

© Ісаєва Г. С., *Дурас І. Г., *Панченко М. В.

УДК 617. 785 – 072. 1:618. 173 – 055. 2

Ісаєва Г. С., *Дурас І. Г., *Панченко М. В.

АРТЕРІО-ВЕНОЗНЕ СПІВВІДНОШЕННЯ СУДИН ОЧНОГО ДНА У ЖІНОК З ІНТАКТНИМИ КОРОНАРНИМИ АРТЕРІЯМИ В ПЕРІОДІ ПЕРИМЕНОПАУЗИ

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України»

(м. Харків)

***Харківський національний медичний університет, кафедра офтальмології (м. Харків)**

Дослідження проведено у рамках науково-дослідної роботи «Розробити критерії вибору блокаторів бета-адренергічних рецепторів у жінок з ішемічною хворобою серця і дисгормональною кардіоміопатією», номер державної реєстрації №0113001140.

Вступ. Клімактеричний період є невід'ємним етапом у житті кожної жінки і супроводжується цілим рядом значних змін у серцево-судинній системі. Наявність рецепторів до естрадіолу і прогестерону було продемонстровано як в ендотелії судин так і в міокарді. Раніше, досить детально, в літературі були описані вазодилатуючі властивості естрадіолу, які пов'язують як з його здібністю підвищувати рівень оксиду азоту так і з прямим негеномним впливом на мускулатуру судин. Встановлені і описані проти-запальні властивості естрогенів, їх здатність запобігати апоптозу та ремоделювання судин. З'являється все більше даних про вплив прогестерону на серцево-судинну систему, його здатність взаємодіяти з рецепторами до альдостерону і запобігати небажаним геодинамічним ефектам останнього [1, 5]. Але більша частина даних щодо впливу статевих гормонів на серцево-судинну систему отримана в дослідженнях, які були проведені *in vitro*. У той же час дослідження із залученням пацієнтів демонструють суперечливі дані. Так, встановлено позитивний вплив екзогенних статевих гормонів за результатами спостережень та негативні наслідки терапії естрогенами і прогестинами у клінічних рандомізованих дослідженнях. Так, дослідження WHI було зупинено достроково у зв'язку з розвитком небажаних серцево-судинних подій у групах, що отримували гормональну замісну терапію [1].

Фундоскопія із цифровою фотографією є одним із способів візуалізації та оцінки стану судин очного дна. Використання цифрової фотографії дозволяє розрахувати співвідношення діаметру артерії до діаметру вени. Цей метод дозволяє об'єктивно обстежити стан маленьких судин і простежити динаміку змін мікроциркуляції на протязі тривалого часу, що особливо важливо при дослідженні впливу клімактерію на серцево-судинну систему.

Метою дослідження було вивчення артеріо-венозного співвідношення у жінок в період перименопаузи залежно від рівнів статевих гормонів.

Об'єкт і методи дослідження. В дослідження було залучено 27 пацієнок з інтактними коронарними артеріями. У всіх досліджених спостерігалась або відсутність менструальних циклів, або періоди аменореї більше 60 днів. Усі жінки були обстежені гінекологом для виключення захворювань статевих органів та підтвердження природної перименопаузи.

У дослідження не залучали жінок із гострим коронарним синдромом, доказаною ішемічною хворобою серця, серцевою недостатністю III-IV функціональних класів, гіпертонічною хворобою, порушенням функції щитовидної залози, виразковою хворобою шлунку або дванадцятипалої кишки, онкопатологією, гострими інфекційними захворюваннями, тривалістю менопаузи більше 5 років.

Стандартне для всіх пацієнок дослідження включало: фізикальне обстеження, загально-клінічний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові (ліпідний спектр крові, дослідження цукру в крові, визначення рівня креатиніну), ультразвукове дослідження серця, електрокардіографію. Для оцінки ліпідного спектру крові визначали загальний холестерин (ЗХ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЦ), холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЦ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЦ), тригліцеридів (ТГ). Усі біохімічні дослідження проводилися у лабораторії біохімічних та імуноферментних методів дослідження з клінічною морфологією ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої Національної академії медичних наук України». Оцінювали серцево-судинний ризик всіх пацієнок за допомогою системи SCORE.

Також, всім пацієнкам визначали рівень фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) у сироватці крові імуноферментним методом з використанням набору реактивів ІФА-ФСГ виробництва ООВ «Компанія Алкор Біо» (Російська Федерація). Для визначення прогестерону використали реагенти «ПРОГЕСТЕРОН-ІФА» виробництва ООО «ХЕМА». Рівень естрадіолу визначали за допомогою набору «Estradiol ELISA» виробництва DRG Instruments GmbH (Німеччина).

Для проведення аналізу використали напів-автоматичний імуноферментний аналізатор «Immunochem-2100», 2012 р., №501322057FSE. Стан

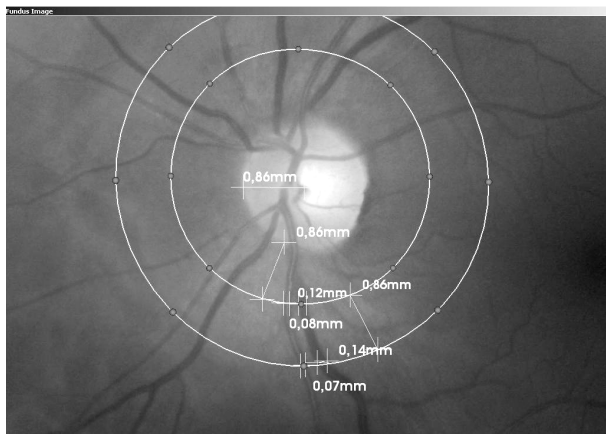


Рис. 1. Метод оцінки артеріо-венозного співвідношення судин очного дна.

менопаузи встановлювали якщо рівень ФСГ був вище 25 МЕ/л.

Для оцінки стану судин очного дна всім пацієнтам проводили обстеження на оптичному когерентному томографі Topcon 3D OCT-1000 Mark II (Японія), що поєднує в одному корпусі високошвидкісний оптичний томограф з немідріатичною ретинальною камерою. Отримані дані опрацьовували за допомогою програмного забезпечення TrueMap™. Для покращення якості зображень дослідження проводили в умовах медикаментозного мідріазу (Sol. Fenefrini 10%, «Унімед Фарма», Словацька Республіка).

Діаметр артерії і вени сітківки вимірювали для двох артерій і вен, що ідуть паралельно, на відстані від одного радіусу до двох радіусів диску очного нерву, що відкладені від його диску до периферії (рис. 1). Для обчислення артеріо-венозного співвідношення (АВС) використали середні розміри ширини артерії і вени. Проводили три послідовних вимірювання АВС.

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнток, що були включені у дослідження

	Медіана [25%-75% кватилі]
Вік, роки	52 [47-54]
SCORE	1,5 [1,0-2,5]
ІМТ, кг/м ²	29 [26-31]
САТ, мм рт. ст.	130 [110-140]
ДАТ, мм рт. ст.	75 [70-90]
ЧСС, ударів за хвилину	70 [65-90]
Загальний холестерин, ммоль/л	5,07 [4,61-5,70]
Тригліцериди, ммоль/л	1,10 [0,92-1,60]
Холестерин ЛПНЩ, ммоль/л	3,21 [2,37-3,64]
Холестерин ЛПВЩ, ммоль/л	1,30 [1,12-1,50]
ФСГ, МЕ/л	34,7 [12,1 – 72,4]
Прогестерон, нмоль/л	4,07 [2,29-5,55]
Естрадіол, пг/мл	62,29 [42,67-175,63]

Протокол дослідження був схвалений локальною етичною комісією ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої Національної академії медичних наук України».

Отримані дані опрацьовували методами непараметричної статистики за допомогою пакету статистичних програм Excel for Windows і SPSS. Враховуючи невелику вибірку, а також те, що дані не відповідали критеріям нормального розподілу, для аналізу даних і порівняння груп було використано медіани (Me, Median) та інтерквартильні інтервали – 25% і 75%. Перевірка нульової гіпотези проводилася за допомогою U-критерію Манна-Уїтні.

Таблиця 2

Рівні естрадіолу і прогестерону в обстеженій популяції жінок

	Група 1	Група 2	Група 3	
Естрадіол, пг/мл	25,15 [15,50-30,85]	57,51 [46,19-87,33]	222,87 [158,37-311,9]	$p_{1-2}=0,064$; $p_{2-3}=0,047$; $p_{1-3}=0,007$
Прогестерон, нмоль/л	3,04 [2,13 – 3,5]	4,50 [4,29-5,16]	11,64 [8,75-45,53]	$p_{1-2}=0,051$; $p_{2-3}=0,024$; $p_{1-3}=0,049$

Результати досліджень та їх обговорення.

Характеристика пацієнток, що були включені у дослідження представлена у таблиці 1. Серед обстежених жінок у дванадцяти рівень ФСГ був вище 25 МО/л, таким чином 44,4% з них знаходились у стані постменопаузи.

Було проведено аналіз показників АВС в залежності від рівня статевих гормонів. Згідно з рівнем естрадіолу і прогестерону всі пацієнтки були розподілені на три групи відповідно до 25%, 50% і 75% кватилей. У таблиці 2 представлені рівні гормонів в групах.

Показники АВС в групах з різним рівнем естрадіолу вірогідно розрізнялись. У групі 1 медіана АВС

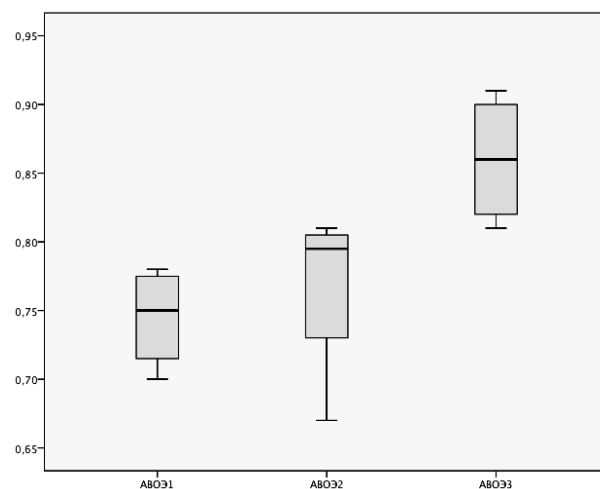


Рис. 2. Величина артеріо-венозного співвідношення в групах пацієнток з різним рівнем естрадіолу.

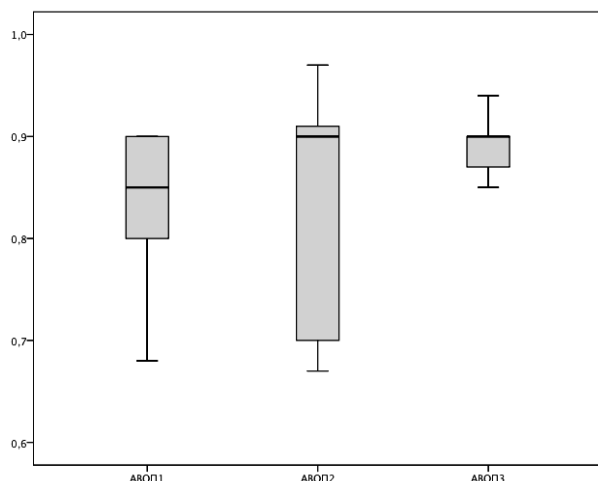


Рис. 3. Величина артеріо-венозного співвідношення в групах пацієнток з різним рівнем прогестерону.

становила 0,75 [0,70-0,77]; у групі 2 – 0,79 [0,75-0,80] та у групі 3 – 0,83 [0,75-0,90] ($p_{1-2}=0,067$; $p_{2-3}=0,047$; $p_{1-3}=0,007$). Більш високим рівням естрадіолу відповідали більш значні значення ABC. Вірогідно показники ABC відрізнялись в групах 1 і 3 (рис. 2).

Встановлено також зростання ABC із підвищенням рівня прогестерону. В групі 1 медіана ABC була 0,80 [0,72-0,85]; в групі 2 – 0,90 [0,70-0,90] і в групі 3 даний показник був 0,90 [0,86-0,91]. Але розбіжності між групами не мали статистичного значення (рис. 3).

Оцінка артеріо-венозного співвідношення на очному дні є простим неінвазивним методом оцінки мікроциркуляторного русла. В літературі існує багато даних, що підтверджують доцільність використання даної методики у пацієнтів з цукровим діабетом, гіпертонічною хворобою та у пацієнтів із факторами ризику атеросклерозу для візуалізації та оцінки стану мікроциркуляції [2, 4, 9]. Так, даний показник асоціюється з такими параметрами як індекс маси тіла, фактори системного запалення, ендотеліальна дисфункція, фактори згортання крові [3].

Зміни гормонального статусу в ході як природної так і ятрогенної перименопаузи також впливають на стан мікросудин. Такі, гормонально обумовлені зміни, можуть протікати як безсимптомно, так і призводити до розвитку мікросудинної ішемії [9]. Так, було встановлено ризик розвитку ішемічної хвороби серця 1,37 (95% довірчий інтервал, 1,08-1,72) і гострого інфаркту міокарду 1,50 (95% довірчий інтервал, 1,10-2,04). Подібний взаємозв'язок між зміною

артеріо-венозного співвідношення і розвитком мікросудинної ішемії була продемонстрована саме для жінок, але не підтвердилася для чоловіків [10]. У роботі Turner R. J. і Kerber I. J. було продемонстровано вплив естрогенів на мікросудини сітківки. У даній роботі була використана інша методика. Вимірювалася швидкість кровотоку у нижній скроневій артерії сітківки. Більш високі значення кровотоку були виявлені у пацієнток, які отримували гормональну замісну терапію [7]. Показана позитивна кореляція між швидкістю кровотоку, оціненого за допомогою доплерівського кольорового картування, в артеріях сітківки та рівнем ендogenous естрадіолу [6].

Особливістю нашої роботи було те, що в дослідженні включалися тільки пацієнтки з інтактними коронарними артеріями і без інших захворювань серцево-судинної системи. Такий відбір пацієнток дозволив сформувати групу, яка не має змін очного дна, обумовлених атеросклерозом, гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом. Отримані дані підтверджують вплив жіночих статевих гормонів на стан мікроциркуляції. Метод оцінки артеріо-венозного співвідношення судин сітківки може бути використаний як неінвазивний і легко відтворений для виявлення груп пацієнток з ризиком розвитку мікросудинних змін у ході клімактеричного періоду і для більш глибокого обстеження пацієнток з підозрою на мікросудинну ішемію.

Висновки.

1. У пацієнток в перименопаузі падіння рівня ендogenous естрадіолу супроводжується зниженням артеріо-венозного співвідношення судин сітківки.

2. Метод оцінки артеріо-венозного співвідношення може бути використаний для діагностики мікро-судинних порушень у пацієнток під час перименопаузи без захворювань серцево-судинної системи та цукрового діабету.

Перспективи подальших досліджень. Використання методу оцінки артеріо-венозного співвідношення дозволить поліпшити діагностику порушень мікроциркуляції у жінок в перименопаузі, а також проводити оцінку ефективності терапії судинних порушень під час перименопаузи і постменопаузи. Обмеження дослідження: дана робота проведена серед невеликого контингенту пацієнток. Це обумовлено тим, що для виключення атеросклеротичного пошкодження судин використовувався досить дорогий метод комп'ютерної томографії коронарних артерій.

Література

1. Crandall C. J. Endogenous sex steroid levels and cardiovascular disease in relation to the menopause: a systematic review / C. J. Crandall, E. Barrett-Connor // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2013. – Vol. 42(2). P. 227-53. doi: 10.1016/j.ecl.2013.02.003. Epub 2013 Apr 6. Review.
2. Ding J. Meta-Eye Study Group Retinal vascular caliber and the development of hypertension: a meta-analysis of individual participant data / J. Ding, K. L. Wai, K. McGeechan [et al.] // *J. Hypertens.* – 2014. – Vol. 32(2). – P. 207-215.
3. Klein R. Are retinal arteriolar abnormalities related to atherosclerosis? The Atherosclerosis Risk in Communities Study / R. Klein, A. R. Sharrett, B. E. Klein [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – Vol. 20(6). – P. 1644-1650.
4. Liew G. Ten-year longitudinal changes in retinal microvascular lesions: the atherosclerosis risk in communities study / G. Liew, S. Campbell, R. Klein [et al.] // *Ophthalmology.* – 2011. – Vol. 118(8). – P. 1612-1618.

5. Matthews K. A. Menopause and risk factors for coronary heart disease / K. A. Matthews, E. Meilahn, L. H. Kuller [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1989. – Vol. 321(10). P. 641–646.
6. Toker E. The influence of sex hormones on ocular blood flow in women / E. Toker, O. Yenice, I. Akpınar [et al.] // Acta Ophthalmol. Scand. – 2003. – Vol. 81(6). – P. 617–624.
7. Turner R. J. Eu-estrogenemia and retinal blood flow / R. J. Turner, I. J. Kerber // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2010. – Vol. 51(12). – P. 6901–6902.
8. Sharma K. Coronary Artery Disease in Women: A 2013 Update / K. Sharma // Global Heart. – 2013. – Vol. 8, №2. – P. 105–112.
9. Wang L. Relationship between retinal arteriolar narrowing and myocardial perfusion: multi-ethnic study of atherosclerosis / L. Wang, T. Y. Wong, A. R. Sharrett [et al.] // Hypertension. – 2008. – Vol. 51(1). – P. 119–126.
10. Wong T. Y. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women / T. Y. Wong, R. Klein, A. R. Sharrett [et al.] // The Atherosclerosis Risk in Communities Study. – 2002. – JAMA. – Vol. 6. – 287(9). – P. 1153–1159.
11. Yatsuya H. ARIC Study Investigators. Retinal microvascular abnormalities and risk of lacunar stroke: Atherosclerosis Risk in Communities Study / H. Yatsuya, A. R. Folsom, T. Y. Wong [et al.] // Stroke. – 2010. – Vol. 41(7). – P. 1349–1355.

УДК 617. 785 – 072. 1:618. 173 – 055. 2

АРТЕРІО-ВЕНОЗНЕ СПІВВІДНОШЕННЯ СУДИН ОЧНОГО ДНА У ЖІНОК З ІНТАКТНИМИ КОРОНАРНИМИ АРТЕРІЯМИ В ПЕРІОДІ ПЕРИМЕНОПАУЗИ

Ісаєва Г. С., Дурас І. Г., Панченко М. В.

Резюме. Метою роботи було вивчення зміни артеріо-венного співвідношення у пацієток в перименопаузі в залежності від рівня статевих гормонів. У дослідження було включено 27 пацієток у стані перименопаузи з інтактними коронарними артеріями. Оцінку стану судин очного дна проводили на оптичному когерентному томографі Topcon 3D OCT-1000 Mark II (Японія). Співвідношення артерії і вени розраховували за допомогою програмного забезпечення TrueMap™. Усім обстеженим визначали в сироватці крові рівень фолікулостимулюючого гормону, естрадіолу і прогестерону. В залежності від рівнів естрадіолу і прогестерону всі жінки були розподілені на групи у відповідності до 25 %, 50 % і 75 % квартилей. Рівні естрадіолу в групах склали: група 1 – 25,15 [15,50–30,85]; група 2 – 57,51 [46,19–87,33]; група 3 – 222,87 [158,37–311,9] пг/мл. Встановлено зростання артеріо-венного співвідношення (АВС) з ростом рівня естрадіолу. В групі 1 медіана АВС була 0,75 [0,70–0,77]; в групі 2 – 0,79 [0,75–0,80] і в групі 3 – 0,83 [0,75–0,90] ($p_{1-2}=0,067$; $p_{2-3}=0,047$; $p_{1-3}=0,007$). Таким чином, у пацієток в перименопаузі зниження рівня ендogenous естрадіолу супроводжується зниженням артеріо-венного співвідношення судин сітківки.

Ключові слова: жінки, клімактеричний період, перименопауза, артеріо-венне співвідношення, мікроциркуляція.

УДК 617. 785 – 072. 1:618. 173 – 055. 2

АРТЕРИО-ВЕНОЗНОЕ СООТНОШЕНИЕ СОСУДОВ ГЛАЗНОГО ДНА У ЖЕНЩИН С ИНТАКТНЫМИ КОРОНАРНЫМИ АРТЕРИЯМИ В ПЕРИОДЕ ПЕРИМЕНОПАУЗЫ

Исаева А. С., Дурас И. Г., Панченко Н. В.

Резюме. Целью работы было изучение артерио-венного соотношения у женщин в перименопаузе в зависимости от уровня половых гормонов. В исследование было включено 27 пациенток в периоде перименопаузы с интактными коронарными артериями. Оценку состояния сосудов глазного дна проводили на оптическом когерентном томографе Topcon 3D OCT-1000 Mark II (Япония). Соотношение артерии и вены рассчитывали с помощью программного обеспечения TrueMap™. Всем обследованным определяли в сыворотке крови уровень фолликулостимулирующего гормона, эстрадиола и прогестерона. В зависимости от уровня эстрадиола и прогестерона все пациентки были распределены на три группы в соответствии с 25 %, 50 % и 75 % квартилями. Уровни эстрадиола в группах составили: группа 1 – 25,15 [15,50–30,85]; группа 2 – 57,51 [46,19–87,33]; группа 3 – 222,87 [158,37–311,9] пг/мл. Выявлен рост артерио-венного (АВО) соотношения с увеличением уровня эстрадиола в группах. В группе 1 АВО составило 0,75 [0,70–0,77]; в группе 2 – 0,79 [0,75–0,80] и в группе 3 – 0,83 [0,75–0,90] ($p_{1-2}=0,067$; $p_{2-3}=0,047$; $p_{1-3}=0,007$). Таким образом, у женщин в перименопаузе снижение уровня эндогенного эстрадиола сопровождается уменьшением артерио-венного соотношения сосудов сетчатки.

Ключевые слова: женщины, климактерический период, перименопаузы, артерио-венное соотношение, микроциркуляция.

UDC 617. 785 – 072. 1:618. 173 – 055. 2

Arterio-Venular Relation of Retina Vessels in Perimenopausal Women with Normal Coronary Artery

Isayeva G. S., Duras I. G., Panchenko M. V.

Abstract. Sex hormones play important role in the regulation of the cardiovascular system. It was found that estradiol had vasodilatation, antiinflammation and antiapoptotic effects. Progesterone can prevent aldosterone effects on vessels. Majority of the studies dedicated to evaluation of the effect of sex steroids on cardiovascular system were done *in vitro*. Phunduscopy is the one of the noninvasive and reliable methods to assess microvascular

vessels *in vivo*. Digital photo allows calculating arterio-venular ratio. It was shown that arterio-venular ration had prognostic value and was associated with cardiovascular risk.

The aim of the work was to study arterio-venular ratio in perimenopausal women in dependence of sex hormones level. Twenty-seven patients with normal coronary arteries were included in the study. Computer tomography was used to evaluate coronary artery state. All women were perimenopausal. Studied patients had periods of amenorrhea more than 60 days or they did not have menstruations. All of them were seen by gynecologist to exclude pathology of reproductive system.

After the eye examination at baseline, optical coherent tomography was performed with Topcon 3D OCT-1000 Mark II (Japan). Retinal photograph centered on the optic disk and macula was taken of 1 eye by use of automatically focusing camera. Arterio-venular ratio was calculated with the help of TrueMap™ soft wear. Retinal photographs were digitized and the diameters of individual arterioles and venules coursing through a zone located one half to 1 disc diameter from the optic disc margin were measured on the computer by trained ophthalmologist. Arterial and venular diameter was measured in two parallel vessels of the same grade. Three consecutive measurements were done. Blood level of follicle stimulating hormone, estradiol, progesterone were assessed in all women. Data did not meet normal distribution and median, 25 and 75 quartiles were used to compare the groups. U Mann-Whitney test was used to test null hypothesis.

Twelve (44,4%) patients had FSH level more than 25 IU/l. Age median in the studied population was 52 [47-54], SCORE level – 1,5 [1,0-2,5], body mass index – 29 [26-31] kg/m². Systolic and diastolic blood pressure in the all group was 130 [110-140] and 75 [70-90] mm Hg. Median of total cholesterol level in the all group was 5,07 [4,61-5,70] mmol/l. Patients were divided into three groups according to level of progesterone and estradiol in accordance to 25, 50 and 75 quartiles. 25%, 50% i 75% quartiles the hormones were used to compose groups. Estradiol level in the groups was: 1st group – 25,15 [15,50-30,85]; 2nd group – 57,51 [46,19-87,33]; 3rd group – 222,87 [158,37-311,9] pg/ml. Progesterone level in the 1st group was 3,04 [2,13 – 3,5]; in the 2nd group – 4,50 [4,29-5,16] and in the 3rd group – 11,64 [8,75-45,53] nmol/l. Arterio-venular ratio increased with estradiol level elevation. In the 1st group median of arterio-venular ratio was 0,75 [0,70-0,77]; in the 2nd group – 0,79 [0,75-0,80] and in the 3rd group – 0,83 [0,75-0,90] ($p_{1-2}=0,067$; $p_{2-3}=0,047$; $p_{1-3}=0,007$). Arterio-venular ratio also increased with elevation of progesterone level, but the differences between groups were not statistically significant. In the 1st group median of arterio-venular ratio was 0,80 [0,72-0,85]; in the 2nd – 0,90 [0,70-0,90] and in the 3rd group – 0,90 [0,86-0,91] ($p_{1-2}=0,051$; $p_{2-3}=0,024$; $p_{1-3}=0,049$). The limitation of the study is small group size and difficulties of arterio-venular assessment in women with hypertension and diabetes mellitus.

Conclusion: decrease of estradiol level in perimenopausal women is associated with low arterio-venular ration in women without of coronary atherosclerosis. Assessment of arterio-venular ratio may be useful in assessment of state of microcirculation in women without cardiovascular disease during perimenopause.

Keywords: women, climacteric period, perimenopause, arterio-venular ratio, microcirculation.

Рецензент – проф. Воскресенська Л. К.

Стаття надійшла 10. 06. 2014 р.