

УДК 616.12-008.331.1:618.173

**ЭНДОТЕЛИЙ – ОРГАН-МИШЕНЬ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ
У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ НА ФОНЕ ЭСТРОГЕНОВОГО ДЕФИЦИТА**

Р. И. СТРЮК, И. С. ГОМОВА, Я. В. БРЫТКОВА, О. В. ТАТАРИНОВА

*Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального
образования «Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия*

Цель. Изучить функциональное состояние эндотелия у женщин с дебютом артериальной гипертензии (АГ) в перименопаузальном периоде и возможность влияния на эндотелиальную дисфункцию современной антигипертензивной терапии.

Материалы и методы. В исследование включены 81 пациентка с гипертонической болезнью (ГБ) I–II стадии 1–2-й степени и 23 практически здоровые женщины в перименопаузе. Исследовали уровень эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Функцию эндотелия оценивали по эндотелий-зависимой (ЭЗВД), эндотелий-независимой (ЭНВД) вазодилатации плечевой артерии и лабораторным маркерам.

Результаты. Независимо от стадии ГБ и степени АГ, у 50 % пациенток была выявлена дисфункция эндотелия по ЭЗВД/ЭНВД, а также отмечено повышение эндотелиальных маркеров вазоконстрикции – эндотелина-1 (ЭТ-1), асимметричного диметил-аргинина (ADMA). Через 12 недель лечения отмечено достоверное снижение концентрации ЭТ-1 и ADMA и повышение продукции NO у всех пациенток с АГ.

Заключение. У женщин в физиологической перименопаузе, независимо от стадии ГБ и степени повышения АД, отмечалось нарушение ЭЗВД и ЭНВД, а также изменение эндотелиальных маркеров. У пациенток с ГБ I–II стадии 1-й степени для нормализации АД и улучшения функционального состояния эндотелия в большинстве случаев была достаточна монотерапия блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), при 2-й степени требовалась комбинированная терапия РААС с добавлением бисопролола в сочетании с низкими дозами гидрохлортиазида.

Ключевые слова: женщины, перименопауза, артериальная гипертензия, эндотелий-зависимая вазодилатация, эндотелий-независимая вазодилатация, лабораторные маркеры функции эндотелия.

**ENDOTHELIUM – A TARGET ORGAN OF THERAPEUTIC EFFECT
IN WOMEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND ESTROGEN DEFICIENCY**

R. I. STRYUK, I. S. GOMOVA, YA. V. BRYTKOVA, O. V. TATARINOVA

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

Purpose. To study the endothelial function in the onset of arterial hypertension (AH) in perimenopausal women and to evaluate the possibility of the influence of antihypertensive therapy on endothelial dysfunction.

Materials and methods. The study included 81 patients with essential hypertension (EH) I–II stage of 1–2 degrees and 23 healthy perimenopausal women. The level of estradiol and follicle stimulating hormone (FSH) were analyzed. Endothelial function was assessed by endothelium-dependent (EDVD), endothelium-independent (ENVD) vasodilation of the brachial artery and laboratory markers.

Results. Regardless of the AH stage and degree 50 % of patients had endothelial dysfunction by EDVD / ENVD and vasoconstriction endothelial markers (endothelin-1 (ET-1), asymmetric dimethylarginine (ADMA)) were increased. 12 weeks of treatment showed a statically significant reduction ($p < 0,05$) in the concentration of ET-1 and ADMA, and increasing NO production ($p < 0,05$) in all patients with hypertension.

Conclusion. Perimenopausal women with EH regardless of the stage and degree blood pressure had a violation of EDVD/ ENVD and a change of endothelial markers. Monotherapy blockers of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) showed blood pressure normalisation and endothelial function improvement in most women with AH stage I–II and 1 degree, with 2 degree required a combination therapy with the addition of bisoprolol and low doses of hydrochlorothiazide to RAAS.

Key words: women, perimenopause, hypertension, endothelium-dependent vasodilatation, endothelium-independent vasodilatation, laboratory markers of endothelial function.

Актуальность

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных заболеваний в мире и регистрируется более чем у 1/4 женского населения [1]. В России АГ встречается у 42,9 % женщин и, к сожалению, с возрастом, особенно

в постменопаузальном периоде, ее частота неуклонно возрастает [2, 3]. Важную роль в повышении артериального давления (АД) у женщин в этой возрастной группе отводят дефициту женских половых гормонов, влекущему множество патофизиологических изменений регуляции сосу-

дистого тонуса, нарушения липидного и углеводного обмена, системы гемостаза [4]. Проведенные за последние десятилетия исследования позволяют рассматривать эндотелий сосудов как орган-мишень, который может подвергаться патологическим изменениям при АГ [5] с развитием его дисфункции [6], при этом некоторые исследователи считают эндотелиальную дисфункцию (ЭД) самостоятельным фактором причины повышения АД [5]. Женщины с АГ в периоде перименопаузы имеют риск развития ЭД не только вследствие повышения АД, но и в связи с изменяющимся гормональным статусом в сторону снижения эстрогенов и прогестерона, которые, как известно, обладают защитными свойствами по отношению к сосудистой стенке [7]. Таким образом, изучение индивидуальных особенностей нейрогуморальной регуляции сосудистого тонуса, в том числе ЭД как ведущего патофизиологического механизма повышения АД у женщин с физиологической менопаузой является актуальной задачей и может иметь практическое значение при разработке индивидуализированных подходов к профилактике и лечению данного социально-значимого заболевания.

Цель. Изучить функциональное состояние эндотелия у женщин с дебютом АГ в периоде перименопаузы и оценить возможность влияния на эндотелиальную дисфункцию современной антигипертензивной терапии.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 104 женщины [средний возраст составил 51,0 (25 %; 75 %: 49,0; 51,0) года] в перименопаузальном периоде, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании, из которых у 81 пациентки была диагностирована гипертоническая болезнь (ГБ) I–II стадии 1–2-й степени. Группу контроля составили 23 женщины, которые были практически здоровыми. Средняя длительность АГ у обследованных составила 1,5 года (25 %; 75 %: 1,0; 2,0).

Всем пациенткам наряду с рутинным обследованием проводили суточное мониторирование АД (СМАД) на аппарате CardioTens (Meditech Ltd, Венгрия). В сыворотке крови, взятой утром натощак, твердофазным хемилюминесцентным иммуноферментным методом определяли содержание эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Функцию эндотелия оценивали по эндотелий-зависимой (ЭЗВД) и эндотелий-независимой (ЭНВД) вазодилатации плечевой артерии по методу D. Celermajer et al с помощью линейного датчика 7,5 МГц на аппарате Logiq 5 Expert. Прирост диаметра ($\Delta\%$) плечевой артерии

менее 11 % через 60 с после окклюзии от исходного уровня и менее 21 % через 60 с после приема нитроглицерина считали нарушениями вазореактивности. Лабораторные маркеры функции эндотелия – эндотелин-1 (ЭТ-1), метаболиты оксида азота (NO), уровень асимметричного диметиларгинина (АДМА), молекулы межклеточной адгезии sE-селектина и антигена фактора Виллебранда (ФВ) – определяли высокочувствительным количественным методом твердофазного иммуноферментного анализа наборами: Endothelin (1-21) (BIOMEDICAGRUPPE), Total NO/Nitrite/Nitrate Assay (ELISA, США), ADMA direct ELISA Kit (ELISA, США), Humans E-selectin ELISA (ELISA, США) и TECHNOZYME[®] AgELISA (ELISA, США).

Все пациентки до включения в исследование не получали плановую антигипертензивную и/или иную терапию. После обследования методом простой рандомизации всем пациенткам с АГ 1–2-й степени на первом этапе назначали либо лозартан (Лозарел, Sandoz) в дозе 50 мг в сутки, либо рамиприл (Пирамил, Sandoz) в дозе 5 мг в сутки. Каждые две недели на последующих визитах оценивали самочувствие, клиническое состояние, уровень АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС). При АД более 140/90 мм рт. ст. увеличивали дозу лозартана до 100 мг в сутки, рамиприла – до 10 мг в сутки. В последующие две недели при сохранении АД выше нормативных показателей к лечению добавляли препарат, содержащий комбинацию бисопролола 5 мг в сочетании с гидрохлортиазидом 6,25 мг (Лодоз). Повторные осмотры осуществлялись через каждые две недели, при необходимости дозы препаратов корректировали в зависимости от уровня АД. Через 12 недель наблюдения и коррекции АД до рекомендуемого уровня титрованием доз антигипертензивных препаратов оказалось, что 57 пациенток с ГБ I–II стадии 1-й степени получали монотерапию лозартаном 25–100 мг в сутки или рамиприлом 2,5–10 мг в сутки (1-я исследуемая группа), у 24 пациенток с ГБ I–II стадии 2-й степени целевые значения АД были достигнуты при назначении комбинации лодоза с лозарелом 50–100 мг в сутки или лодоза с рамиприлом 2,5–10 мг в сутки (2-я исследуемая группа).

Все лабораторные и инструментальные обследования осуществляли до лечения и через 12 недель на фоне антигипертензивной терапии.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). При непараметрическом распределении для сравнения

результатов двух независимых групп использовали тест Манна – Уитни. Различия считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты

По возрасту и уровню эстрадиола пациентки всех трех групп включая контрольную 3-ю группу были сопоставимы, в то же время у пациенток с АГ концентрация ФСГ была достоверно выше по сравнению с группой контроля (табл. 1).

Данные офисного АД и СМАД, полученные на момент включения в исследование у пациенток 1-й и 2-й групп, свидетельствовали о наличии у них АГ 1-й и 2-й степени соответственно

и достоверно различались как между собой, так и с группой контроля, в которой все исследуемые параметры были в пределах нормы. Через 12 недель у всех пациенток произошла нормализация первоначально повышенных уровней АД, что подтверждало эффективность проводимой терапии (табл. 2). На наш взгляд, интересным оказался факт отсутствия достоверных различий в суточном индексе (СИ) систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) во всех трех группах, что, вероятнее всего, подтверждает «небольшой стаж» АГ у пациенток и свидетельствует об этапе становления заболевания.

Таблица 1

Возраст и показатели гормонального фона у обследуемых пациенток (Ме (25 %; 75 %))

Параметр	1-я группа (n=57)	2-я группа (n=24)	3-я группа (n=23)	Референсные величины
Возраст, лет	50 (49; 51)	50 (49; 51)	49 (48; 51)	—
Эстрадиол, пмоль/л	50 (27,8; 81,2)	38,8 (35,2; 58,1)	50 (36,4; 475)	Фолликулярная фаза 68–1269 Овуляторная фаза 131–1655 Лютеиновая фаза 91–861 Постменопауза <73
ФСГ, мЕд/мл	36,9 (9,1; 63,5)*	36,0 (16,2; 53,6)*	12,8 (4,74; 31,8)	Фолликулярная фаза 1,37–9,9 Овуляторная фаза 6,17–17,2 Лютеиновая фаза 1,09–9,2 Постменопауза 19,3–100,6

* $p < 0,05$ по сравнению с 3-й группой.

Таблица 2

Показатели СМАД у пациенток до начала антигипертензивной терапии и через 12 недель на фоне лечения (Ме (25 %; 75 %))

Показатель	1-я группа (n=57)		2-я группа (n=24)		3-я группа (n=23)
	до лечения	на фоне лечения	до лечения	на фоне лечения	
САД оф., мм рт. ст.	140 (135; 150)*	120 (120; 130) [#]	165 (150; 170)*, **	128 (122; 135) ^{##}	120 (120; 125)
ДАД оф., мм рт. ст.	90 (85; 100)*	80 (80; 80) [#]	95 (90; 110)*, **	80 (79; 81) ^{##}	80 (80; 80)
ГИ по САД, день, %	56 (44; 70)*	20 (10; 20) [#]	96 89,5; 100)*, **	33 (30; 35) ^{##}	10,5 (2; 23)
ГИ по ДАД, день, %	52 (34; 66)*	15 (10; 15) [#]	84,5 (56; 92)*, **	30 (25; 30,5) ^{##}	10 (5; 18)
ГИ по САД, ночь, %	42 (24; 65)*	10 (0; 10) [#]	100 (70; 100)*, **	20 (19; 24,5) ^{##}	0 (0; 14)
ГИ по ДАД, ночь, %	40 (15; 62)*	0 (0; 10) [#]	91 (51; 100)*, **	11 (10; 15) ^{##}	10,5 (0; 15)
Ср. САД, день, мм рт. ст.	142 (136; 145)*	120 (115; 127) [#]	162 (160; 164)*, **	135 (130; 135) ^{##}	119 (112; 127)
Ср. ДАД, день, мм рт. ст.	87 (84; 90)*	75 (71; 80) [#]	98 (90; 103)*, **	84 (80; 85) ^{##}	73 (69; 75)
Ср. САД, ночь, мм рт. ст.	119 (116; 127)*	105 (100; 110) [#]	146 (126; 155)*, **	116 (114; 120) ^{##}	103 (99; 112)
Ср. ДАД, ночь, мм рт. ст.	70 (65; 73)*	65 (60; 70) [#]	86 (74; 98)*, **	78 (72; 80) ^{##}	59,5 (57; 66)
Мах. САД, мм рт. ст.	175 (168; 187)*	144 (135; 138) [#]	20 (192; 205)*, **	150 (150; 160) ^{##}	149 (144; 158)
Мах. ДАД, мм рт.ст.	112 (106; 124)*	85 (80; 90) [#]	126 (116; 150)*	90 (90; 95,5) ^{##}	97 (88; 107)
СИ САД, %	14 (9,5; 19)	16 (14; 16)	11 (7; 17)	16 (14; 16)	13 (6; 17)
СИ ДАД, %	19 (16,5; 24,5)	16 (15; 18)	16 (9,5; 19)	16 (16; 18)	19 (11; 22)
Ср. суточная ЧСС, уд/мин	79 (75; 85)	72 (70; 78)	82 (70; 88)	70 (69; 72) ^{##}	74 (69; 80)

Примечание. САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, оф. – офисное, ГИ – гипертонический индекс, Ср. – среднее, Мах. – максимальное, СИ – суточный индекс, ЧСС – частота сердечных сокращений; * $p < 0,05$ по сравнению с 3-й группой до терапии, ** $p < 0,05$ по сравнению с 1-й группой до терапии, [#] $p < 0,05$ 1-я группа до лечения по сравнению с 1-й группой на фоне лечения, ^{##} $p < 0,05$ 2-я группа до лечения по сравнению со 2-й группой на фоне лечения.

По данным анамнеза, курили 9 женщин с АГ (11 %) и 6 (26 %) – в группе контроля, в дальнейшем при изучении функционального состояния сосудистого эндотелия эти пациентки были исключены из исследования, поскольку известно, что курение может являться причиной развития дисфункции эндотелия как у здоровых лиц, так и у пациентов с различными заболеваниями [8–10].

Как видно из данных, представленных на рисунке 1, независимо от степени АГ, у половины пациенток была выявлена ЭД по ЭЗВД и ЭНВД. Индивидуальный анализ характера нарушения реактивности плечевой артерии показал, что как в 1-й, так и во 2-й группе наблюдения чаще отмечалось нарушение вазореактивности (16 чел., 64 % и 6 чел., 55 % соответственно) при проведении обеих проб. В 2 раза реже в обеих группах наблюдалось снижение прироста плечевой артерии при пробе с нитроглицерином (5 чел., 20 % и 3 чел., 27 % соответственно) и еще реже с реактивной гиперемией (4 чел., 16 % и 2 чел., 18 % соответственно). Необходимо отметить, что у пациенток группы контроля нарушений при проведении ЭЗВД и ЭНВД выявлено не было, все исследуемые показатели находились в пределах физиологической нормы: Ме прироста диаметра плечевой артерии при ЭЗВД составила 18,1 % (25 %; 75 %: 13; 27,6 %), при ЭНВД – 21,6 % (25 %; 75 %: 20; 22 %).

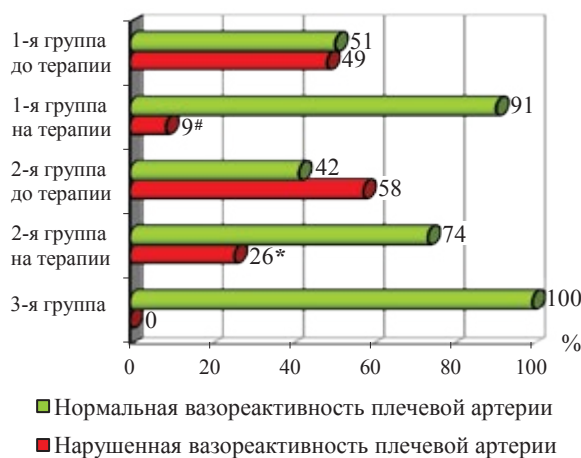


Рис. 1. Состояние функции эндотелия в группах пациенток с АГ по ЭЗВД и ЭНВД до и на фоне лечения; * $p < 0,05$; # $p < 0,01$

На фоне эффективной 12-недельной антигипертензивной терапии в обеих группах отмечалось улучшение средних показателей ЭЗВД и ЭНВД: в 1-й группе из 25 человек у 20 (80 %), во 2-й группе из 11 человек у 6 (55 %) улучшилась вазореактивность плечевой артерии как при ЭЗВД, так и при ЭНВД (рис. 2 и 3). Дисфункция эндотелия

у пациенток с АГ 1-й степени сохранилась у пяти пациенток, из них у трех человек отмечалось нарушение вазодилатации при пробах как с ЭЗВД, так и с ЭНВД и у двух – ЭД по данным одной из двух функциональных проб. Из 2-й группы ЭД сохранилась у четырех пациенток с нарушенной ЭЗВД и ЭНВД и у одной пациентки с нарушенной ЭЗВД.

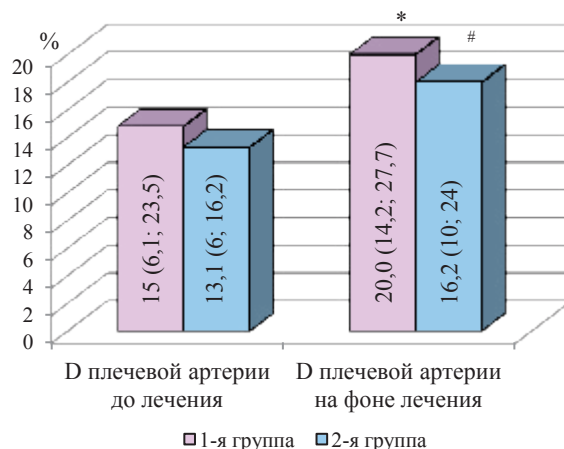


Рис. 2. ЭЗВД до лечения и через 12 недель на фоне лечения в группах пациентов (Ме (25 %; 75 %); * $p < 0,05$ – 1-я группа до лечения по сравнению с 1-й группой на фоне лечения; # $p < 0,05$ – 2-я группа до лечения по сравнению со 2-й группой на фоне лечения)

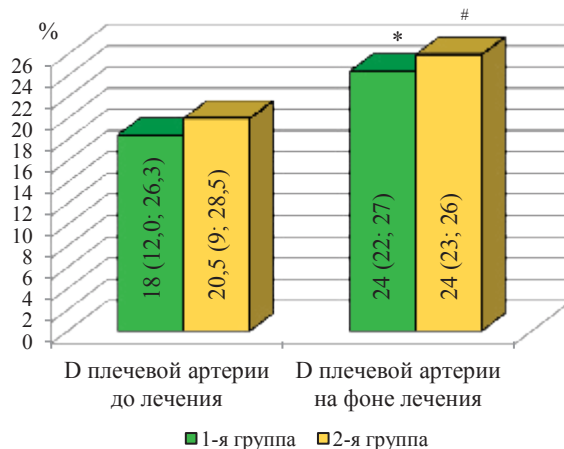


Рис. 3. ЭНВД до лечения и через 12 недель на фоне лечения в группах обследованных (Ме (25 %; 75 %); * $p < 0,05$ – 1-я группа до лечения по сравнению с 1-й группой на фоне лечения; # $p < 0,05$ – 2-я группа до лечения по сравнению со 2-й группой на фоне лечения)

Анализ лабораторных маркеров функционального состояния эндотелия до лечения у пациенток с АГ выявил дисбаланс между продукцией релаксирующих и сосудосуживающих факторов. Так, у всех пациенток с АГ, независимо от степени подъема АД, отмечалось повышение концентрации эндотелина-1 в плазме крови более чем в 3 раза по сравнению с группой контроля и референсными значениями. Уровень NO, одного из

наиболее важных релаксирующих факторов, был одинаково снижен также в обеих группах с АГ по сравнению с группой контроля. Закономерным у этих пациенток явилось увеличение эндогенного ингибитора синтеза NO – АДМА, который в 2 раза превышал показатели группы контроля и нормативные значения. Наряду с этим уровни антигена фактора Виллебранда и sE-селектина, хотя и были достоверно повышены по сравнению с группой контроля, не выходили за референсные показатели (табл. 3).

Повторное исследование лабораторных маркеров ЭД показало, что через 12 недель лечения отмечено достоверное снижение концентрации ЭТ-1 и АДМА и повышение продукции NO в обеих группах пациенток с АГ. Вместе с тем следует подчеркнуть, что, хотя концентрация ЭТ-1 достоверно снизилась, ни в одном случае она не достигла нормативных показателей. Несмотря на то что до начала лечения концентрации антигена фактора Виллебранда и sE-селектина не превышали допустимые референсные значения, на фоне терапии отмечалась их положительная динамика.

Обсуждение

Известно, что в патогенезе АГ нарушение сосудодвигательной функции эндотелия связано с дисбалансом вазоактивных веществ, характеризующимся увеличением продукции вазоконстрикторов, таких как ЭТ-1 [8–10], и снижением вазодилаторов. Исследователями показано, что на этапе становления АГ под действием ангиотензина II отмечается повышение тканевого ЭТ-1 без увеличения его плазменного уровня [11]. По данным же нашего исследования, у пациенток в перименопаузе уже на ранних стадиях развития заболевания уровень ЭТ-1 превышал референсные значения в 3 раза. Такие показатели могут быть следствием не только повышенного АД, но и изменений гормонального статуса, которые вы-

ражаются снижением эстрогенов и прогестерона, развитием гиперандрогении, влекущих за собой нарушения синтеза данного вазоконстрикторного пептида [12–16]. В настоящее время основную роль в регуляции функции эндотелия отводят NO. Исследователями показано, что снижение его концентрации приводит к нарушению функции эндотелия и снижению ЭЗВД у больных с АГ [17, 18]. Эти данные нашли подтверждение и в нашем исследовании, в котором четко прослеживается связь содержания оксида азота и состояния вазорегулирующей функции эндотелия. Синтез оксида азота зависит от ряда факторов, в том числе от продукции эндотелием АДМА, являющегося эндогенным ингибитором оксида азота [19]. Наряду с опосредованным влиянием на функцию эндотелия через угнетение синтеза оксида азота к настоящему времени исследователями доказана прямая зависимость между концентрацией самого АДМА и эндотелиальной функцией [19–21]. В нашем исследовании полученные данные подтверждают роль данного пептида в становлении АГ посредством регуляции тонуса сосудов. Кроме того, в настоящее время многие исследователи рассматривают АДМА и определение вазореактивности плечевой артерии с помощью поток-опосредованной вазодилатации как надежную предикторную информацию о сердечно-сосудистых катастрофах [21–24] у пациентов и с АГ, и с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, что еще раз подчеркивает актуальность изучения данных показателей.

Роль фактора Виллебранда в развитии дисфункции эндотелия при АГ подтверждена многими исследованиями, проведенными за последнее время на разной популяции населения. При этом было отмечено, что повышение его концентрации происходит уже в дебюте АГ, и эти изменения зависят от степени и стадии заболевания [25, 26]. Однако данных о роли фактора Виллебранда в нарушении

Таблица 3

Лабораторные показатели эндотелиальной функции до и через 12 недель лечения в группах обследуемых (Me (25 %; 75 %), $p < 0,05$)

Показатель	1-я группа		2-я группа		3-я группа (n=12)	Референсные величины
	до терапии (n=24)	на фоне терапии (n=20)	до терапии (n=20)	на фоне терапии (n=20)		
ЭТ-1, фМоль/мл	0,77 (0,71; 0,88)*	0,68 (0,61; 0,72)*	0,78 (0,73; 0,88)*	0,69 (0,62; 0,74)*	0,26 (0,25; 0,9)	0,26
NO, мкмоль/л	26,3 (20,4; 29,8)	36,4 (31,9; 43,1)	26,4 (20; 27,5)	32,1 (31,5; 33,1)	37,4 (33,3; 38,9)	35±3
ФВ, Ед/мл	0,96 (0,81; 1,2)*	0,64 (0,58; 0,77)	0,90 (0,82; 1,07)*	0,78 (0,73; 0,88)	0,54 (0,52; 0,58)	0,5–1,5
АДМА, кмоль/л	0,82 (0,71; 0,88)*	0,49 (0,48; 0,51)	0,88 (0,79; 0,89)*	0,49 (0,49; 0,51)	0,47 (0,42; 0,5)	0,45±0,19
sE-селектин, нг/мл	68,4 (63,5; 79,4)*	56,9 (49,8; 60,2)	63,1 (59,8; 70,2)*	57,4 (45,1; 63,7)	33,0 (30,0; 39,0)	23,0–79,2

* $p < 0,05$ по сравнению с 3-й группой.

сосудистого тонуса у женщин с АГ в перименопаузальном периоде в доступной литературе мы не встретили, и полученные нами данные, безусловно, требуют дополнительного анализа.

Обнаруженное отсутствие повышения уровня sE-селектина, на наш взгляд, может быть обусловлено незначительной длительностью АГ в группах наблюдения, что согласуется с данными Z. Hlubocká et al., показавшими, что нарушение продукции этой молекулы межклеточной адгезии на ранних стадиях ГБ не происходит [27].

Полученные нами данные о влиянии препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, на функцию эндотелия как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии согласуются с данными других работ, где доказана способность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и сартанов не только снижать АД, но и улучшать сосудистый тонус [28–30]. При этом многочисленные исследования показывают, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и сартаны по сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов оказывают более значительное влияние на функцию эндотелия [8, 31]. По данным нашего исследования, назначение рамиприла и лозарела и их комбинации с лозозом пациенткам с дебютом АГ в перименопаузе оправдано как с точки зрения антигипертензивного эффекта, так и с позиции улучшения сосудистого ремоделирования.

Выводы

1. Более чем у половины женщин в физиологической перименопаузе, независимо от стадии гипертонической болезни и степени повышения АД, уже в дебюте заболевания отмечается нарушение эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации плечевой артерии, а также повышение эндотелиальных маркеров вазоконстрикции – эндотелина-1, асимметричного диметиларгинина.

2. У пациенток с гипертонической болезнью I–II стадии 1–2 степени и нарушенной вазореактивностью по данным ЭЗВД и ЭНВД отмечаются более низкие показатели концентрации оксида азота и высокие асимметричного диметиларгинина.

3. Монотерапия блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациенток с гипертонической болезнью I–II стадии 1-й степени, способствует нормализации АД и улучшению функции эндотелия по данным ЭЗВД и ЭНВД и лабораторным маркерам дисфункции эндотелия.

4. У пациенток с гипертонической болезнью I–II стадии 2-й степени для нормализации АД требуется комбинированная терапия, которая приводит к улучшению функционального состояния эндотелия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kearney P. M., Whelton M., Reynolds K., Muntner P., Whelton P. K. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005; 365: 217–223.
2. Mosca L., Appel L. J., Benjamin E. J., Berra K., Chandra-Strobo N., Fabunmi R. P. et al. American Heart Association. AHA Scientific Statement. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation*. 2004; 109: 672–693. doi: 10.1161/01.CIR.0000114834.85476.81.
3. Мычка В. Б. // Женское сердце. Москва: Новости; 2012; 190 с.
4. Мычка В. Б. // Zhenskoe serdce. Moscow: Novosti; 2012. [In Russ].
5. Чазова И. Е., Сметник В. П., Балан В. Е., Зайдиева Я. З., Майчук Е. Ю., Мычка В. Б. и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов. *Consillium Medicum*. 2008; 6 (10): 5–16.
6. Chazova I. E., Smetnik V. P., Balan V. E., Zajdieva Ja. Z., Majchuk E. Ju., Mychka V. B. i dr. Vedenie zhenshhin s serdechno-sosudistym riskom v peri- i postmenopauze: konsensus rossijskikh kardiologov i ginekologov. *Consillium Medicum*. 2008; 6 (10): 5–16. [In Russ].
7. Бувальцев В. И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Международный медицинский журнал*. 2002; 10: 202–208.
8. Buval'cev V. I. Disfunkcija jendotelija kak novaja koncepcija profilaktiki i lechenija serdechno-sosudistykh zabolevanij. *Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal*. 2002; 10: 202–208. [In Russ].
9. Qin Y. Q., Chen A. H., Tang X. M. Echo-tracking technology for evaluating the impact of blood pressure on vascular endothelial function. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2012; 32 (3): 396–399.
10. Wildman R. P., Colvin A. B., Powell L. H., Matthews K. A., Everson-Rose S. A., Hollenberg S. et al. Associations of endogenous sex hormones with the vasculature in menopausal women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause*. 2008 May-Jun; 15 (3): 414–421.
11. Deanfield J. E., Halcox J. P., Rabelink T. J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007; 115 (11): 1285–1295.
12. Landmesser U., Drexler H. Endothelial function and hypertension. *Current Opinion in Cardiology*. 2007; 4 (22): 316–320.
13. Xu J., Zou M. H. Molecular insights and therapeutic targets for diabetic endothelial dysfunction. *Circulation*. 2009; 119 (12): 1266–1286.
14. Moreau P., d'Uscio L. V., Shaw S., Takase H., Barton M., Lüscher T. F. Angiotensin II increases tissue endothelin and induces vascular hypertrophy. *Circulation*. 1997; 96: 1593–1597. doi:10.1161/01.CIR.96.5.1593.
15. Best P. J., Berger P. B., Miller V. M., Lerman A. The effect of estrogen replacement therapy on plasma nitric

oxide and endothelin-1 levels in postmenopausal women. *Ann. Intern. Med.* 1998; 128: 285–288.

13. Anwaar I., Rendell M., Gottsater A., Lindgarde F., Hulthen U. L., Mattiasson I. Hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women. Effects on intraplatelet cyclic guanosine monophosphate, plasma endothelin-1 and neopterin. *J. Intern. Med.* 2000; 247: 463–470.

14. Ylikorkala O., Orpana A., Puolakka J., Pyorala T., Viinikka L. Postmenopausal hormonal replacement decreases plasma levels of endothelin-1. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995; 80: 3384–3387.

15. Wynne F. L., Khalil R. A. Testosterone and coronary vascular tone: implications in coronary artery disease. *J. Endocrinol. Invest.* 2003; 26: 181–186.

16. Wilbert-Lampen U., Seliger C., Trapp A., Straube F., Plasse A. Female sex hormones decrease constitutive endothelin-1 release via endothelial sigma-1/cocaine receptors: an action independent of the steroid hormone receptors. *Endothelium.* 2005; 12: 185–191.

17. Perticone F., Ceravolo R., Pujia A., Ventura G., Iacopino S., Scozzafava A. et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation.* 2001; 104: 191–196. doi:10.1161/01.CIR.104.2.181.

18. Quyyumi A. A. Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease. *Am. J. Med.* 1998; 105: 32–39.

19. Perticone F., Sciacqua A., Maio R., Perticone M., Maas R., Boger R. H. et al. Asymmetric dimethylarginine, L-arginine, and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46 (3): 518–523.

20. Boger R. H., Lenzen H., Hanefeld C., Bartling A., Osterziel K. J., Kusus M. et al. Asymmetric dimethylarginine and the risk of coronary heart disease: relationship with traditional risk factors as assessed in the multicenter CARDIAC study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43 (5s2): A515–A515. doi: 10.1016/S0735-1097(04)92181-X.

21. Boger R. H. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) modulates endothelial function – therapeutic implications. *Vasc. Med.* 2003; 8: 149–151.

22. Родионов Р. Н., Блохин И. О., Галагудза М. М., Шляхто Е. В., Лентц С. Р. Асимметричный диметиларгинин и его роль в этиологии и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Артериальная гипертензия. 2008; 14 (8): 306–314.

Rodionov R. N., Blohin I. O., Galagudza M. M., Shljah-to E. V., Lentic S. R. Asimmetrichnyj dimetilarginin i ego rol' v jetiologii i patogeneze serdechno-sosudistyh zabolevanij. Arterial'naja gipertenzija. 2008; 14 (8): 306–314. [In Russ].

23. Inaba Y., Chen J. A., Bergmann S. R. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation

of brachial artery: a meta-analysis. *Int. J. Cardiovasc.* 2010; 26 (6): 631–640. doi: 10.1007/s10554-010-9616-1.

24. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: A systematic review with meta-analysis Rouyanne T. Ras Martinette T. Streppel, Richard Draijer, Peter L. Zock *International Journal of Cardiology.* 2013; 168 (1): 344–351.

25. Крамарева В. Н., Луговской Э. В. Показатели свертывающей системы крови и противотромботические механизмы у больных эссенциальной артериальной гипертензией. Украинский медицинский часопис. 2010; 3: 104–106.

Kramareva V. N., Lugovskoj Je. V. Pokazateli svertyvashchej sistemy krovi i protivotromboticheskie mehanizmy u bol'nyh jessencial'noj arterial'noj gipertenziej. Ukrains'kij Medichnij Chasopis. 2010; 3: 104–106. [In Russ].

26. Резяпова Н. Х. Фактор Виллебранда и его значение в развитии дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией. Аспирантский вестник Поволжья. 2010; № 3–4: 71–74.

Rezjapova N. H. Faktor Villebranda i ego znachenie v razvitii disfunkcii jendotelija u bol'nyh arterial'noj gipertoniej. Aspirantskij vestnik Povolzh'ja. 2010; № 3–4: 71–74. [In Russ].

27. Hlubocká Z., Umnerová V., Heller S., Peleska J., Jindra A., Jáchymová M. et al. Circulating intercellular cell adhesion molecule-1, endothelin-1 and von Willebrand factor-markers of endothelial dysfunction in uncomplicated essential hypertension: the effect of treatment with ACE inhibitors. *Journal of human hypertension.* 2002; 8 (16): 557–562.

28. Yavuz D., Koç M., Toprak A., Akpınar I., Velioğlu A., Deyneli O. et al. Effects of ACE inhibition and AT1-receptor antagonism on endothelial function and insulin sensitivity in essential hypertensive patients. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System.* 2003; 3 (4): 197–203. doi:10.3317/jraas.2003.032.

29. Ghiadoni L., Versari D., Magagna A., Kardasz I., Plantinga Y., Giannarelli C. et al. Ramipril dose-dependently increases nitric oxide availability in the radial artery of essential hypertension patients. *Journal of Hypertension.* 2007; 2 (25): 361–366. doi: 10.1097/HJH.0b013e3280115901.

30. Koh K. K., Han S. H., Chung W. J., Ahn J. Y., Jin D. K., Kim H. S. et al. Comparison of effects of Losartan, Irbesartan, and Candesartan on flow-mediated brachial artery dilation and on inflammatory and thrombolytic markers in patients with systemic hypertension. *American Journal of Cardiology.* 2004; 11 (93): 1432–1435. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.02.050.

31. Ghiadoni L., Magagna A., Versari D., Kardasz I., Huang Y., Taddei S. et al. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. *Hypertension.* 2003; 6 (41): 1281–1286. doi:10.1161/01.HYP.0000070956.57418.22.

Статья поступила 19.07.2015

Для корреспонденции:

Брыткова Яна Валерьевна

Адрес: 127473, г. Москва,
ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, эт. 3

Тел. 8 (499) 166-08-55

E-mail: yabrytkova@yandex.ru

For correspondence:

Brytkova Yana

Address: 20, Delegatskaya st., bld. 1, fl. 3,
Moscow, 127473, Russian Federation

Tel. +7 (499) 166-08-55

E-mail: yabrytkova@yandex.ru