

На правах рукописи

**Калоева Алана Эльбрусовна**

**ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ  
ГИПЕРТЕНЗИИ У ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ**

14.01.04 - внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Владикавказ – 2014

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:** **Басиева Ольга Олеговна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней № 2.

**Официальные оппоненты:**

**Елисеева Людмила Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России), кафедра факультетской терапии, заведующая кафедрой.

**Терентьев Владимир Петрович**, доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России), кафедра внутренних болезней 1, заведующий кафедрой.

**Ведущая организация** - государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится 18 декабря 2014г. в 14 часов на заседании диссертационного совета Д 208.095.01 на базе государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (362019, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. (362019, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40) [www.sogma.rso@gmail.com](mailto:www.sogma.rso@gmail.com)

Автореферат разослан «12» ноября 2014 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

И.Г.Джиоев

**Актуальность темы.** По прогнозам World Health Statistics 2012 в ближайшие 40 лет число женского населения, преимущественно среднего и старшего возраста увеличится в разы, что повышает риск развития сердечно-сосудистой патологии и ее осложнений, а также риск смерти в данной популяции.

Более 40% женщин России страдают от артериальной гипертензии (АГ) и ее осложнений, при этом летальность от этой патологии остается самой высокой. Одной из причин является ее длительное, бессимптомное течение. За последние годы в России отмечается повышение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди лиц обоих полов. Известно, что в репродуктивном периоде сердечно-сосудистая патология, в том числе артериальная гипертензия, у мужчин возникает чаще, чем у женщин, а с наступлением менопаузы ситуация принципиально меняется. По результатам Фрамингемского исследования, риск ССЗ и их осложнений у женщин приходится на период от 40 до 55 лет, что является возрастом характерным для начала перименопаузы. В дальнейшем ССЗ присутствуют у большей части женского населения старшей возрастной группы. Это факт доказывает, что в отношении развития АГ женские половые гормоны оказывают защитное действие. В кровеносных сосудах содержатся эстрогенные рецепторы, которые играют существенную роль в поддержании нормального сосудистого тонуса и артериального давления (АД).

Перименопаузой называют период, когда начинает угасать функция яичников и появляются первые климактерические симптомы (симптомы эстроген-дефицитного состояния, нарушения менструального цикла). В женском организме наступает гормональный дисбаланс, который увеличивает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, что достоверно связано со вступлением женщин в этот период менопаузы.

В связи с тем что количество женщин, «преступивших порог» менопаузы, растет с каждым годом, данная ситуация заслуживает особого внимания. Значительный интерес, вызванный у исследователей к данной проблеме, связан с недооценкой частоты и тяжести последствий сердечно-сосудистой патологии у женщин. Как известно, неоднозначность патогенеза артериальной гипертензии широко обсуждается в научном мире.

Важен тот факт, что артериальная гипертензия остается одним из основных заболеваний сердечно-сосудистой системы, длительное течение которого, в совокупности с ростом фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), приводит к ремоделированию сердечно-сосудистой системы, что повышает риск коронарной смерти.

**Цель работы:** комплексное исследование сосудистого эндотелия, функционального состояния некоторых показателей системного гемостаза; определение их взаимосвязей для оптимизации мероприятий по ранней диагностике у женщин с артериальной гипертензией в перименопаузе.

### **Задачи исследования:**

- 1) Изучить функциональное состояние эндотелия по данным ультразвукового и доплерографического исследования плечевой артерии: толщину комплекса интима\медиа (КИМ), исходный диаметр плечевой артерии (d ПА), просвет плечевой артерии в систолу (ПСс) и диастолу (ПСд), поток зависимую вазодилатацию в систолу (%ПСс) и диастолу (%ПСд), начальную скорость кровотока, нитроглицерин - индуцированную вазодилатацию в систолу и диастолу, относительный систолический прирост сосудов (ОСП).
- 2) Исследовать уровень оксида азота и количество циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) у женщин в период перименопаузы с артериальной гипертензией.
- 3) Изучить динамику некоторых показателей гемостаза (фибриногена, фактора Виллебранда).
- 4) Исследовать особенности суточного ритма артериального давления у женщин в период перименопаузы с артериальной гипертензией с учетом наличия утолщения КИМ.
- 5) Провести психометрическое тестирование при тревожно-депрессивных расстройствах по шкале Hamilton с 4-х балльной оценкой. Определить уровни личностной и ситуационной тревожности при помощи теста Спилбергера-Ханина (в баллах).

### **Научная новизна исследования**

Впервые осуществлено целенаправленное комплексное клиническое, инструментальное исследование сосудистого эндотелия, суточного ритма артериального давления, определение уровня оксида азота и количества циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК), показателей гемостаза (фибриногена, фактора Виллебранда) у женщин в перименопаузе.

Полученные результаты проведенных исследований показали увеличение КИМ, увеличение исходного диаметра ПА (dПА); при проведении манжеточной пробы было выявлено снижение потокзависимой вазодилатации в систолу и диастолу, реакция плечевой артерии на пробы с нитроглицерином была снижена в систолу и в диастолу. Данные изменения являются признаком имеющейся эндотелиальной дисфункции у пациенток с АГ в перименопаузе.

Впервые при определении уровня оксида азота (NO<sub>x</sub>) и его метаболитов в сыворотке крови пациенток основной и контрольной групп было выявлено прогрессирующее снижение его концентрации, находящееся в зависимости от возрастания степени АГ. Количество же ЦЭК, напротив, увеличивалось с ростом степени АГ. Полученные результаты свидетельствуют об эндотелиальной дисфункции, а исследуемые показатели являются ее маркерами.

Впервые при определении уровня фибриногена и фактора Виллебранда в плазме крови всех исследуемых пациенток была выявлена взаимосвязь

увеличения их концентрации с ростом степени АГ, а также толщиной КИМ. Увеличение уровня показателей фибриногена и фактора Виллебранда свидетельствует об их участии в дисфункции эндотелия у пациенток с АГ в перименопаузе. Данные показатели выступают в роли самостоятельных факторов риска сердечно-сосудистой заболеваемости.

Впервые при исследовании ритма артериального давления за сутки было выявлено, что увеличение как систолического, так и диастолического АД, рост СУПСАД и СУПДАД, ВУПСАД и ВУПДАД., увеличение степени ночного снижения АД находились во взаимосвязи с изменением толщины КИМ, а также со степенью АГ у женщин в перименопаузе. Пациенты с высоким показателем СНССАД и СНСДАД отнесены к категории «овердипперы», следовательно, они находятся в группе риска по факту миокардиальных и церебральных "катастроф" и повреждения органов-мишеней.

Впервые при изучении психосоматического статуса пациенток с АГ в перименопаузе было выявлено, что рост как личностной, так и ситуационной тревожности, а также рост показателей тревожно-депрессивных расстройств находится в прямой зависимости от степени АГ.

Изменение всех исследуемых показателей у пациенток с АГ в перименопаузе происходит в зависимости от степени АГ. Проведенные исследования позволяют выявить высокую частоту патологии, разработать пути профилактики поражений сердечно-сосудистой системы у женщин в перименопаузе.

## **Практическая значимость исследования**

Результаты, полученные в ходе исследований, определили критерии ранней диагностики дисфункции сосудистого эндотелия у пациенток с АГ в перименопаузе. Комплексное исследование сосудистого эндотелия посредством ультразвукового и доплерографического исследования плечевой артерии (толщина комплекса интима\медиа (КИМ), (d ПА), (ПСs) (ПСd), (%ПСs) (%ПСd), начальная скорость кровотока, нитроглицерин - индуцированную вазодилатацию в систолу и диастолу, (ОСП); определение уровня оксида азота и количество циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК), показателей гемостаза фибриногена, фактора Виллебранда; исследование суточного ритма артериального давления; психометрическое тестирование при тревожно-депрессивных расстройствах по шкале Hamilton с 4-х балльной оценкой, определение уровней личностной и ситуационной тревожности при помощи теста Спилбергера-Ханина (в баллах) являются обоснованными для ранней диагностики АГ у женщин в перименопаузе.

## **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. У пациенток в перименопаузе с АГ при ультразвуковом исследовании ПА было выявлено: нарастание толщины КИМ, увеличение диаметра ПА;

снижение показателей потокзависимой вазодилатации как в систолу, так и в диастолу; снижение показателей при проведении проб с нитроглицерином; снижение ОСП, что является признаком эндотелиальной дисфункции.

2. Прогрессирующее снижение уровня NO и его метаболитов, а также высокий уровень ЦЭК являются маркерами эндотелиальной дисфункции и находятся в прямой зависимости от степени АГ. Рост уровня таких показателей системного гемостаза как фактор Виллебранда и фибриногена является самостоятельным фактором риска развития ССЗ и их осложнений у пациенток в перименопаузе с АГ.
3. У пациенток с АГ в перименопаузе наиболее значительные нарушения суточного ритма АД наблюдались в группе с 3-й степенью АГ
4. Результаты психометрического тестирования при тревожно-депрессивных расстройствах по шкале Hamilton и определения уровней личностной и ситуационной тревожности при помощи теста Спилбергера-Ханина показали нарастание показателей со степенью АГ.
5. Положительные и отрицательные корреляционные связи между показателями системного гемостаза, показателями эндотелиальной функции, показателями психометрического тестирования и степенью АГ свидетельствуют о зависимости исследуемых показателей друг от друга и от степени АГ у пациенток в перименопаузе.

## **Внедрение результатов работы в практику**

Полученные результаты внедрены в практику работы кардиологического и терапевтического отделений КБ СОГМА города Владикавказа РСО-Алания, внедрены в работу кафедры внутренних болезней № 2, для проведения практических занятий.

## **Апробация работы**

Основные положения диссертационной работы были доложены на научно-практической конференции, посвященной 110-летию клинической больницы СОГМА (Владикавказ, 2012 год); XIII научной конференции молодых ученых и специалистов СОГМА с международным участием «Молодые ученые – медицине», посвященной 75-летию ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России (Владикавказ, 2014).

Апробация диссертации проведена в ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России на совместном заседании сотрудников кафедры внутренних болезней №1, №2, №3, №4, №5, центральной научно-исследовательской лаборатории, ревматологического отделения Клинической больницы Северо-Осетинской государственной медицинской академии.

По результатам диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 4 - в рецензируемых ВАК журналах РФ.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 128 страницах машинописного текста и включает главы: введение, обзор литературы, метод исследования и характеристики обследуемых пациенток с АГ в перименопаузе, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, в состав которого входят 297 источников, из них 180 отечественных и 117 - зарубежных. Диссертация включает 15 таблиц и 16 рисунков.

## **Содержание работы**

**Материалы и методы исследования.** Для достижения поставленной цели обследовано 130 женщин в возрасте от 45 до 53 лет в перименопаузе. а в последующем исследуемая группа женщин была разделена на 2 группы: основную и контрольную.

В 1-ю группу вошли женщины страдающие АГ с 1-3 степени тяжести течения. 1-я степень (с систолическим артериальным давлением (САД) 140-159 мм рт.ст., диастолическим артериальным давлением (ДАД) 90-99 мм рт.ст), 2-я степень (САД 160-179 мм рт.ст., ДАД 100-109 мм рт.ст.). АГ 3-я степени (САД 180 мм рт.ст. и выше, ДАД 110 мм рт.ст. и выше).

При этом количество больных с 1 степенью АГ составило 53 человека (53%), средний возраст  $47,1 \pm 1,2$  года; со 2 степенью АГ - 34 человека (34%), средний возраст  $49,3 \pm 1,8$  года и с 3 степенью - 13 человек (13%), средний возраст  $51,2 \pm 0,4$  года. Пациентки, прошедшие отбор, направлялись на обследование из поликлиник по месту жительства, в терапевтическое отделение Клинической больницы СОГМА г. Владикавказа. Достоверным признаком приближающейся менопаузы являлась концентрация ФСГ более 30,0 мМЕ/мл.

В последующие исследования не были включены пациентки с симптоматической артериальной гипертензией (феохромоцитома, сахарный диабет I-II типов, синдром и болезнь Иценко-Кушинга и т.д., заболевания почек), нарушениями ритма и проводимости, онкологическими заболеваниями, заболеваниями крови, женщины находящиеся на заместительной гормональной терапии (ЗГТ), а также пациентки, перенесшие гистерэктомию, не вошли в основную группу, так как этот факт мог бы помешать оценке результатов исследований.

Во 2-ю группу (контрольную), были отобраны 30 женщин в перименопаузе, не страдающих АГ, различными видами симптоматической АГ, не принимающих гормональные препараты. Группа здоровых женщин была сопоставима с основной группой по гормональному статусу и по возрасту.

При исследовании длительности течения АГ у пациенток в перименопаузе было установлено, что длительность АГ от 0 до 3-х лет

наблюдалась у 40% женщин, длительность течения АГ от 3-х до 5 лет наблюдалась у 51% женщин, свыше 5 лет наблюдалась у 9% пациенток.

Всем пациенткам проводились следующие методы исследования:

- определение антропометрических показателей;
- суточное мониторирование артериального давления (СМАД);
- ультразвуковое и доплерографическое исследование плечевой артерии;
- определение уровня оксида азота и количество циркулирующих эндотелиальных клеток;
- определение фибриногена;
- определение Фактора Виллебранда;
- психометрическое тестирование при тревожно-депрессивных расстройствах по шкале Hamilton с 4-х балльной оценкой. Определение уровней личностной и ситуационной тревожности при помощи теста Спилбергера-Ханина (в баллах).

Мониторинг артериального давления за сутки проводился всем пациенткам на аппарате «Союз - «ДМС». МДП-НС-01. В основу положен осциллометрический принцип регистрации АД. Ультразвуковое и доплерографическое исследования плечевой артерии по методу Celermajer D. (1992) на аппарате Toshiba AplioXG, линейный датчик 7,5 МГц. После проведения оценки доплерограммы определяются следующие количественные показатели: (КИМ), (d ПА), (PCs), (PCd), (%PCs), (%PCd), начальная скорость кровотока, нитроглицерин - индуцированную вазодилатацию в систолу и диастолу, ОСП. В свою очередь относительный систолический прирост рассчитывался по формуле  $ОСП = \frac{PCs - PCd}{PCd}$ . Показатели (%PCs), (%PCd), были получены после приема 0,5 мг нитроглицерина сублингвально. Допустимая дилатация диаметра ПА 10%.

Определение концентрации оксида азота и его стабильных метаболитов в сыворотке крови проводился спектрофотометрическим методом определения нитрит-иона в присутствии реактива Грисса, с которым взаимодействовали нитриты. Подсчет ЦЭК производился по методу J. Hladovec 1978 г. в полном объеме камеры Горяева (10 мкл).

Уровень фибриногена определялся оптическим методом по Клауссу.

Уровень ФВ определялся методом иммуно-ферментного анализа (ИФА).

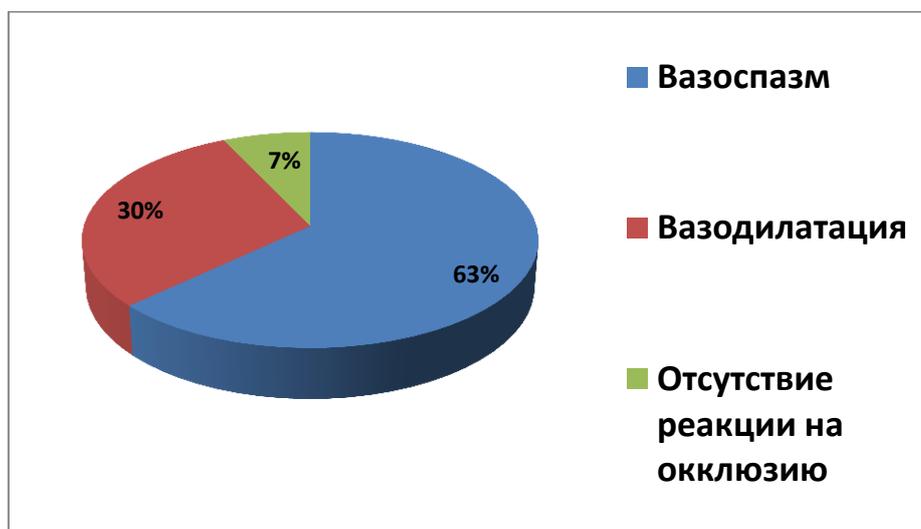
Тестирование Спилбергера-Ханина проводится с целью определения уровня тревожности человека на текущий период времени. Также использовалась Шкала депрессии Гамильтона (англ. Hamilton Rating Scale for Depression, сокр. HRDS), одна из самых известных и признанных в научном мире методик, необходимых для постановки диагноза - депрессия, а также для наблюдения за дальнейшим течением депрессивного состояния у пациентов.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программ «Microsoft Excel 2007». Определяли основные статистические характеристики: среднее (M), ошибка средней арифметической (m). Достоверность различий средних величин оценивали с помощью параметрического критерия Стьюдента (t). Данные представлены в виде средних величин  $\pm$  ошибки средней (M $\pm$ m) и

считались достоверными при значении  $p < 0,05$ . Расчет корреляционной связи между исследуемыми показателями представлен в виде ( $r$ ). Величина коэффициента корреляции определялась из расчета  $r = 0,8 - 1,0$  сильная корреляционная связь;  $0,6 < r < 0,8$  - средняя корреляционная связь и  $r < 0,4$  - слабая корреляционная связь.

### Результаты собственных исследований

При проведении ультразвукового исследования плечевой артерии было выявлено, что максимальные значения сосудистой дилатации у 63% пациенток наблюдались через 15 секунд после снятия манжеты, при этом полученные значения превышают 10%.



**Рисунок 1 Реакция плечевой артерии в ответ на окклюзию у пациенток с артериальной гипертензией в перименопаузе**

У 30% через 45 секунд после снятия манжеты наблюдалась максимальная дилатация сосуда, а значения, полученные в результате, были менее 10%. Также отмечалась группа пациенток (7%), у которых дилатация сосуда не наступала (рисунок 1.)

При изучении функционального состояния плечевой артерии методом доплерографии было выявлено, что у больных с АГ определяется достоверное увеличение показателя КИМ, его утолщение, более выраженное у больных с 3-й степенью АГ относительно контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Исходный диаметр ПА ( $d$  ПА) достоверно увеличивался у больных с 3-й степенью АГ относительно контрольной группы ( $p < 0,001$ ). Как следствие отмечалось снижение начальной скорости кровотока в большей степени у больных с 3-й степенью АГ против контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Просвет ПА увеличивался и в систолу (ПСс), и в диастолу (ПСд), более выраженное увеличение наблюдалось у больных с 3-й степенью АГ против контрольной группы ( $p < 0,001$ ). При проведении манжеточной пробы отмечалось достоверное снижение потокзависимой вазодилатации в систолу и диастолу у больных со 2-

й и 3-й степенями АГ. При 2-й степени АГ в систолу показатель достоверно ниже показателя контрольной группы ( $p < 0,001$ ) и в диастолу соответственно ( $p < 0,001$ ). При 3 степени АГ в систолу потокзависимая вазодилатация достоверно ниже как контрольной группы ( $p < 0,001$ ), так и группы со 2-й степенью АГ ( $p < 0,01$ ). И в диастолу соответственно также отмечено достоверное снижение показателя больше у больных с 3-й степенью АГ относительно контрольной группы ( $p < 0,001$ ) и больных со 2-й степенью АГ ( $p < 0,02$ ).

**Таблица №1. Показатели функционального состояния плечевой артерии у больных с артериальной гипертензией в перименопаузе**

Показатель	I группа			II группа (n=30)
	1 степень АГ (n=53)	2 степень АГ (n=34)	3 степень АГ (n=13)	
КИМ мм	0,43±0,02*	0,54±0,03*	0,61±0,01 <sup>#</sup>	0,38±0,1
d ПА	3,66±0,05*	3,67±0,03*	4,0±0,02**	3,67±0,05
ПСs мм	3,3±0,01*	3,38±0,03*	3,9±0,02**	3,3±0,05
ПСd мм	3,2±0,01*	3,3±0,03 <sup>###</sup>	3,8±0,02**	3,2±0,03
Начальная скорость кровотока	0,69±0,01*	0,65±0,03*	0,59±0,03 <sup>##</sup>	0,68±0,01
%ПСs	12,4±1,8*	9,25±0,4**	6,34±0,7**	12,41±0,5
%ПСd	13,0±1,97*	8,91±0,5**	5,43±1,4**	13,2±0,5
Проба с нитроглицерином в систолу	17,21±0,6*	16,5±0,38*	13,1±1,4 <sup>##</sup>	17,4±0,7
Проба с нитроглицерином в диастолу	17,81±0,7*	16,92±0,37 <sup>#</sup>	14,0±1,4 <sup>##</sup>	18,0±0,39
ОСП	0,031±0,0005	0,024±0,0003**	0,026±0,0004**	0,031±0,0005

Примечание: \* $p > 0,05$ ; <sup>#</sup> $p < 0,05$ ; <sup>##</sup> $p < 0,01$  <sup>###</sup> $p < 0,02$  \*\* $p < 0,001$  - степень достоверности различий между основной и контрольной группами.

Реакция плечевой артерии на пробы с нитроглицерином, была снижена как в систолу, так и в диастолу у больных с 3 степенью АГ относительно контрольной группы. При этом чем выше степень АГ, тем более значимые показатели были получены, свидетельствующие об эндотелиальной дисфункции.

Что касается женщин контрольной группы, их показатели функционального состояния плечевой артерии находились в пределах нормы,

несмотря на идентичный с основной группой гормональный статус. Изменения показателей функционального состояния эндотелия находятся в прямой зависимости от степени АГ.

При определении уровня оксида азота ( $\text{NO}_x$ ) и его метаболитов в основной и контрольной группах нами было выявлено прогрессирующее снижение его концентрации в зависимости от роста степени АГ. Достоверность различий между основной и контрольной группами у больных с 1 степенью АГ уровень  $\text{NO}_x$  составляет ( $p=0.1$ ); при 2 степени АГ уровень  $\text{NO}_x$  достоверно меньше показателей контрольной группы ( $p<0.001$ ); при 3 степени АГ уровень  $\text{NO}_x$  так же достоверно ниже показателей контрольной группы ( $p<0.001$ ) и с той же достоверностью ниже показателей больных со 2-й степенью АГ ( $p<0.001$ ). Известно, что прогрессирующее снижение продукции оксида азота и его метаболитов приводит к эндотелийзависимой вазоконстрикции и как следствие к повышению АД, что способствует увеличению риска ССЗ и высокой смертности.

При определении количества ЦЭК в плазме крови в I группе уровень ЦЭК составил  $4,23\pm 1,7(10^4/\text{л})$ , ( $p>0.05$ );  $10,6\pm 0,7(10^4/\text{л})$ , ( $p<0.001$ );  $13,6\pm 0,87(10^4/\text{л})$ , ( $p<0.001$ ). Как видно из полученных данных, количество ЦЭК достоверно больше у больных со 2-й и 3-й степенями АГ относительно показателей контрольной группы в соответствии с нарастанием степени АГ.

Показатели II группы находились в пределах нормы -  $3,8\pm 1,4(10^4/\text{л})$  соответственно. Исходя из полученных данных, можно судить о тенденции к увеличению ЦЭК параллельно с увеличением степени АГ, преимущественно у больных с 3 степенью АГ. Данную тенденцию можно рассматривать как признак эндотелиальной дисфункции у исследуемых нами больных основной группы.

При оценке полученных результатов концентрации фактора Виллебранда было выявлено, что уровень его у пациенток с 1-й степенью АГ достоверно выше показателей пациенток контрольной группы ( $p<0,001$ ). У пациенток со 2-й степенью АГ уровень фактора Виллебранда достоверно выше показателей контрольной группы ( $p<0,001$ ). У пациенток с 3-й степенью АГ уровень фактора Виллебранда также достоверно выше показателей контрольной группы ( $p<0,001$ ). При определении достоверности различий между подгруппами было выявлено, что показатели фактора Виллебранда пациенток со 2-й степенью АГ достоверно выше показателей больных с 1-й степенью АГ ( $p<0,01$ ), а уровень этих факторов у пациенток с 3-й степенью АГ достоверно выше показателей больных со 2-й степенью АГ ( $p<0,01$ ). Известно, что фактор Виллебранда является не только маркером эндотелиальной дисфункции, но и самостоятельным фактором риска осложнений ССЗ.

Результаты, полученные после определения уровня фибриногена в плазме крови всех исследуемых пациенток, показали увеличение его концентрации вместе с ростом степени АГ.

Достоверность различий уровня фибриногена между основной и контрольной группами у больных с 1 степенью АГ составляет ( $p>0.1$ ); со 2-й

степенью АГ уровень фибриногена ( $p>0.1$ ); с 3-й степенью АГ уровень фибриногена достоверно выше показателей контрольной группы ( $p<0.001$ ). При сравнении результатов подгрупп основной группы показатель  $p>0,05$ . Как известно, повышение концентрации фибриногена часто является как следствием, так и причиной заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС). То есть повышенный уровень фибриногена можно отнести к одному из факторов риска осложнений ССЗ, возможно и превосходство его над остальными факторами.

Исследование особенностей ритма артериального давления в течение суток в период перименопаузы с артериальной гипертензией показало (таблица №2).

**Таблица №2 Исследование ритма артериального давления за сутки у женщин в перименопаузе с артериальной гипертензией**

Показатель	I группа			II группа (n=30)
	1 степень АГ (n=53)	2 степень АГ (n=34)	3 степень АГ (n=13)	
Систолическое АД мм.рт.ст. (день)	135,4±2,2*	162,5±4,5**	182,5±3,5**	128,1±2,4
Диастолическое АД мм.рт.ст. (день)	80,1±1,5 <sup>##</sup>	94,1±3,8 <sup>#</sup>	100,0±3,6**	76,5±3,0
Систолическое АД мм.рт.ст. (ночь)	115,5±3,8 <sup>##</sup>	127,2±4,7 <sup>#</sup>	136,4±4,2**	110,5±3,2
Диастолическое АД мм.рт.ст. (ночь)	69,2±5,1 <sup>##</sup>	84,3±4,2 <sup>###</sup>	88,1±1,7 <sup>#</sup>	67,1±5,7
Скорость утреннего подъема систолического АД мм.рт.ст/ч	11,9±1,6 <sup>##</sup>	16,0±0,6**	23,1±0,3**	10,6±0,8
Скорость утреннего подъема диастолического АД мм.рт.ст/ч	10,2±3,6 <sup>##</sup>	10,8±0,4 <sup>##</sup>	12,0±1,9***	6,4±2,7
Величина утреннего подъема систолического АД мм.рт.ст	43,0±1,97**	62,1±0,5**	72,0±1,6**	33,2±0,5
Величина утреннего подъема диастолического АД мм.рт.ст	37,21±0,6**	54,5±0,38**	56,2±1,4**	20,4±0,7
Степень ночного	14,6±4,2 <sup>##</sup>	21,7±4,4***	25,2±2,0**	13,7±0,3

снижения САД, %				
Степень ночного снижения ДАД %	13,6±2,4 <sup>##</sup>	10,4±0,1 <sup>***</sup>	11,9±0,5 <sup>##</sup>	12,0±0,9

Примечание: \* p<0,05, <sup>#</sup>p<0,01, \*\* p<0,001, <sup>##</sup>p>0,05, <sup>###</sup>p<0,02, <sup>\*\*\*</sup>p=0,1 - степень достоверности различий между основной и контрольной группами

Представленные результаты показывают, что с ростом степени АГ у женщин в перименопаузе увеличивается как систолическое, так и диастолическое АД. Достоверно возрастает и скорость утреннего подъема АД (СУП САД) - (11,9±1,6 - 23,1±0,3), p<0,001 и (СУП ДАД) - (10,2±3,6 - 12,0±1,9), p=0,1 от 1 степени к 3-й степени АГ при сравнении с контрольной группой. Величина утреннего подъема систолического и диастолического АД с одинаковой достоверностью растет у больных с 1-й - 3-й степенью АГ относительно группы контроля (p<0,001). В то время как при оценке степени ночного снижения АД было определено, что оптимальная степень ночного снижения САД (СНС САД) отмечалась у пациенток контрольной группы, то есть не страдающих АГ, и у пациенток с 1-й степенью АГ. У пациенток же со 2-й (p=0,1) и 3-й (p<0,001) степенями АГ достоверно повышалась степень ночного снижения АД «овердипперы».

Для оценки уровня тревожно - депрессивных расстройств по шкале Hamilton в баллах у пациенток с АГ в перименопаузе представлена таблица №3.

**Таблица №3 Показатели тревожно-депрессивных расстройств по шкале Hamilton у пациенток с артериальной гипертензией в перименопаузе**

Показатель (в баллах)	I группа			II группа
	1 ст АГ. (n=53)	2 ст АГ. (n=34)	3 ст АГ (n=13)	(n=30)
Депрессивные расстройства	5,4±2,7*	11,3±3,1 <sup>#</sup>	23,2±4,9**	1,4±0,8
Тревожные расстройства	12,6±4,7*	19,7±3,2 <sup>#</sup>	23,1±1,8**	7,2±3,5

Примечание: \*p>0,05, \*\*p<0,001; <sup>#</sup>p<0,01 - степень достоверности различий между основной и контрольной группами

В результате проведенного тестирования пациенток основной и контрольной групп было выявлено, что в большей степени депрессивные и тревожные расстройства встречались у пациенток со 2-й (p<0,01) и 3-й (p<0,001) степенями АГ относительно пациенток, входящих в контрольную группу. Проведенный корреляционный анализ между уровнем депрессивных расстройств по шкале Hamilton и степенью АГ показал, что у пациенток с 1-й степенью АГ r=0,2, (p<0,001) у пациенток со 2-й степенью АГ r=0,37, (p<0,001), у пациенток с 3-й степенью АГ r=0,57, (p<0,001). Корреляционный анализ между уровнем тревожных расстройств по шкале Hamilton и степенью АГ показал, что у пациенток с 1-й степенью АГ r=0,4, (p<0,001), у пациенток со 2-й

степенью АГ  $r=0,47$ , ( $p<0,001$ ), у пациенток с 3-й степенью АГ  $r=0,53$ , ( $p<0,001$ ).

Показатели уровней личностной и ситуационной тревожности при помощи теста Спилбергера-Ханина (в баллах).

**Таблица 4 Показатели ситуативной и личностной тревожности по Спилбергеру-Ханину (в баллах)**

Показатель	I группа			II группа (n=30)
	1 степень АГ. (n=53)	2 степень АГ. (n=34)	3 степень АГ (n=13)0	
Ситуативная тревожность	36,2±3,4**	39,2±5,1**	49,4±4,6 <sup>#</sup>	25,7±3,6
Личностная тревожность	36,4±3,7**	37,4±4,7*	50,2±5,1 <sup>#</sup>	27,3±2,8

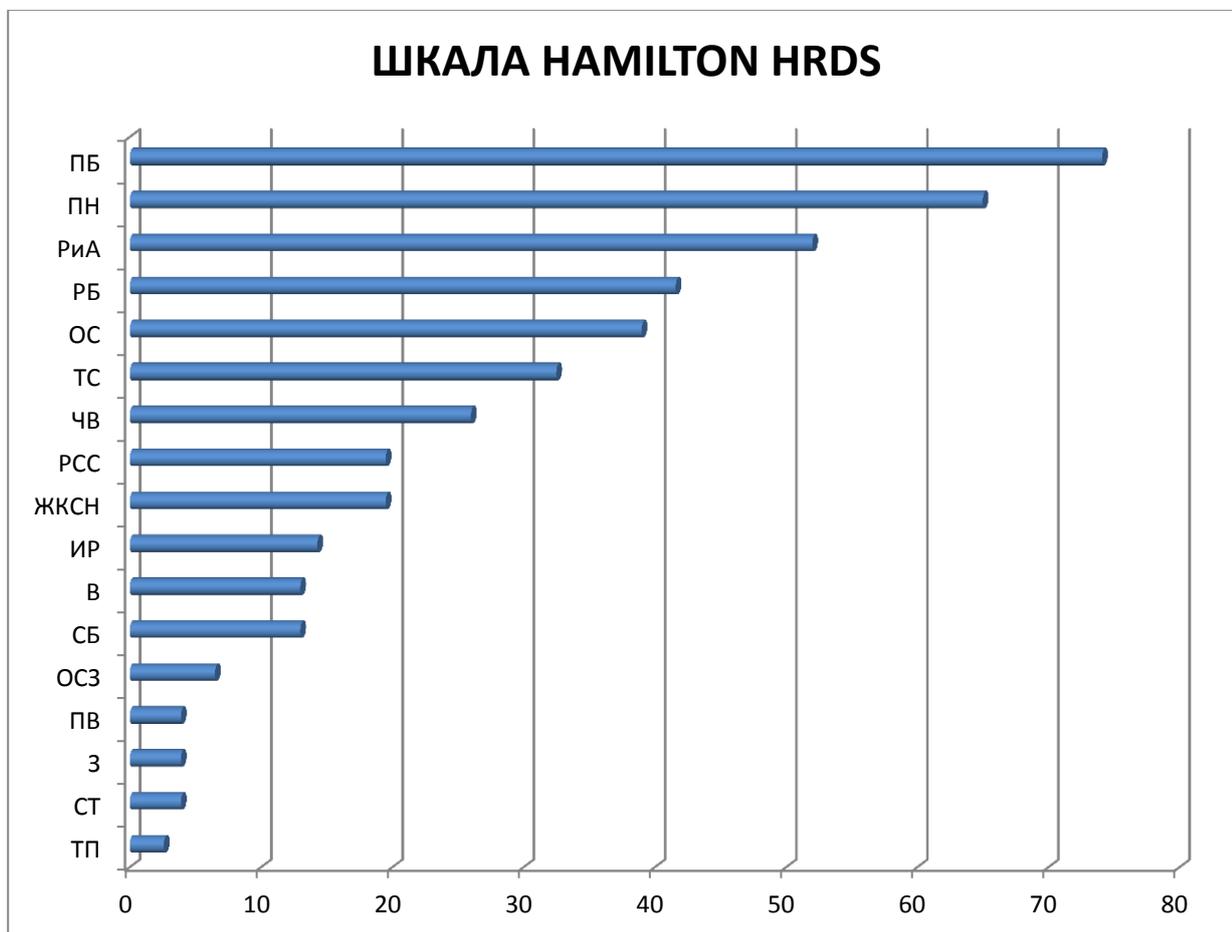
Примечание:\*\* $p<0,05$ , \* $p=0,1$ ; <sup>#</sup> $p<0,001$  - степень достоверности различий между основной и контрольной группами.

Как видно из таблицы №4, показатели ситуативной тревожности отражают ее высокий порог, в особенности у пациенток со 2-й и 3-й степенью АГ ( $p<0,05$ ;  $p<0,001$ ), в сравнении с контрольной группой, что настораживает в отношении уже имеющих и грядущих эмоциональных срывов, возможно являющихся проявлением тяжелой психосоматической патологии.

Шкала депрессии Hamilton включает пункты: пониженное настроение (ПН), который отражает переживания печали, безнадежности, собственной беспомощности - 5 вопросов; чувство вины (ЧВ) - размышления о прошлых ошибках, о бредовой идее виновности и т.д. включает 5 вопросов; суицидальные тенденции (СТ) - желание смерти, мысли о потере смысла жизни включает 5 вопросов; ранняя бессонница (РБ), проявляющаяся затруднением засыпания - 3 вопроса; средняя бессонница (СБ) отражающая частые пробуждения в течение ночи, включает 3 вопроса; и поздняя бессонница (ПБ) проявлением которой является раннее пробуждение, - 3 вопроса; изменения работоспособности и активности (РиА) отражает трудовую активность и продуктивность совершаемой работы, потеря интересов - 5 вопросов; возбуждение (В) 5 вопросов и заторможенность (З) - 5 вопросов; психическая тревога (ТП) - отражает беспокойства без повода - 5 вопросов и соматическая тревога (ТС) - сухость во рту, метеоризм, диарея, боли в желудке, диспепсия, сердцебиение, головные боли; задержки дыхания, одышка; частое мочеиспускание, повышенная потливость - 5 вопросов; расстройства желудочно-кишечной системы (ЖКСН) проявляются болями, потерей аппетита - 3 вопроса; общие соматические симптомы (ОС) - отражает общую усталость, мышечные боли - 3 вопроса; сексуальные расстройства (РСС) отражает изменения сексуального влечения 3 вопроса; ипохондрия (ИР) - частые мольбы

о помощи, повышенный интерес к своей персоне -5 вопросов; снижение веса (ПВ) - 5 вопросов, отношение к своему заболеванию (ОСЗ) - осознание или отсутствие осознания своего заболевания, - 3 вопроса.

Исходя из пунктов опросника, нами была определена частота встречаемости тех или иных симптомов, отражающих степень депрессивных расстройств у пациенток обеих исследуемых групп (**рисунок 2**).



**Рисунок 2 Частота встречаемости основных симптомов шкалы депрессии Hamilton у пациенток с артериальной гипертензией в перименопаузе**

В результате было выявлено, что наиболее часто среди женщин в перименопаузе, встречались следующие симптомы: ПБ встречалась у 74,1% пациенток, ПН встречалась у 65% обследуемых женщин, РИА - наблюдалась у 52% обследуемых, РБ - встречалась у 41,6% пациенток, ОС - у 39% обследуемых, ТС - встречалась у 32,5% пациенток, ЧВ- у 26% обследуемых. Остальные симптомы также встречались у обследуемых пациенток, но частота их встречаемости составляла < 20%. Полученные данные показывают, что у женщин в перименопаузе преобладают поздняя бессонница, то есть раннее пробуждение, понижение настроения, снижение работоспособности, также достаточно часто встречались и общесоматические симптомы. Совокупность этих симптомов и является проявлением депрессии у обследуемых пациенток, повышающей риск соматических осложнений.

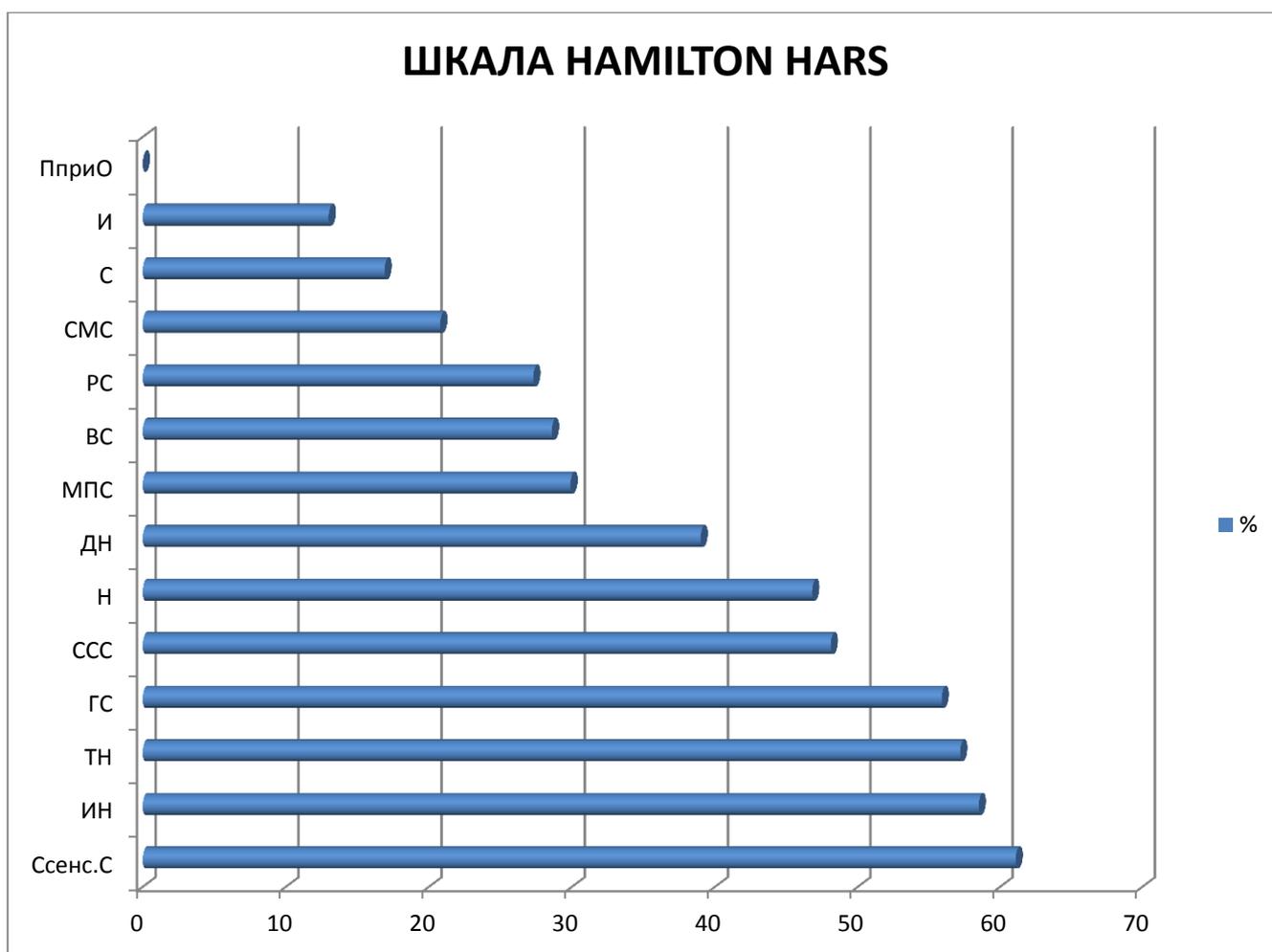
### Шкала тревоги Hamilton

Тестирование по шкале тревоги Hamilton проводилось 100 пациенткам основной группы и 30 здоровым женщинам контрольной группы. Данная шкала включает перечень вопросов, не имеющих вариантов, в отличие от шкалы депрессии.

В бланк опросника входят следующие вопросы: тревожное настроение (ТН) - отражающее раздражительность, тревожные опасения; напряжение (Н) - отражает такие симптомы, как плаксивость, скованность, вздрагивания; страхи (С) - толпы, различного вида транспорта, незнакомых людей, страх остаться в одиночестве; инсомния (И) - отражает чувство слабости во время пробуждения, бессонница, чувство разбитости после сна; нарушения интеллекта (ИН) - рассеянность, снижение памяти, невозможность сконцентрироваться; депрессивное настроение (ДН) - проявляется в виде частых перемен настроения, плохого сна, неудовлетворенности работой, привычными занятиями; соматические мышечные симптомы (СМС) - различные виды мышечных судорог, гипертонус, бруксизм, болезненность в мышцах; соматические сенсорные симптомы (СсенсС) - основные проявления - наличие приливов, шума в ушах, изменения зрения; сердечно-сосудистые симптомы (ССС) - одышка, тахикардия, боли в грудной клетке; респираторные симптомы (РС) - также проявляются одышкой, чувством давления в грудной клетке; гастроинтестинальные симптомы (ГС) - отражают изжогу, чувство переполненного желудка, урчание в животе, смену запоров и поносов, потеря в весе; мочеполовые симптомы (МПС) - включают дизурические расстройства, меноррагии, снижение полового влечения; вегетативные симптомы (ВС) - отражают гиперемию, бледность кожи лица, обильное потоотделение, головные боли. А также последний пункт, отражающий поведенческие реакции: частое сглатывание слюны, жестикуляция, частое напряжение мимических мышц.

Нами была также выявлена частота встречаемости симптомов из шкалы тревоги Hamilton у пациенток с АГ в перименопаузе (рисунок 3). С.сенс С были выявлены у 61,1% пациенток, нарушения интеллекта встречались у 58,5% обследуемых женщин, ТН - встречалось у 57,2% пациенток, ГС - наблюдались у 55,9% женщин, ССС - проявлялись у 48,1% пациенток; депрессивное настроение встречалось у 39% обследуемых женщин, а мочеполовые расстройства наблюдались у 29,9% женщин. Вегетативная симптоматика встречалась у 28,6% обследуемых женщин, респираторные симптомы наблюдались в 27,3% случаев, остальные симптомы составляли менее 20%.

Исходя из полученных результатов тестирования, можно сделать вывод о том, что преобладающими проявлениями тревожности у женщин с АГ в перименопаузе являются приливы, шум в ушах, нарушения концентрации внимания, ухудшение памяти, тахикардия в сочетании с депрессивным настроением, расстройства в сексуальной сфере.



**Рисунок 3 Частота встречаемости основных симптомов шкалы тревоги Hamilton у пациенток с артериальной гипертензией в перименопаузе**

Данная симптоматика, по результатам опроса пациенток, впервые стала проявляться со вступлением их в новый период жизни женщины - перименопаузу. Подтверждением этого факта являлось повышение уровня ФСГ и снижение уровня эстрогенов.

### Выводы

1. У пациенток в перименопаузе с артериальной гипертензией при ультразвуковом исследовании плечевой артерии было выявлено: нарастание толщины комплекса интима/медиа; увеличение диаметра плечевой артерии и ее просвета; снижение показателей потокзависимой вазодилатации как в систолу, так и в диастолу; снижение показателей при проведении проб с нитроглицерином; снижение относительного систолического прироста, что является признаком эндотелиальной дисфункции.
2. Прогрессирующее снижение уровня NO и его метаболитов, а также высокий уровень циркулирующих эндотелиальных клеток являются

маркерами эндотелиальной дисфункции и находятся в прямой зависимости от степени артериальной гипертензии.

3. Рост уровня таких показателей системного гемостаза, как фактор Виллебранда и фибриноген, происходящий в зависимости от степени артериальной гипертензии, является самостоятельным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений у пациенток в перименопаузе с артериальной гипертензией.
4. У пациенток с артериальной гипертензией в перименопаузе, наиболее значительные нарушения суточного ритма артериального давления наблюдались в группе с 3-й степенью артериальной гипертензии.
5. Результаты психометрического тестирования при тревожно-депрессивных расстройствах по шкале Hamilton и определения уровней личностной и ситуационной тревожности при помощи теста Спилбергера-Ханина показали нарастание показателей в связи со степенью артериальной гипертензии.
6. Наличие различных типов корреляционных связей между показателями системного гемостаза, показателями эндотелиальной функции, показателями психометрического тестирования и степенью артериальной гипертензии свидетельствуют о зависимости исследуемых показателей друг от друга и от степени артериальной гипертензии у пациенток в перименопаузе.

### **Практические рекомендации**

1. Для ранней диагностики артериальной гипертензии у женской половины населения необходимо комплексное исследование функции эндотелия сосудов в период перименопаузы.
2. Пациенткам с артериальной гипертензией необходимо исследование маркеров дисфункции эндотелия: уровня оксида азота и его метаболитов, циркулирующих эндотелиальных клеток, а также факторов риска сердечно-сосудистых катастроф - фибриногена, фактора Виллебранда; определение суточного профиля артериального давления; проведение психометрического тестирования при тревожно-депрессивных расстройствах по шкале Hamilton и определение уровней личностной и ситуационной тревожности при помощи теста Спилбергера-Ханина.
3. К комплексному исследованию сосудистого эндотелия необходимо подключить ультразвуковое исследование плечевой артерии, которое позволит определить степень эндотелиальной дисфункции, что в перспективе будет способствовать предупреждению ее прогрессирования.
4. Методы комплексного исследования являются доступными, неинвазивными и, самое главное, информативными, что позволяет проводить их в поликлинических условиях.

## Список работ опубликованных по материалам диссертации.

1. Калоева, А.Э. Оценка функционального состояния эндотелия у женщин с артериальной гипертензией в перименопаузе / А.Э. Калоева, О.О. Басиева, Л.В. Цаллагова, С.З. Калоев // **Фундаментальные исследования**. - 2013. - №12. - С.218-221
2. Калоева, А.Э. Состояние факторов системного гемостаза у женщин с артериальной гипертензией в перименопаузе / А.Э. Калоева, О.О. Басиева, С.З. Калоев, А.Б. Кусова // **Современные проблемы науки и образования**. - 2014. - №2. URL: [www.science-education.ru/116-12622](http://www.science-education.ru/116-12622)
3. Наниева, Е.В. Влияние «сухих» углекислых ванн на вегетативный и психоэмоциональный статус пациенток с климактерическим синдромом / Е.В. Наниева, Л.В. Цаллагова, Л.М. Мирзаева, А.Э. Калоева // **Владикавказский медико-биологический вестник** - 2013. - Т.ХVI, - №24. - С. 79-84
4. Цаллагова, Л.В. Немедикаментозные методы в лечении и профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных климактерическим синдромом / Л.В. Цаллагова, Е.В. Наниева, Л.М. Мирзаева, А.Э. Калоева // **Курортная медицина** - 2013. - №4, - С.43-45
5. Калоева, А.Э. Особенности ведения женщин с артериальной гипертензией в перименопаузе / А.Э. Калоева, О.О. Басиева, Л.В. Цаллагова, Е.В. Наниева// Материалы конференции, посвященной 110-летию клинической больницы СОГМА./Актуальные вопросы современной медицины. - Владикавказ. - 2012.С.52-53
6. Калоева, А.Э. Показатели эндотелиальной дисфункции у пациенток с артериальной гипертензией в перименопаузе / А.Э. Калоева, О.О. Басиева, С.З. Калоев, // Материалы XIII научной конференции молодых ученых и специалистов СОГМА с международным участием «Молодые ученые - медицине», посвященной 75-летию ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России - Владикавказ, - 2014, С. 149-151
7. Цаллагова, Л.В. Немедикаментозные методы в лечении и профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных климактерическим синдромом / Л.В. Цаллагова, Л.С. Попова, Е.В. Наниева, А.Э. Калоева // Материалы конференции, посвященной 110-летию клинической больницы СОГМА./ Актуальные вопросы современной медицины. - Владикавказ. - 2012. С.116-117

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- (NO) - оксид азота  
(АГ)- артериальная гипертензия  
(АД) - артериальное давление  
(КИМ) - комплекс интима/медиа  
(ССЗ) - сердечно-сосудистые заболевания