

ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ГЕМОДИНАМИКА У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН С АГ И ЭСТРОГЕНОДЕФИЦИТОМ

М. Хабибулина, кандидат медицинских наук, доцент
Уральский государственный медицинский университет,
Екатеринбург
Екатеринбургский консультативно-диагностический центр
E-mail: mmk@edc.nexcom.ru

Исследование особенностей ремоделирования сосудистого русла и состояния церебральной гемодинамики у пациенток с артериальной гипертензией (АГ) с нормальным и пониженным уровнем эстрадиола позволяет утверждать, что гипозэстрогения может способствовать прогрессированию АГ и риску развития осложнений.

Ключевые слова: неврология, артериальная гипертензия, поздний фертильный период, эстрадиол, церебральная гемодинамика.

Сосудистые заболевания головного мозга остаются в центре внимания общества, причем прежде всего из-за весьма тревожной эпидемиологической ситуации по заболеваемости инсультом в России, а также в связи с катастрофическими последствиями различных форм цереброваскулярной патологии для психического и физического здоровья нации [1, 2]. В России ежегодно происходит более 400 тыс. инсультов [3, 4].

Установлено, что АГ является одним из главных факторов риска развития нарушений мозгового кровообращения. Рассматривается концепция об эндотелиальной дисфункции, регулирующей равновесие таких процессов, как поддержание тонуса и проницаемости сосудов, гемостаза, в том числе при АГ [5–10].

У пациенток с АГ и эстрогенодефицитом увеличивается продукция эндотелиальных вазоконстрикторных факторов, что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, вызывает повышение АД. Поскольку происходит снижение уровня эстрогенов, можно предположить, что подъем АД уже в позднем фертильном периоде может быть в какой-то степени обусловлен снижением продукции эстрадиола [11–15].

В процессе развития и прогрессирования АГ на всех структурно-функциональных уровнях сосудистой системы головного мозга формируется сложный и многообразный комплекс первичных (острых, повторных) деструктивных, вторичных (репаративных) изменений и адаптивных процессов – гипертоническая ангиопатия головного мозга [16].

Кроме того, ей отводится ключевая роль в формировании хронической прогрессирующей недостаточности мозгового кровообращения – дисциркуляторной энцефалопатии и сосудистой деменции [17].

С учетом клинической значимости ранней диагностики церебральных гемодинамических нарушений у молодых женщин с АГ при дефиците эстрадиола, а также с целью выявления возможной связи между ремоделированием сосудистой стенки, состоянием эндотелиальной функции и церебральной гемодинамикой у пациенток с АГ и эстроге-

нодефицитом нами оценена гемодинамика церебрального кровотока методом дуплексного сканирования у больных с АГ с разным уровнем эстрадиола. Представленные в статье данные важны для практического врача, так как позволяют прогнозировать течение АГ и изменения в структурно-функциональном состоянии сосудистого русла в данный период жизни женщины и последующие (в менопаузе и постменопаузе).

В исследование на условиях добровольного информированного согласия были включены 107 женщин с АГ II стадии в позднем фертильном периоде, объединенные в 2 клинические группы. Средний возраст обследованных составил $38,0 \pm 3,4$ года, длительность АГ — $3,7 \pm 2,6$ года.

В 1-ю группу вошли 55 женщин с нормальным уровнем эстрадиола ($0,60 \pm 0,04$ пкг/мл) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в сыворотке крови ($9,27 \pm 3,04$ МЕ/мл); среднее систолическое АД (САД_{ср}) — $148,2 \pm 14,75$ мм рт. ст.; диастолическое АД (ДАД_{ср}) — $86,9 \pm 11,8$ мм рт. ст., во 2-ю группу — 52 женщины с изменением ритма и характера менструаций, снижением уровня эстрадиола ($0,33 \pm 0,03$ пкг/мл) и повышением уровня ФСГ в сыворотке крови ($16,74 \pm 2,09$ МЕ/мл). Показатели САД_{ср} составили $149,10 \pm 12,88$ мм рт. ст., ДАД_{ср} — $82,21 \pm 9,15$ мм рт. ст. Группы были сопоставимы по возрасту обследованных, тяжести течения и продолжительности АГ.

В исследование не включали пациенток с вторичным характером АГ, клиническими проявлениями ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета, заболеваний щитовидной железы и нарушениями ритма, дислипидемией и гиперхолестеринемией, реноваскулярной патологией, с пороками сердца, окклюзирующими поражениями экстра- и интракраниальных артерий, указанием в анамнезе на insult — чтобы исключить влияние указанной патологии на изучаемые гемодинамические параметры мозгового кровотока и, таким образом, по возможности, выявить специфические для каждой клинической группы особенности гемодинамических нарушений мозгового

кровотока. Наиболее часто используемыми гипотензивными препаратами у пациентов клинических групп являлись препараты из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и диуретики.

Контрольная группа состояла из здоровых добровольцев — 48 женщин того же среднего возраста, что и в основных группах ($37,9 \pm 3,5$ года) без хронических заболеваний, оказывающих влияние на внутрисердечную и церебральную гемодинамику.

У обследованных собирали полный анамнез, проводили обязательное лабораторное исследование (в том числе определяли уровень эстрадиола и ФСГ), ЭКГ, комплексное УЗИ сосудистой системы головного мозга, которое выполняли с использованием алгоритма обследования церебрального артериального и венозного кровотока, предложенного Ю.М. Никитиным [18].

Исследование магистральных артерий мозга проводили методом дуплексного сканирования в положении пациентки лежа на спине после 10-минутного отдыха УЗ-сканером SSD-5500 (Aloka, Япония) с линейными датчиками 5–12 МГц. Для лучшей визуализации и устранения давления на сосуды применяли методику создания «телевой подушки». Исследование интракраниальных сосудов проводили методом транскраниального цветового дуплексного сканирования УЗ-сканерами SSD-5500 (Aloka, Япония) и Sonoline G-60 (Siemens, Германия) с линейными и фазированными датчиками 2,1–2,5 МГц.

Исследовали общие сонные артерии (ОСА), внутренние сонные артерии (ВСА), позвоночные артерии (ПА), кровотоки по средней мозговой артерии (СМА).

Перед началом исследования всем больным проводили пробу с отведением верхних конечностей для исключения синдрома компрессии сосудисто-нервного пучка при выходе из грудной клетки [19].

Оценивали структурное состояние сосудов, скоростные показатели, отражающие степень кровенаполнения органа и зависящие от анатомического уровня сосудистого русла:

пиковую систолическую скорость (PSV, см/с) и пиковую диастолическую скорость (EDV, см/с), усредненную по времени максимальную скорость кровотока (TAMX, см/с), при оценке венозного кровотока среднюю (V_{mean} , см/с) и объемную (VF, мл/с) скорость кровотока; параметры кровотока, отражающие степень резистентности (сопротивление) току крови части сосудистого русла, лежащего дистальнее места исследования: пульсационный индекс (PI) и индекс резистивности (RI).

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программ MedCalc, Statistica v.6. Результаты представлены как $M \pm m$. Достоверность различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Для сравнения групп использовали непараметрический тест Манна–Уитни, частоту встречаемости признака в разных группах определяли с помощью критерия точной вероятности Фишера. Анализ корреляционных взаимосвязей клинических и биохимических показателей осуществляли с помощью метода Спирмена. Уровень значимости $p < 0,05$ рассматривали как достоверный.

Сравнительный анализ значений диаметра сонных артерий, толщины интима-медиа (ТИМ), абсолютных и относительных показателей кровотока в сосудах каротидного бассейна и СМА у пациенток с АГ в зависимости от уровня эстрадиола и в контрольной группе выявил определенные изменения. Как видно из табл. 1 и 2, при сканировании ОСА и ВСА у женщин с АГ в зависимости от уровня эстрадиола достоверные (по сравнению с контролем) различия были выявлены не только в значениях диаметра ОСА, но и ВСА. При этом значения диаметра ВСА у женщин с АГ, как и ОСА, оказались достоверно больше, чем в контроле ($p < 0,001$), и значимо больше у пациенток с АГ и дефицитом эстрадиола (соответственно $p < 0,01$ и $p < 0,05$). Достоверно выше у пациенток с АГ и дефицитом эстрадиола были значения ТИМ магистральных сосудов каротидного бассейна (в сравнении как с контролем, так и с данными у пациенток с АГ и нормальным уровнем эстрадиола; $p < 0,001$). Наблюдаемая дилатация ОСА и ВСА у женщин с АГ и эстрогенодефицитом сопровождалась явным снижением скоростных показателей кровотока и ростом $|R|$, что в сочетании высокими значениями пульсационного индекса (по сравнению с контролем, так и пациентками с АГ и нормальным уровнем эстрадиола) указывает на выраженные структурно-функциональные изменения в артериях каротидного бассейна в виде более выраженного артериосклероза. Умеренная дилатация экстракраниальных сосудов и снижение скорости кровотока в них на фоне низких значений индекса гидроди-

намического сопротивления и $|P|$ у женщин с АГ с нормальным уровнем эстрадиола указывала на ригидность сосудистой стенки и сохранение в определенной степени сосудистого тонуса [20]. Изменения в сравниваемых группах были получены в показателях, отражающих кровоток по позвоночным артериям, что, возможно, обусловлено участием ПА в экстрацеребральной циркуляции с перераспределением различных объемов крови в мышечные ветви в зависимости от особенностей строения периферической сосудистой сети, а также внутрисосудистых диаметров, косвенно определяющих долю объемного притока в ветви экстра- и интрацеребральной локализации [21]. Следует отметить, что отсутствие значимых различий значений диаметра ПА у пациенток с АГ с разным

Таблица 1
Показатели мозгового кровотока по данным эстра- и транскраниальной доплерографии у женщин с АГ в зависимости от уровня эстрадиола

Параметр	Группа			P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
	контрольная (1)	1-я (2)	2-я (3)			
ОСА:						
диаметр, мм	5,52±0,30	5,66±0,80	7,09±0,16	Нд	<0,001	<0,01
ТИМ, мм	0,68±0,07	0,64±0,06	0,98±0,09	<0,05	<0,001	<0,001
PSV, см/с	47,4±7,0	43,2±5,3	37,3±5,1	<0,01	<0,01	<0,01
EDV, см/с	21,1±8,4	16,8±4,8	14,1±2,2	<0,05	<0,001	<0,01
TAPV	31,7±2,6	24,2±2,5	20,0±2,3	<0,001	<0,001	<0,001
ВСА:						
диаметр, мм	4,63±0,61	6,41±0,84	7,71±0,64	<0,001	<0,001	<0,05
ТИМ, мм	49,6±5,1	40,7±4,7	37,5±4,6	<0,001	<0,001	<0,05
PSV, см/с	23,1±8,2	16,2±5,6	14,5±2,0	<0,001	<0,001	<0,05
EDV, см/с	31,5±2,7	24,2±2,3	20,2±1,7	<0,001	<0,001	<0,001
ПА:						
диаметр, мм	3,38±0,50	3,43±0,52	3,56±0,51	Нд	<0,05	Нд
PSV, см/с	43,5±7,2	44,2±7,2	45,0±7,1	Нд	Нд	Нд
EDV, см/с	15,4±3,0	19,8±4,8	21,5±4,7	<0,001	<0,001	Нд
TAPV	26,2±2,3	29,7±1,2	32,8±3,7	<0,01	<0,001	<0,001
СМА:						
PSV, см/с	78,6±10,0	73,0±9,7	71,9±11,5	<0,01	<0,01	Нд
EDV, см/с	37,7±4,7	33,1±2,3	30,6±2,3	<0,001	<0,001	<0,01
TAPV	49,8±6,3	45,0±2,4	41,9±1,5	<0,05	<0,001	<0,001

Примечание. Нд – недостоверно.

Таблица 2
Значения RI и PI (усл. ед.) по данным эстра- и транскраниальной доплерографии у пациенток с АГ в зависимости от уровня эстрадиола

Параметр	Группа			P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
	контрольная (1)	1-я (2)	2-я (3)			
ОСА, усл. ед.:						
PI	0,55±0,25	0,82±0,22	1,12±0,22	<0,05	<0,001	<0,001
RI	0,63±0,03	0,53±0,03	0,78±0,03	<0,001	<0,001	<0,001
ВСА, усл. ед.:						
PI	0,95±0,25	0,80±0,21	1,11±0,21	<0,001	<0,001	<0,001
RI	0,67±0,07	0,50±0,01	0,78±0,08	<0,001	<0,001	<0,001
ПВА, усл. ед.:						
PI	0,80±0,21	0,79±0,20	0,98±0,28	Нд	<0,001	<0,001
RI	0,53±0,08	0,52±0,08	0,54±0,09	Нд	Нд	Нд
СМА, усл. ед.:						
PI	0,73±0,07	0,60±0,03	0,86±0,06	<0,001	<0,001	<0,001
RI	0,57±0,04	0,42±0,02	0,67±0,09	<0,001	<0,001	<0,001

уровнем эстрадиола может являться следствием вариабельности этого показателя в норме и при различных патологических состояниях [22].

Достоверно значимые различия в сравниваемых группах выявлены и в отношении скоростных показателей кровотока по СМА, составляющей второй структурно-функциональный уровень сосудистой системы головного мозга. У женщин с АГ и нормальным уровнем эстрадиола отмечалось снижение скорости кровотока на фоне низких значений RI. У пациенток с АГ и гипозестрогемией значимо меньшие, чем в контроле, показатели скорости кровотока сопровождался его ростом.

Таким образом, в настоящем исследовании у обследуемых женщин с АГ наблюдалось ремоделирование сосудистой стенки: расширение просвета магистральных церебральных сосудов и связанное с этим снижение скорости кровотока в каротидном бассейне и СМА прямолинейного хода без гемодинамически значимых стенозов, снижение эластичности и повышение жесткости сосудистой стенки и, как следствие, изменение сосудистого сопротивления и нарушение мозгового кровотока.

Исходя из того, что ауторегуляторная реакция церебральных артерий заключается в умеренной вазодилатации, эквивалентом которой являются увеличение диаметра магистральных артерий и снижение периферического сопротивления, можно предположить, что у пациенток с АГ и нормальным уровнем эстрадиола ремоделирование сосудистой стенки носит адаптивный характер и обеспечивает адекватные регуляторные реакции. У женщин с АГ и эстрогенодефицитом, напротив, снижение скоростных показателей кровотока по магистральным мозговым артериям с большей степенью достоверности в фазу диастолы сопровождалось ростом PI и RI. Это может свидетельствовать о сосудистой дезадаптации, возможно, связанной как с ремоделированием сосудистого русла с формированием преимущественно концентрического типа гипертрофии церебральных артерий с нарушением эластичности и повышением жесткости сосудистой стенки, так и с эндотелиальной дисфункцией с формированием гиперконстрикторного варианта церебральной ангиопатии, приводящей в том числе и к реактивности мелких пенетрирующих сосудов [22–24].

Об этом свидетельствуют и выявленная нами у пациенток с АГ и эстрогенодефицитом обратная зависимость линейной скорости кровотока в диастолу по ОСА от ее диаметра ($r=-0,42$; $p<0,05$), прямая корреляционная связь между RI и линейной скоростью кровотока в диастолу в системе СМА ($r=0,37$; $p<0,05$). Выявленная значимая положительная корреляция между IR ОСА и СМА ($r=0,55$; $p<0,05$) может свидетельствовать о значительных нарушениях механизмов ауторегуляции мозгового кровообращения при АГ и гипозестрогемии.

Изменения кровоснабжения мозга у пациенток с АГ и эстрогенодефицитом обусловлены ремоделированием сосудистого русла и эндотелиальной дисфункцией с развитием гипертонической ангиоэнцефалопатии. Изложенные особенности ремоделирования сосудистого русла, эндотелиальной функции, состояния центральной и церебральной гемодинамики у пациенток с АГ с нормальным уровнем эстрадиола и его дефицитом позволяют утверждать, что эстрогенодефицит может являться фактором, способствующим прогрессированию АГ и риску развития осложнений, прежде всего хронической сердечной недостаточности и нарушения мозгового кровообращения.

В лечении кардиоваскулярной патологии у женщин позднего репродуктивного возраста целесообразно использовать, наряду с традиционными средствами патогенетической терапии, эстрогенсодержащие контрацептивы в режиме альтернирующей заместительной гормональной терапии, согласованной с гинекологом-эндокринологом, что облегчает клинические проявления заболеваний и улучшает качество жизни пациенток.

Литература

1. Емелин А.Ю. Структурная нейровизуализация в дифференциальной диагностике сосудистых когнитивных нарушений // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2010; 3 (31): 97–102.
2. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фоякин А.В. Артериальная гипертония и инсульт: связь и перспективы профилактики // Атмосфера. – 2001; 1: 5–7.
3. Машин В.В. Гипертоническая энцефалопатия: клинические проявления и церебральная гемодинамика у больных с хронической сердечной недостаточностью. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.
4. Гераскина Л.А. Хронические цереброваскулярные заболевания при артериальной гипертонии: кровоснабжение мозга, центральная гемодинамика и функциональный сосудистый резерв. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008.
5. Баталова А.А., Ховаева Я.Б., Берг М.Д. Этапность нарушения эндотелиальной функции при развитии гипертонической болезни и атеросклероза // Кардиоваск. тер. и профилактик. Мал-ты Рос. нац. конгр. кардиологов. – 2008; 7 (6, Прил. 1): 44.
6. Нелидова А.В., Бунова С.С., Остапенко В.А. Диагностические особенности раннего выявления дисфункции эндотелия у больных гипертонической болезнью // Кардиоваск. тер. и профилактик. Мат. Рос. нац. конгр. кардиологов. – 2008; 7 (6): 262–3.
7. Козлова М.В. Особенности нарушений микроциркуляции у женщин постменопаузального периода с артериальной гипертонией. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иваново, 2008; 20 с.
8. Reckelhoff J. Gender differences in the regulation of blood pressure // Hypertension. – 2001; 37 (5): 1199–208.
9. Хабибулина М.М., Серебренников Р.В., Гришина И.Ф. Процесс ремоделирования левых камер сердца и дисфункция эндотелия периферических сосудов у женщин с гипертонической болезнью в период пременопаузы // Кардиология. – 2009; 49 (2): 47–51.
10. Хабибулина М.М. Показатели структурно-функционального состояния сосудистого русла у женщин с артериальной гипертонией в период пременопаузы // Тер. арх. – 2011; 83 (12): 11–5.
11. Скорнякова М.Н. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. Руководство для врачей / Екатеринбург, 2000; 384 с.
12. Хабибулина М.М. Структурно-геометрические изменения левых отделов сердца, систолическая и диастолическая дисфункция у женщин с артериальной гипертонией в позднем фертильном периоде и период пременопаузы // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2009; 2: 75–8.
13. Хабибулина М.М. Влияние гипозестрогемии на качество жизни женщин с артериальной гипертонией в период пременопаузы // Кардиология. – 2013; 53 (11): 45–8.
14. Хабибулина М.М. Состояние сосудистого русла у женщин с артериальной гипертонией в пременопаузе при эстрогенодефиците // Врач. – 2013; 14: 31–6.
15. Хабибулина М.М. Кардиоваскулярный риск при эстрогенодефиците в климактерических периодах / Екатеринбург, 2014; 193 с.
16. Белова Л.А., Машин В.В., Гаврилюк О.В. Ауторегуляция церебральной гемодинамики при гипертонической энцефалопатии // Журн. неврол. и психиатрии. С.С. Корсакова «Инсульт» (Прил., спецвып.). – 2007; 214–5.
17. Стулин И.Д. Особенности изучения венозной церебральной циркуляции в норме и патологии. Современные минимально-инвазивные технологии (Нейрохирургия, вертебрология, неврология, нейрофизиология): Материалы VI Междунар. симпозиума. СПб, 2001; с. 78–80.
18. Никитин Ю.М. Новая концепция структурно-функциональных уровней сосудистой системы головного мозга в оценке ультразвуковой диагностики. 13-я Междунар. конф. «Ангиодоп-2006», Сочи, 2006; с. 98–101.

19. Бокерия Л.А., Бузиашвили Ю.И., Шумилина М.В. Нарушения церебрального венозного кровообращения у больных с сердечно сосудистой патологией (головная боль, ишемия, артериосклероз) / М.: Изд-во НЦССХ им. Бакулева РАМН, 2003; 162 с.

20. Лелюк В.Г. Церебральное кровоснабжение и артериальное давление / М.: Реальное время, 2004; 304 с.

21. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Носенко Е.М. Головной мозг как орган-мишень у больных гипертонической болезнью и антигипертензивная терапия // Кардиология. – 2000; 1: 83–8.

22. Дамулин И.В., Брызжахина В.Г., Яхно Н.Н. Нарушения ходьбы и равновесия при дисциркуляторной энцефалопатии. Клинико-нейропсихологическое и МРТ сопоставление // Неврол. журн. – 2004; 4: 13–8.

23. Schmidtke K., Hull M. Cerebral small vessel disease: how does it progress? // J. Neurol Sciences. – 2005; 229/230: 13–20.

24. Roman G., Erkinjuntti T. Subcortical ischemic vascular dementia // Lancet Neurology. – 2002; 1: 426–36.

CEREBRAL HEMODYNAMICS IN YOUNG WOMEN WITH HYPERTENSION AND ESTROGEN DEFICIENCY

*Associate Professor **M. Khabibulina**, Candidate of Medical Sciences
Ural State Medical University, Yekaterinburg
Yekaterinburg Consulting and Diagnostic Center*

A study of the remodeling of the vascular bed and the state of cerebral hemodynamics in hypertensive patients with normal and reduced estradiol levels suggests that hypoestrogenemia may contribute to the progression of hypertension and the risk of complications.

Key words: neurology, hypertension, late fertile period, estradiol, cerebral hemodynamics.