

# Артериальная жесткость у женщин в постменопаузе: ассоциация с особенностями суточного профиля артериального давления и факторами риска сердечно-сосудистых осложнений

Н.Б. Шашина<sup>1</sup>, Л.О. Минушкина<sup>2</sup>, В.С. Бабанин<sup>1</sup>, Е.Д. Докина<sup>1</sup>, Л.А. Алексеева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Поликлиника №1» УД Президента РФ, Москва,

<sup>2</sup>ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

## Arterial stiffness in postmenopausal women: associations with the circadian blood pressure profile and risk factors of cardiovascular complications

N.B. Shashina<sup>1</sup>, L.O. Minushkina<sup>2</sup>, V.S. Babanin<sup>1</sup>, E.D. Dokina<sup>1</sup>, L.A. Alekseeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Polyclinic № 1, Moscow, Russia,

<sup>2</sup>Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

### Аннотация

Цель настоящего исследования — изучить взаимосвязь показателей артериальной жесткости, суточных колебаний артериального давления со скоростью клубочковой фильтрации и кальцификацией клапанных структур сердца у женщин в постменопаузе. Всего обследованы 254 женщины (средний возраст  $63,9 \pm 6,97$  года). Менопауза была естественной у 177 (69,7%), хирургической у 77 (30,3%) больных. Избыточная масса тела имела у 124 (48,8%) больных, сахарный диабет 2-го типа — у 22 (8,7%), артериальная гипертензия — у 186 (81,4%), антигипертензивную терапию получала 171 (68,7%) пациентка. Индекс сосудистой ригидности и пульсовое артериальное давление продемонстрировали значимые прямые корреляции со средними уровнями систолического артериального давления за день, ночь и сутки. При сравнении параметров сосудистой жесткости у больных с разными типами циркадного ритма артериального давления оказалось, что у пациентов с нарушенным циркадным ритмом по типу non-dipper имелся достоверно больший индекс ригидности сосудов. У больных с кальцификацией клапанных структур сердца был достоверно выше уровень центрального пульсового давления ( $50,7 \pm 11,04$  мм рт. ст. против  $45,9 \pm 8,92$  мм рт. ст.,  $p=0,014$ ) и индекс ригидности сосудов ( $159,6 \pm 33,11$  против  $146,8 \pm 22,01$ ,  $p=0,026$ ) по сравнению с аналогичными показателями у больных без кальцификации клапанов сердца. При проведении многофакторного регрессионного анализа независимо ассоциированными с увеличением индекса сосудистой ригидности оказались возраст больных, среднесуточное значение САД по данным СМАД и наличие кальцификации клапанных структур сердца.

**Ключевые слова:** жесткость артерий, менопауза, суточное мониторирование артериального давления, кальцификация клапанных структур сердца.

### Abstract

The purpose of this research was to study the relationship of arterial stiffness, diurnal arterial pressure fluctuations with the glomerular filtration rate and calcification of the cardiac structures of the heart in postmenopausal women. 254 women were examined (average age  $63.9 \pm 6.97$  years). Menopause was natural in 177 (69.7%), surgical in 77 (30.3%) patients. 124 (48.8%) patients were overweight, 22 (8.7%) patients with type II diabetes, 186 (81.4%) with arterial hypertension, 171 (68.7%) received antihypertensive therapy. The vascular stiffness index and pulse blood pressure showed significant direct correlations with average systolic blood pressure levels per daytime, night, and 24-hour period. When comparing the parameters of vascular stiffness in patients with different types of circadian rhythm of blood pressure, it turned out that patients with a disturbed circadian rhythm of the non-dipper type had a significantly greater vascular stiffness index. In patients with calcification of cardiac valve structures, the level of central pulse pressure was significantly higher ( $50.7 \pm 11.04$  mm Hg vs  $45.9 \pm 8.92$  mm Hg,  $p = 0.014$ ) and the vascular rigidity index ( $159.6 \pm 33.11$  vs  $146.8 \pm 22.01$ ,  $p = 0.026$ ), compared with patients without calcification of the heart valves. When conducting multivariate regression analysis, the age of patients, the average daily value of systolic blood pressure according to 24-hour blood pressure monitoring and the presence of calcification of valvular heart structures were independently associated with an increase in the vascular rigidity index.

**Key words:** arterial stiffness, menopause, 24-hour blood pressure monitoring, calcification of valvular heart structures.

Несмотря на снижение сердечно-сосудистой смертности в последние десятилетия, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной заболеваемости, смертности и инвалидизации как в развитых, так и в развивающихся странах. По данным различных популя-

ционных регистров и исследований, распространенность почечной патологии составляет 10–13%, достигая в группах высокого риска 20%.

Одним из ключевых аспектов в развитии ССЗ является повышение артериальной жесткости. В патогенезе процесса сосудистой кальцификации

наряду с дегенеративными и воспалительными изменениями соединительной ткани обсуждается роль сердечно-сосудистых факторов риска и нарушений метаболизма костной ткани [1]. Известно, что постменопаузальный период характеризуется высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и одновременно наиболее высоким риском развития остеопороза.

Не до конца изученными представляются вопросы взаимовлияния показателей суточного мониторирования артериального давления (СМАД), уровня риска и показателей артериальной жесткости у больных с сочетанием артериальной гипертензии (АГ) и хронической болезни почек (ХБП).

Целью настоящего исследования являлось изучение взаимосвязи показателей артериальной жесткости, суточных колебаний артериального

давления со скоростью клубочковой фильтрации и кальцификацией клапанных структур сердца у женщин в постменопаузе.

### Материалы и методы

В исследование включали женщин в постменопаузе, согласившихся на углубленное обследование сердечно-сосудистой системы, функции почек, оценку степени остеопороза. Всего обследованы 254 женщины (средний возраст  $63,9 \pm 6,97$  года). Клиническая характеристика представлена в табл. 1.

Использовались общеклинические методы обследования, включая антропометрические измерения (рост, масса тела). Всем пациентам рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). При ИМТ  $25 \text{ кг/м}^2$  и более диагностировали избыточную массу тела. На основании офисных измерений артериального дав-

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных пациенток в постменопаузе ( $n=254$ )

Показатель		
Возраст, годы		$63,9 \pm 6,97$
Менопауза естественная/хирургическая, $n$ (%)		$177(69,7\%)/77(30,3\%)$
Ранняя менопауза (до 45 лет), $n$ (%)		54 (21,4%)
Длительность менопаузы, годы		$14,9 \pm 6,90$
ИМТ, $\text{кг/м}^2$		$27,6 \pm 4,75$
Избыточная масса тела, $n$ (%)		124 (48,8%)
НТГ, $n$ (%)		28 (1%)
СД 2-го типа, $n$ (%)		22 (8,7%)
АГ, $n$ (%)		186 (81,4%)
Антигипертензивное лечение, $n$ (%)		171 (68,7%)
ИБС	ПИКС, $n$ (%)	26 (10,2%)
	Стентирование +АКШ, $n$ (%)	36 (14,4%)
	Стенокардия напряжения без вмешательств, $n$ (%)	81 (31,9%)
ОНМК в анамнезе, $n$ (%)		17 (6,7%)
Курение, $n$ (%)		24 (9,4%)
Прием статинов, $n$ (%)		114 (44,9%)
Кальцинированный аортальный стеноз, $n$ (%)		36 (14,4%)
Кальцификация клапанных структур сердца, $n$ (%)		173 (69,3%)
Фибрилляция предсердий, $n$ (%)		17 (6,7%)
СКФ по формуле СКД EPI		$69,2 \pm 12,43$
СКФ ниже $60 \text{ мл/мин/1,73 кг/м}^2$ , $n$ (%)		42 (20%)
Креатинин, $\text{мкмоль/л}$		79,22
Мочевая кислота, $\text{мкмоль/л}$		287,64

Обозначения: ИМТ — индекс массы тела; НТГ — нарушение толерантности к глюкозе; СД — сахарный диабет; АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; АКШ — аортокоронарное шунтирование; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

ления (АД) по данным амбулаторной карты (не менее 3 измерений в течение года) рассчитывали долгосрочную вариабельность артериального давления как величину стандартного отклонения от среднего значения АД.

Лабораторные методы диагностики включали оценку функции почек с определением уровня креатинина и мочевой кислоты с расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ, липидного профиля, показателей кальциевого метаболизма (общий кальций, фосфор, щелочная фосфатаза, паратиреоидный гормон, витамин D 25ОН), глюкозы и гликозилированного гемоглобина.

Протокол ЭхоКГ включал исследование структур сердца в М-режиме, В-режиме и доплеровском режиме из стандартных позиций на аппаратах Vivid7 (компания General Electrics) и FnVisot CHD (фирма Philips). Рассчитывали массу миокарда и индекс массы миокарда к площади поверхности тела. Выполнялось также исследование экстракраниальных отделов сонных артерий с измерением толщины интима-медиа сонных артерий.

СМАД в сочетании с исследованием параметров сосудистой жесткости проведено в системе «ABLab Vasotens» ООО «Петр Телегин» (Россия), как описано нами ранее [2].

Для оценки минеральной плотности кости использовалась рентгеновская денситометрия поясничного отдела позвоночника на уровне L1-L4 и бедренных костей, которая проводи-

лась на аппарате Hologic QDR-4500A, как описано нами ранее [3]. Исследование осуществлялось по стандартной схеме. Диагностика остеопороза включала использование *T*-критерия и нормативов ВОЗ (1994).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных статистических программ SPSS 23.0. Для сравнения групп применяли анализ качественных признаков с использованием критерия Хи-квадрат и точного коэффициента Фишера, также для анализа зависимостей – коэффициента ранговой корреляции Спирмена. При описании выборок вычисляли средние значения (*M*) и стандартные отклонения (*SD*), а для сравнения групп использовали *t*-критерий Стьюдента. В графиках представлены 95% доверительные интервалы. Для всех статистических критериев выбран уровень значимости менее 0,05.

### Результаты и обсуждение

При анализе данных суточного мониторинга АД (СМАД) оказалось, что основные параметры АД и сосудистой жесткости находились в пределах нормальных значений как у больных с гипертонической болезнью (ГБ), так и у пациентов, не отмечавших до включения в исследование повышения АД. Таким образом, состояние контроля за АД в обследованной группе можно считать адекватным. У больных с ГБ средние значения систолического АД (САД) были ожидаемо выше, чем у больных без ГБ. Пациентки с ГБ в анамнезе имели более высокий уровень пульсо-

Таблица 2

Основные параметры СМАД и исследования артериальной жесткости

Показатель	Все женщины в постменопаузе (n=254)	Больные с ГБ (n=186)	Больные без ГБ (n=68)	<i>P</i> <sub>3-4</sub>
1	2	3	4	5
САД сутки, мм рт. ст.	123,7±12,51	125,8±12,00	120,2±12,62	0,001
ДАД, мм рт. ст.	72,0±11,89	71,3±14,20	73,1±6,59	нд
САД день, мм рт. ст.	127,2±12,56	129,4±12,12	123,5±12,44	0,0001
ДАД день, мм рт. ст.	76,4±10,29	76,1±11,79	76,7±7,36	нд
САД ночь, мм рт. ст.	113,9±15,07	115,8±15,19	111,0±14,49	0,001
ДАД ночь, мм рт. ст.	65,2±9,05	65,4±10,3135	64,7±6,6922	0,033
RWTT ср.	128,0±8,26	128,3±8,21	127,6±8,41	нд
ПАД ср., мм рт. ст.	49,0±10,46	51,5±9,71	45,3±10,50	0,0001
Индекс аугментации (Aix), приведенный к ЧСС 75, %	-11,89±18,220	-11,10±18,45	-13,08±17,98	нд
Индекс ригидности ASI, мм рт. ст.	154,94±31,780	161,32±27,242	145,39±35,771	0,001
Амбулаторный индекс ригидности сосудов (AASI)	2,38±0,17638	0,49±0,212	5,62±29,083	нд
Ср. PWVao, м/с	10,19±1,055	10,06±0,938	10,39±1,199	нд

Корреляционный анализ параметров СМАД и сосудистой ригидности у женщин в постменопаузе

Показатель		RWTT ср.	ПАД ср.	ср. A <sub>ix</sub> , %, приведенный к ЧСС 75	ср. ASI, мм рт. ст.	AASI	PWV <sub>ao</sub> , м/с
САД сут, мм рт. ст.	<i>r</i>	-0,183	0,758	0,204	0,526	0,071	0,145
	<i>p</i>	0,043	0,000	0,023	0,000	0,515	0,108
ДАД сут, мм рт. ст.	<i>r</i>	-0,147	0,008	0,215	-0,065	0,024	0,095
	<i>p</i>	0,104	0,929	0,016	0,472	0,828	0,293
САД день, мм рт. ст.	<i>r</i>	-0,189	0,731	0,198	0,522	0,033	0,075
	<i>p</i>	0,036	0,000	0,028	0,000	0,764	0,405
ДАД день, мм рт. ст.	<i>r</i>	-0,304	-0,110	0,327	-0,150	-0,019	0,184
	<i>p</i>	0,001	0,223	0,000	0,097	0,863	0,041
САД ночь, мм рт. ст.	<i>r</i>	-0,186	0,624	0,249	0,445	0,190	0,154
	<i>p</i>	0,041	0,000	0,006	0,000	0,082	0,091
ДАД ночь, мм рт. ст.	<i>r</i>	-0,294	0,047	0,345	-0,063	0,074	0,233
	<i>p</i>	0,001	0,609	0,000	0,492	0,500	0,010

вого АД и больший показатель индекса ригидности (табл. 2).

В табл. 3 представлены данные корреляционного анализа основных параметров суточного мониторирования АД и параметров сосудистой жесткости. Как видно из данной таблицы, индекс сосудистой ригидности и пульсовое артериальное давление продемонстрировали значимые прямые корреляции со средними уровнями систолического артериального давления за день, ночь и сутки. Значимых корреляций параметров сосудистой жесткости с уровнем диастолического артериального давления (ДАД) не показано. При сравнении параметров сосудистой жесткости у больных с разными типами циркадного ритма артериального давления установлено, что у пациенток с нарушенным циркадным ритмом по типу non-dipper имелись достоверно больший индекс ригидности сосудов и тенденция к увели-

чению индекса аугментации выше нормальных значений (рис. 1). Достоверных ассоциаций параметров сосудистой жесткости с долгосрочной вариабельностью АД не выявлено. Не обнаружено и существенных различий в параметрах жесткости артерий в зависимости от получаемого пациентками лечения.

Был проведен анализ ассоциации параметров сосудистой жесткости с сопутствующими заболеваниями и факторами риска атеросклероза. Наиболее значимые ассоциации были показаны для курения и сахарного диабета. У больных с сахарным диабетом оказались достоверно более высокими пульсовое давление в аорте ( $61,3 \pm 12,23$  мм рт. ст. против  $48,1 \pm 9,75$  мм рт. ст.,  $p=0,015$ ) и амбулаторный индекс ригидности сосудов ( $27,8 \pm 6,71$  против  $0,47 \pm 0,206$ ) по сравнению с пациентками без СД. У курильщиц был выше амбулаторный индекс ригидности сосудов

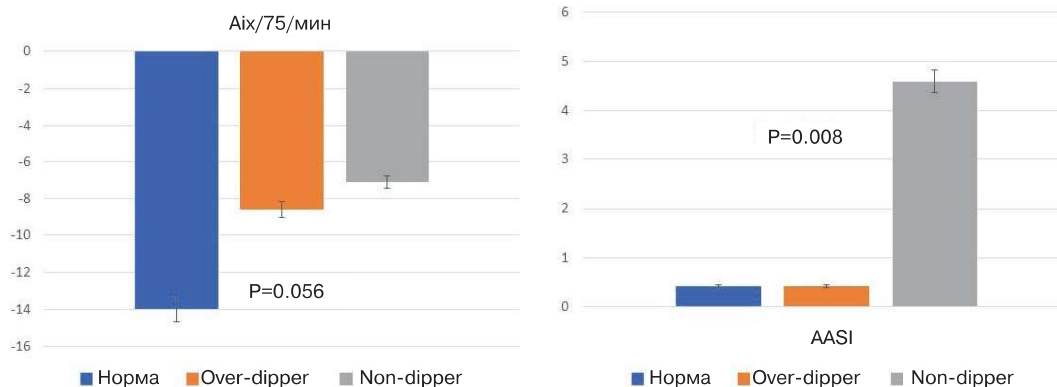
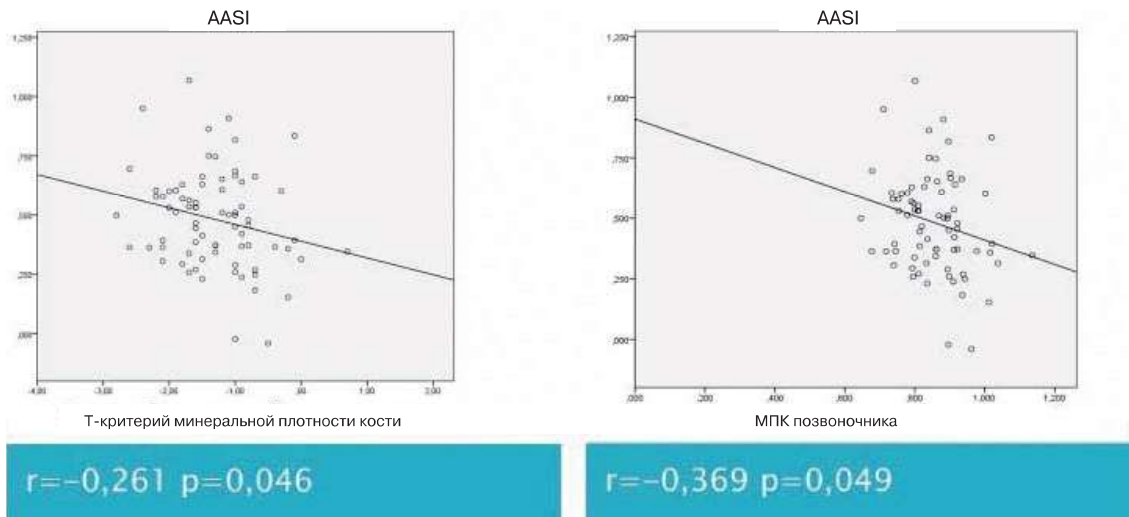


Рис. 1. Параметры сосудистой жесткости и циркадный ритм АД.



**Рис. 2.** Корреляционный анализ индекса ригидности сосудов и параметров минеральной плотности кости.

(15,45±4,273 против 0,48±0,207;  $p=0,001$ ). Раннее наступление менопаузы (до 45 лет) существенно не сказывалось на параметрах сосудистой жесткости. Индекс ригидности сосудов оказался существенно выше у больных старше 65 лет (разделение по медиане возраста) (170,0±32,09 мм рт. ст. против 145,7±33,87 мм рт. ст.,  $p=0,039$ ) и у женщин со сроком менопаузы более 14 лет (разделение по медиане показателя) (164,0±33,99 мм рт. ст. против 145,7±20,48 мм рт. ст.,  $p=0,001$ ).

При анализе ассоциации параметров сосудистой жесткости с лабораторными параметрами существенных ассоциаций не выявлено. Снижение минеральной плотности кости коррелировало с увеличением индекса ригидности сосудов (рис. 2).

У больных с кальцификацией клапанных структур сердца оказались достоверно выше уровень центрального пульсового давления (50,7±11,04 мм рт. ст. против 45,9 ±8,92 мм рт. ст.,  $p=0,014$ ) и индекс ригидности сосу-

дов (159,6±33,11 против 146,8±22,01;  $p=0,026$ ) по сравнению с аналогичными показателями у больных без кальцификации клапанов сердца.

Для оценки независимости ассоциации различных клинических и лабораторных параметров с индексом ригидности сосудов был проведен однофакторный и многофакторный регрессионный анализ (табл. 4). Независимо ассоциированными с увеличением индекса сосудистой ригидности оказались возраст больных, среднесуточное значение САД по данным СМАД и наличие кальцификации клапанных структур сердца.

Менопауза рассматривается сегодня как один из наиболее значимых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Для периода менопаузы характерно, в частности, ремоделирование сосудистой стенки и увеличение жесткости артерий. В исследовании SWAN (Study of Women's Health Across the Nation) достоверная динамика толщины комплекса интима-медиа сонных артерий и увеличение скорости распространения пульсо-

**Таблица 4**

**Независимые факторы, ассоциированные с увеличением индекса ригидности сосудов**

	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ [ДИ 95%]	<i>p</i>	ОШ [ДИ 95%]	<i>p</i>
Возраст старше 65 лет	5,05[2,01-11,12]	0,0001	4,19[1,42–12,19]	0,000
Длительность менопаузы более 14 лет	3,03[1,46-6,36]	0,003	1,44[0,47-2,96]	0,645
Сахарный диабет	4,31[1,03-8,66]	0,047	1,01[0,14- 7,42]	0,967
Курение	1,746[0,86-4,38]	нд	Фактор не включен в анализ	
Среднесуточный уровень САД	1,09[1,05-1,14]	0,0001	1,08[1,01-1,18]	0,001
Кальцификация клапанных структур сердца	2,67[1,71-4,88]	0,014	1,74[1,01-2,47]	0,047
Минеральная плотность кости (позвоночник)	0,776[0,564-0,998]	0,024	1,03[0,14-6,68]	0,766
Наличие ГБ	3,31[1,54-7,07]	0,002	2,12[0,93-5,86]	0,060

вой волны наблюдались у женщин в перименопаузе уже через 2 года наблюдения после наступления у женщины менопаузы [4]. В когортном исследовании на группе женщин в ранней менопаузе (1 год с момента наступления менопаузы) отмечали более низкий индекс аугментации и более высокую скорость пульсовой волны, чем у мужчин того же возраста или женщин того же возраста, но не достигших еще периода менопаузы [5]. Увеличение скорости пульсовой волны было зарегистрировано у женщин с ранней хирургической менопаузой по сравнению с группой женщин того же возраста, но находящихся в пременопаузе [6]. В нашем исследовании одним из наиболее значимых факторов, ассоциированных с увеличением сосудистой ригидности, была длительность менопаузы, однако при проведении многофакторного анализа этот фактор утратил свое значение, большую значимость имел возраст больных.

Среди клинических факторов, ассоциированных с увеличением сосудистой жесткости, чаще всего рассматриваются повышение системного АД, дислипидемия, абдоминальное ожирение, курение, нарушения углеводного обмена [7]. В нашем исследовании наиболее значимыми клиническими факторами, ассоциированными с увеличением жесткости сосудов, были возраст и уровень систолического артериального давления.

В настоящий момент накоплено большое количество данных о том, что у больных с ХБП выше риск кальцификации крупных артерий и формирования эндотелиальной дисфункции. Эти процессы опосредуются как хронической активацией воспаления (активация ядерного фактора каппа-б, ФНО, адгезивные молекулы), свойственной для больных с ХБП [8], так и активацией специфических факторов, ассоциированных с нарушением кальциевого обмена. К таким факторам относится, например, сывороточная глюкокортикоидзависимая киназа 1-го типа [9].

В нашем исследовании ассоциации увеличения артериальной ригидности с нарушением функции почек не выявлено. Аналогичные данные были получены ранее в исследовании на группе больных с артериальной гипертензией (мужчин и женщин) [10]. При этом в многофакторном анализе и снижение минеральной плотности кости оказалось не независимым фактором формирования поражения сосудов. Возможно, отсутствие ассоциации параметров сосудистой жесткости со снижением скорости клубочковой фильтрации связано с тем, что доля больных со сниженной функцией почек среди обследо-

ванных нами женщин была относительно невелика (около 20% больных имели скорость клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

В период постменопаузы дефицит эстрогенов приводит к формированию остеопороза, потере минеральной плотности кости, что в свою очередь способствует изменениям прежде всего крупных артерий и может обуславливать их кальцификацию. Эти данные подтверждены экспериментами на животных [11].

На азиатских популяциях было показано, что скорость распространения пульсовой волны демонстрирует прямую положительную корреляцию с возрастом, уровнем артериального давления, индексом массы тела и отрицательную корреляцию с минеральной плотностью кости [12].

В исследовании на группе пациенток в постменопаузе было установлено, что уровень адипонектина и васпина демонстрирует значимые корреляции с индексом массы тела, кальцификацией аорты и скоростью распространения пульсовой волны. Также обнаружена отрицательная обратная корреляция адипонектина с минеральной плотностью бедренной кости. Эти ассоциации были более выражены у женщин с остеопорозом. У женщин с кальцификацией аорты были показаны также корреляции уровня васпина и лептина с индексом аугментации [13].

Патогенетически связь между увеличением сосудистой жесткости и остеопорозом может быть опосредована через сигнальный путь  $\beta$ -катенина, активирующегося при остеопорозе. Это подтверждено исследованием, где на группе из 67 больных показаны корреляции между уровнем склеротина сыворотки и толщиной интимедиа сонных артерий (прямая) и индексом аугментации (обратная). Уровень Dkk1 – внеклеточного ингибитора этого сигнального пути с индексом аугментации и сосудистой жесткостью не коррелировал [14].

В исследовании на группе из 355 больных ГБ было показано, что снижение минеральной плотности кости ассоциировано с увеличением скорости распространения пульсовой волны, у больных без АГ такой ассоциации не выявлено [15].

На небольшой группе женщин, находящихся в периоде пременопаузы (средний возраст 42 года), и их дочерей (подростков) было отмечено, что увеличение толщины комплекса интимедиа крупных сосудов положительно прямо коррелирует с увеличением минеральной плотности кости. Такая ассоциация противоречит данным большинства ранее проведенных исследований и требует дополнительного анализа возможных механизмов взаимосвязи между остео-

порозом и развитием атеросклеротического поражения артерий [16].

На группе из 588 больных с ГБ оценивали риск сердечно-сосудистых неблагоприятных событий нарушений минерального обмена и параметров сосудистой жесткости. За 36 мес наблюдения зарегистрировано 17 сердечно-сосудистых событий. Регрессионный анализ Кокса показал, что и снижение минеральной плотности кости, и увеличение скорости пульсовой волны являются независимыми предикторами неблагоприятного исхода. Для СПВ точкой отсечения была скорость 9,4 м/с, для показателя МПК — 0,783 г/см<sup>2</sup> для бедренной кости и 0,992 г/см<sup>2</sup> для позвоночника [17].

Согласно результатам большого когортного исследования на группе из 2487 здоровых мужчин и женщин, снижение минеральной плотности бедренной кости ассоциировано с начальными признаками ремоделирования сосудистой стенки (увеличением скорости распространения пульсовой волны), но не со структурными изменениями артерий (лодыжечно-плечевым индексом, толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий, микроальбуминурией) [18].

В нашем исследовании снижение минеральной плотности кости достоверно коррелировало с увеличением жесткости артерий, однако в многофакторном анализе ассоциация не была независимой.

В нашем исследовании не обнаружено ассоциации признаков поражения сосудов с уровнем витамина D. Ранее аналогичные данные об отсутствии ассоциации дефицита витамина D с тяжестью атеросклеротического поражения сосудов были получены в исследовании на группе из 100 женщин в периоде перименопаузы [19]. Неудачной оказалась и попытка воздействовать на феномен «старения сосудов» путем проведения терапии небольшими дозами витамина D. Существенной динамики показателей сосудистой жесткости на фоне такой терапии у женщин в постменопаузе не зарегистрировано [20].

В нашем исследовании у женщин с сахарным диабетом было выявлено увеличение параметров сосудистой жесткости, однако эта ассоциация не была независимой в многофакторном анализе. Ранее в популяционном многоцентровом исследовании было показано, что в возрастной группе до 50 лет ведущую роль в формировании эндотелиальной дисфункции и увеличении ригидности артерий играют такие факторы риска, как дислипидемия, нарушение углеводного обмена, повышение уровня маркеров внутрисосудистого воспаления. У женщин старше 50 лет основным

фактором, ассоциированным с развитием сосудистого ремоделирования, становится возраст и продолжительность периода менопаузы [21].

Данных об ассоциации кальцификации клапанных структур сердца с увеличением жесткости сосудистой стенки немного. В исследовании MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) была показана ассоциация между кальцификацией аортального клапана и увеличением жесткости аорты. Эта ассоциация была независимой после приведения по возрасту, полу и расе. Однако после приведения по 11 основным факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний независимость ассоциации была потеряна [22]. В нашем исследовании такая ассоциация при проведении многофакторного анализа оказалась независимой и более значимой, чем ассоциация сосудистой жесткости со снижением параметров минеральной плотности кости.

### Заключение

Таким образом, у женщин в периоде постменопаузы независимыми факторами, ассоциированными с увеличением сосудистой жесткости, оказались возраст, уровень систолического артериального давления и кальцификация клапанных структур сердца. Независимость последней ассоциации требует дальнейших исследований по уточнению патогенетических механизмов, обуславливающих развитие ремоделирования сосудистой стенки и кальцификации клапанных структур сердца.

### Литература

1. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K., van der Velde M., Astor B.C., Woodward M., Levey A.S., de Jong P.E., Coresh J., Gansevoort R.T. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010 Jun 12; 375(9731): 2073–2081. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60674-5.
2. Докина Е.Д., Шашина Н.Б., Бабанин В.С., Минушкина Л.О., Алексеева Л.А. Исследование артериальной жесткости в амбулаторной практике у лиц трудоспособного возраста. *Российский медицинский журнал*. 2017; 23 (4): 181–184 [Dokina E.D., Shashina N.B., Babanin V.S., Minushkina L.O., Alekseeva L.A. The study of arterial rigidity in out-patient practice among individuals of able-bodied age. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2017; 23 (4): 181–184. In Russian].
3. Бабанин В.С., Докина Е.Д., Берестовая Н.А., Алексеева Л.А. Распространенность кальцификации клапанных структур сердца у женщин с первичным остеопорозом. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2010; 3: 32–34 [Babanin V.S., Dokina E.D., Berestovskaya N.A., Alexejeva L.A. Incidence of cardiac valve calcification in women with primary osteoporosis. *Kremlin Medicine Journal* 2010; 3: 32–34. In Russian].
4. Everson-Rose S.A., Barinas-Mitchell E., Matthews K. et al. Serial Studies in Subclinical Atherosclerosis During Menopausal Transition (from the Study of Women's Health Across the Nation).

- Am. J. Cardiol.* 2018; 122(7): 1161-1168. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.06.039.
5. Costa-Hong V.A., Muela H.C.S., Macedo T.A. et al. Gender differences of aortic wave reflection and influence of menopause on central blood pressure in patients with arterial hypertension. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2018; 18(1): 123. doi: 10.1186/s12872-018-0855-8.
6. Abbas S.Z.(1), Sangawan V.(2), Das A.(3), Pandey A.K.(4). Assessment of Cardiovascular Risk in Natural and Surgical Menopause. *Indian J. Endocr. Metab.* 2018; 22(2): 223-228. doi: 10.4103/ijem.IJEM\_620\_17.
7. Casiglia E., Tikhonoff V., Boschetti G. et al. Arterial stiffness and related variables across menopausal status: an epidemiologic study. *J. Womens Health (Larchmt).* 2013; 22(1): 75-84. doi: 10.1089/jwh.2012.3666.
8. Hénaut L., Mary A., Chillon J.M. et al. The Impact of Uremic Toxins on Vascular Smooth Muscle Cell Function. *Toxins (Basel).* 2018; 10(6). pii: E218. doi: 10.3390/toxins10060218.
9. Voelkl J., Luong T.T., Tuffaha R. et al. SGK1 induces vascular smooth muscle cell calcification through NF- $\kappa$ B signaling. *J. Clin. Invest.* 2018; 128(7): 3024-3040. doi: 10.1172/JCI96477.
10. Wang Y.Q., Yang P.T., Yuan H. et al. Low bone mineral density is associated with increased arterial stiffness in participants of a health records based study. *J. Thorac. Dis.* 2015; 7(5): 790-798. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.47.
11. Sharma D., Larriera A.I., Palacio-Mancheno P.E. et al. The effects of estrogen deficiency on cortical bone microporosity and mineralization. *Bone.* 2018; 110: 1-10. doi: 10.1016/j.bone.2018.01.019.
12. Fujihara Y., Nawata H., Honda M. et al. Comparative study of the correlation between atherosclerosis and osteoporosis in women in Japan and Mongolia. *J. Gen. Fam. Med.* 2017; 18(5): 237-243. doi: 10.1002/jgf2.56.
13. Tanna N., Patel K., Moore A.E. et al. The relationship between circulating adiponectin, leptin and vaspin with bone mineral density (BMD), arterial calcification and stiffness: a cross-sectional study in post-menopausal women. *J. Endocrinol. Invest.* 2017; 40(12): 1345-1353. doi: 10.1007/s40618-017-0711-1.
14. Gaudio A., Fiore V., Rapisarda R. et al. Sclerostin is a possible candidate marker of arterial stiffness: Results from a cohort study in Catania. *Mol. Med. Rep.* 2017; 15(5): 3420-3424. doi: 10.3892/mmr.2017.6390.
15. Li X.S., He H., Zhao Y.L. et al. Bone Mineral Density Is Negatively Associated With Arterial Stiffness in Men With Hypertension. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* 2016; 18(11): 1106-1111. doi: 10.1111/jch.12848.
16. Frysz M., Deere K., Lawlor D.A. et al. Bone Mineral Density Is Positively Related to Carotid Intima-Media Thickness: Findings From a Population-Based Study in Adolescents and Premenopausal Women. *J. Bone. Miner. Res.* 2016; 31(12): 2139-2148. doi: 10.1002/jbmr.2903.
17. Avramovski P., Avramovska M., Sikole A. Bone Strength and Arterial Stiffness Impact on Cardiovascular Mortality in a General Population. *J. Osteoporos.* 2016; 2016:7030272. doi: 10.1155/2016/7030272.
18. Wang Y.Q., Yang P.T., Yuan H. et al. Low bone mineral density is associated with increased arterial stiffness in participants of a health records based study. *J. Thorac. Dis.* 2015; 7(5): 790-798. doi: 10.3978/j.issn.2072-439.2015.04.47.
19. Dadonienė J., Čypienė A., Rinkūnienė E. et al. Vitamin D and functional arterial parameters in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Adv. Med. Sci.* 2016; 61(2): 224-230. doi: 10.1016/j.advms.2015.12.007.
20. Gepner A.D., Haller I.V., Krueger D.C. et al. A randomized controlled trial of the effects of vitamin D supplementation on arterial stiffness and aortic blood pressure in Native American women. *Atherosclerosis.* 2015; 240(2): 526-528. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.795.
21. Tsai S.S., Lin Y.S., Hwang J.S., Chu P.H. Vital roles of age and metabolic syndrome-associated risk factors in sex-specific arterial stiffness across nearly lifelong ages: Possible implication of menopause and andropause. *Atherosclerosis.* 2017; 258: 26-33. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.01.023.
22. Cohoon K.P., Criqui M.H., Budoff M.J. et al. Relationship of Aortic Wall Distensibility to Mitral and Aortic Valve Calcification: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Angiology.* 2018; 69(5): 443-448. doi: 10.1177/0003319717730636.

Для корреспонденции / Corresponding author  
Шашина Наталья Борисовна / Shashina Natalya  
shatusa@yandex.ru

Конфликт интересов отсутствует