГ достоверно снизились с $80,1 \pm 2,7$ до $41,5 \pm 2,8$ мМЕ/мл ($p < 0,001$), показатели ЛГ – с $49,7 \pm 2,1$ до $32,6 \pm 2,5$ мМЕ/мл ($p < 0,001$). Таким образом, на

фоне проводимой терапии произошло снижение уровней ФСГ в 1,9 раза, уровней ЛГ – в 1,5 раза. При сравнительном анализе средних показателей ФСГ и ЛГ у пациенток с ПНЯ после лечения и у женщин с сохраненной функцией яичников было выявлено, что различия между группами остаются статистически значимыми ($p < 0,001$). Средний уровень эстрадиола в периферической крови пациенток с ПНЯ до лечения составил $28,3 \pm 2,9$ пг/мл и на фоне ЗГТ увеличился, хотя и статистически незначимо ($p = 0,029$), до $39,4 \pm 3,8$ пг/мл. Таким образом, спустя 6 мес гормонотерапии сывороточные концентрации эстрадиола выросли в 1,4 раза. При сравнительном анализе среднего показателя эстрадиола в группе пациенток с ПНЯ после лечения и в группе женщин с сохраненной функцией яичников статистически значимых различий выявлено не было ($p = 0,679$).

Среднее значение индекса окклюзии по амплитуде на фоне проводимого лечения у больных ПНЯ достоверно увеличилось по сравнению с исходным показателем и достигло референсных значений (с $1,64 \pm 0,05$ до $2,03 \pm 0,09$, $p < 0,001$). Таким образом, спустя 6 мес терапии средний показатель индекса окклюзии по амплитуде увеличился в 1,2 раза. При сравнительном анализе индекса окклюзии по амплитуде у пациенток с ПНЯ после лечения и у женщин с сохраненной функцией яичников было выявлено, что различия между группами остаются статистически значимыми ($p < 0,01$). Средний показатель сдвига фаз между каналами у больных ПНЯ на фоне лечения достоверно увеличился в сравнении с исходной величиной и приблизился к референсным значениям (с $7,7 \pm 0,3$ до $9,8 \pm 0,5$ мс соответственно, $p < 0,001$). Таким образом, спустя 6 мес терапии показатель сдвига фаз между каналами увеличился в 1,3 раза. При сравнительном анализе среднего значения сдвига фаз между каналами у пациенток с ПНЯ после лечения и у женщин с сохраненной функцией яичников было выявлено, что различия между группами остаются статистически значимыми ($p < 0,01$). Согласно результатам настоящего исследования, у больных ПНЯ, с относительно небольшой длительностью заболевания ($1,47 \pm 0,09$ года), на фоне гормонотерапии в течение 6 мес

функциональная активность эндотелия восстанавливается. Важно также учитывать и положительные эффекты от модификации образа жизни (физическая активность, отказ от курения, правильное питание, устранение психоэмоциональных расстройств), что, на наш взгляд, потенцирует вазопротекторное действие ЗГТ.

Показатели жесткости сосудистой стенки (Alp75, SI и Spa) у обследуемых больных на фоне приема ЗГТ в течение 6 мес существенно не изменились, как и до лечения, находились в пределах нормы.

Методом контурного анализа пульсовой волны объема нами было выявлено, что у больных ПНЯ на фоне ЗГТ показатель RI достоверно снизился и достиг референсных значений ($33,6 \pm 1,0$ и $28,3 \pm 1,0\%$ – до и после лечения соответственно, $p=0,001$). При этом показатель RI снизился в 1,2 раза. Сравнительный анализ среднего показателя RI в группе больных ПНЯ после лечения и в группе женщин с сохраненной функцией яичников статистически значимых различий не выявил ($p=0,042$). Согласно полученным данным, восполнение дефицита половых стероидов у пациенток с ПНЯ обуславливает нормализацию тонуса сосудистой стенки.

Результаты проведенного исследования показали, что прекращение функциональной активности яичников в возрасте до 40 лет сопряжено с риском развития ССЗ. Нами было определено, что у пациенток с ПНЯ, еще до появления клинических симптомов кардиоваскулярной патологии, имеются изменения со стороны сосудистой стенки – нарушена функциональная активность эндотелия, повышен тонус мелких артерий мышечного типа, что может обуславливать развитие атеросклероза и артериальной гипертензии у данного контингента больных в более молодом возрасте в сравнении с женщинами с сохраненной функцией яичников. Мы также выявили, что на фоне приема ЗГТ (восполнения дефицита половых стероидов) в сочетании с модификацией образа жизни у пациенток с ПНЯ нормализуется тонус мелких артерий мышечного типа и восстанавливается нарушенная функция эндотелия.

ВЫВОДЫ

1. Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников характеризуется повышением в крови уровней ФСГ более 40 мМЕ/мл в сочетании со снижением концентраций эстрадиола менее 50 пг/мл у 82,1% больных.

2. У женщин с преждевременной недостаточностью яичников без сопутствующей кардиоваскулярной патологии имеются изменения со стороны сосудистой стенки: у 83,6% больных нарушена функциональная активность эндотелия, у 58,2% – повышен тонус мелких артерий мышечного типа.

3. Нарушения со стороны сосудистой стенки, по данным фотоплетизмографии, у больных преждевременной недостаточностью яичников проявляются значительной прямой линейной зависимостью между показателями, характеризующими эндотелиальную функцию в мелких артериях и артериолах ($r=0,58$, $p<0,05$), в средних артериях мышечного типа ($r=0,51$, $p<0,05$), и сывороточными концентрациями эстрадиола; средней обратной линейной зависимостью между показателем, характеризующим тонус мелких артерий мышечного типа, и уровнем эстрадиола в крови ($r= -0,42$, $p<0,05$).

4. На фоне своевременного приема заместительной гормональной терапии в сочетании с модификацией образа жизни у больных преждевременной недостаточностью яичников с продолжительностью заболевания $1,47\pm 0,09$ года восстанавливается нарушенная эндотелиальная функция и нормализуется тонус мелких артерий мышечного типа.

5. Использование метода фотоплетизмографии у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников позволяет выявлять предикторы формирования артериальной гипертензии и атеросклероза на доклинической стадии развития и своевременно проводить лечебно-профилактические мероприятия.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Женщинам с верифицированным диагнозом ПНЯ целесообразно проводить в качестве скрининга исследование функционального состояния эндотелия сосудов фотоплетизмографическим методом.

2. С целью восстановления нарушенной функции эндотелия и нормализации тонуса мелких артерий мышечного типа у больных ПНЯ необходимо восполнить дефицит половых стероидов препаратами ЗГТ (при условии отсутствия противопоказаний к их назначению), благоприятный эффект которых отмечается спустя 6 мес от начала лечения.

3. Для повышения эффективности гормонотерапии больным ПНЯ следует рекомендовать модификацию образа жизни с учетом имеющихся корригируемых факторов сердечно-сосудистого риска .

4. У пациенток с ПНЯ на фоне лечения следует определять функциональное состояние эндотелия с периодичностью 1 раз в 6 мес, что позволит своевременно выполнить коррекцию проводимой терапии и спрогнозировать кардиоваскулярное здоровье данной когорты больных.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Игнатъева, Р.Е. Нарушение функции эндотелия сосудов у женщин с преждевременной недостаточностью яичников / Р.Е. Игнатъева, Т.А. Густоварова // Вторая международная научно-практическая конференция «Экспериментальные и клинические аспекты микроциркуляции и функции эндотелия»: материалы конференции. – Смоленск, 2016. – С. 190-193.
2. Игнатъева, Р.Е. Нарушение функции эндотелия сосудов у женщин с преждевременной недостаточностью яичников / Р.Е. Игнатъева, Т.А. Густоварова, Е.Н. Бабич, А.С. Крюковский // **Вестник Смоленской государственной медицинской академии.** – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 93-100.
3. Игнатъева, Р.Е. Эндотелиальная дисфункция в системе микроциркуляции у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников / Р.Е. Игнатъева, Т.А. Густоварова, А.Н. Иванян [и др.] // **Вестник Смоленской государственной медицинской академии.** – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 83-87.
4. Игнатъева, Р.Е. Ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с преждевременной недостаточностью яичников / Р.Е. Игнатъева, Т.А. Густоварова, А.Н. Иванян, А.С. Крюковский // **Врач-аспирант.** – 2017. – № 2 (81). – С. 30-36.
5. Игнатъева, Р.Е. Нарушение функции эндотелия сосудов у молодых женщин с преждевременной недостаточностью яичников: роль полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота / Т.А. Густоварова, Р.Е. Игнатъева // XXIII Всероссийский конгресс с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья»: материалы конференции. – М., 2017. – С. 21-22.
6. Игнатъева, Р.Е. Влияние полиморфизмов T-786C и G894T гена эндотелиальной синтазы оксида азота на развитие эндотелиальной дисфункции при преждевременной недостаточности яичников / Р.Е. Игнатъева, Т.А. Густоварова, А.Н. Иванян [и др.] // **Вестник Смоленской государственной медицинской академии.** – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 83-87.

7. Игнатъева, Р.Е. Восстановление нарушенной функции эндотелия у женщин с преждевременной недостаточностью яичников / Т.А. Густоварова, Р.Е. Игнатъева, Е.В. Дмитриева // XXIV Всероссийский конгресс с международным участием и специализированной выставочной экспозицией «Амбулаторно-поликлиническая помощь: проблемы, достижения, перспективы»: материалы конференции. – М., 2018. – С. 26-27.

8. Игнатъева, Р.Е. Структурно-функциональное состояние сосудистой стенки у молодых пациенток с преждевременной недостаточностью яичников / Р.Е. Игнатъева, Т.А. Густоварова, В.А. Милягин, Е.В. Дмитриева // **Доктор.Ру.** – 2018. – № 6 (150). – С. 44-48.

9. Удостоверение на рационализаторское предложение «Определение функционального состояния эндотелия в системе микроциркуляции у женщин с преждевременной недостаточностью яичников с использованием метода фотоплетизмографии («АнгиоСкан-01»)» в соавторстве с Игнатъева Р.Е., Густоварова Т.А. № 1607 от 14.11.2016 г.