



УДК 618.173:616.1-036.2:616-055.2

ТЯЖЕСТЬ СИМПТОМОВ МЕНОПАУЗЫ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК У ЖЕНЩИН

В.И. ВОЛКОВ¹
А.С. ИСАЕВА¹
М.Н. ВОВЧЕНКО¹
Т.А. СТРУК²
О.А. БЕЛОДЕД²

¹ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой Национальной академии медицинских наук», г. Харьков

²Харьковская Национальная медицинская академия последипломного образования, г. Харьков

e-mail: info@therapy.gov.ua

Менопауза является переломным моментом в жизни женщины и тяжесть ее течения, возможно, определяется состоянием здоровья пациентки в последующем. Целью работы было оценить изменения в сердечно-сосудистой системе у пациенток в перименопаузе и их связь с тяжестью течения климактерия. Были проанализированы данные 155 пациенток, находящихся в периоде перименопаузы и не имеющих ишемической болезни сердца. Для определения гормонального статуса женщин определяли уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Тяжесть симптомов климактерия оценивали при помощи опросника Куперман в модификации Уваровой. Все пациентки были разделены на две группы в зависимости от уровня ФСГ: менее 30 МЕ/л (пременопауза) и более 30 МЕ/л (постменопауза). Было выявлено, что исследуемые группы достоверно отличались по возрасту, уровню ФСГ, прогестерона и SCORE, тогда как тяжесть симптомов менопаузы в группах не отличалась. При проведении регрессионного анализа установили, что тяжесть симптомов климактерия зависит от уровня систолического артериального давления, фолликулостимулирующего гормона и уровня прогестерона. Сердечно-сосудистый риск (SCORE) был связан с уровнем фолликулостимулирующего гормона, NO₂, ApoA1 и тяжестью симптомов климактерия.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система, менопауза, климактерий.

Сердечно-сосудистая система одна из первых претерпевает в ходе климактерия значительные изменения [1, 6]. Известно, что как в самом миокарде, так и в эндотелии и в гладких мышцах сосудов находятся рецепторы как эстрадиолу, так и к прогестерону. Как эстрадиол, так и прогестерон способны замедлять и предотвращать апоптоз кардиомиоцитов и формирование фиброза и обладают анаболическими эффектами. Эстрадиол и прогестерон влияют на проводящую систему сердца, а также способны повышать силу сердечных сокращений [5]. Показано, что половые стероиды могут модулировать синтез оксида азота и, помимо этого, оказывать прямое релаксирующее влияние на гладкую мускулатуру сосудов [1]. Описан целый ряд метаболических эффектов эстрадиола и прогестерона: влияние на обмен холестерина, систему гемостаза, чувствительность тканей к инсулину. В связи с такой многогранностью действия половых стероидов на сердечно-сосудистую систему и преимущественным возникновением ишемической болезни после менопаузы, многие кардиологи рассматривают менопаузу как независимый и специфичный для женщин фактор сердечно-сосудистого риска.

Целью настоящей работы было оценить изменения в сердечно-сосудистой системе у пациенток в перименопаузе и их связь с тяжестью течения климактерия.

Материалы и методы. Было проведено одномоментное исследование, в которые включались пациентки в периоде перименопаузы. Критериями исключения были острый коронарный синдром, сахарный диабет, сердечная недостаточность III – IV ф.к., пороки клапанов сердца, онкопатология, хронические обструктивные заболевания легких, хроническая болезнь почек, нарушения гормонпродуцирующей функции щитовидной железы, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, острые воспалительные процессы, постменопауза более 5 лет, хирургическая менопауза, возраст старше 65 лет. Всем пациенткам рассчитывался сердечно-сосудистый риск по системе SCORE. Для исключения ИБС использовали данные нагрузочных тестов, анализ ЭКГ (наличие зубца Q, QS), коронарографию. Для оценки гормонального статуса определяли фолликулостимулирующий гормон (ФСГ). У женщин с сохраненной менструальной функцией забор крови проводился натощак в первые 3 дня менструального цикла. Уровень ФСГ в сыворотке определяли иммуноферментным методом с использованием набора реактивов Гонадотропин ИФА-ФСГ производства ООО «Компания Алкор Био» (Российская Федерация). Тяжесть симптомов менопаузы оценивали при помощи опросника по оценке менопаузального индекса (МИ) Куперман в модификации Уваровой. Данный опросник пациентки заполняли совместно с врачом – исследователем.

Протокол исследования был одобрен Локальной этической комиссией ИТ НАМНУ, все пациентки были проинформированы о цели исследования и подписали информированное согласие для участия в исследовании.



Полученные результаты обрабатывали методами вариационной и параметрической статистики медико – биологического профиля с помощью пакета статистических программ Exel for Windows и IBM SPSS 19.0. Для оценки связи признаков использовали метод пошагового регрессионного анализа. Достоверности различий оценивали с помощью критерия Стьюдента (t) для 95% доверительного интервала.

Результаты. Всего было включено в исследование 166 пациенток. После проведенного медицинского обследования 11 пациенток были исключены в связи с обнаружением и подтверждением у них ИБС, и для анализа были использованы данные, полученные при обследовании 155 пациенток.

Среди включенных пациенток гипертоническая болезнь сердца была выявлена у 113 (72,9%), дислипидемии – у 59 (38,1%), курение – у 15 (9,6%), курение в прошлом курили еще 7 (4,5%), ожирение – у 70 (45,1%). Средний возраст наступления менопаузы во всей группе был 52±4,3. В обследованной группе 49 (31,6%) пациенток получали статины (аторвастатин или симвастатин) для коррекции дислипидемии. Антигипертензивную терапию получали 97 (62,5%) пациенток. Изначально пациентки были разделены на две группы в зависимости от гормонального статуса. Клиническая характеристика обследованных пациенток в зависимости от гормонального статуса представлена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика обследованной популяции пациенток, находящихся в перименопаузе

Показатели	ФСГ МЕ/л		P
	Группа 1 _{фег} ФСГ <32 n= 55	Группа 2 _{фег} ФСГ >32 n= 100	
Возраст, годы	51.2±1.02	56.53±0.59	p=0.00002
ФСГ, МЕ/л	14.3±1.2	64.00±1.56	p=0.000001
Прогестерон, нг/мл	7.7±2.4	2.7±0.07	p=0.05
ИМТ, кг/м ²	30.08±0.85	28.88±0.43	
САД, мм.рт.ст	139.70±5.1	140.34±2.60	
ДАД, мм.рт.ст	87.18±2.13	86.19±1.24	
ЧСС, уд./мин.	75.62±2.34	75.57±1.48	
Общий ХЛ, ммоль/л	5.24±0.14	5.14±0.11	
ХЛ ЛПНП, ммоль/л	3.33±0.15	3.32±0.11	
ХЛ ЛПОНП, ммоль/л	0.64±0.04	0.69±0.04	
ХЛ ЛПВП, ммоль/л	1.27±0.04	1.21±0.03	
ТГ, ммоль/л	1.44±0.09	1.51±0.08	
Апо В, мг/дл	89.19±4.79	89.17±3.37	
АпоА1, мг/дл	124.68±6.05	125.97±4.17	
АпоВ/АпоА1	0.72±0.04	0.71±0.02	
SCORE	1.02±0.17	1.7±0.13	P=0.003

Таким образом, исследуемые группы (до и после менопаузы) достоверно отличались по возрасту, уровню ФСГ, прогестерона и SCORE, тогда как тяжесть симптомов менопаузы в группах достоверно не отличалась. Так, менопаузальный индекс (МИ) в группе 1_{фег} составил – 38,98±1,63 и в группе 2_{фег} – 36,80±1,12 (p=0,27).

Корреляционный анализ показал, что МИ был связан со SCORE (k = 0,2, p=0,002) (рис.1) и с ИМТ (k = 0,18, p=0,008). Помимо этого, обнаружена корреляционная связь между показателем SCORE и уровнем метаболитов оксида азота NO₂+NO₃ (k = 0,164, p=0,02).

Для того, чтобы оценить связь между различными параметрами, отражающими изменения в организме женщины в процессе перименопаузы и тяжесть ее течения был проведен пошаговый регрессионный анализ.

Выявлено, что тяжесть симптомов менопаузы (менопаузальный индекс) зависела от уровня артериального давления, уровня прогестерона и ФСГ. На тяжесть симптомов менопаузы не влиял индекс массы тела, показатели, отражающие метаболизм оксида азота и холестерина.

Для оценки влияния различных показателей на уровень сердечно-сосудистого риска также был проведен регрессионный анализ, где зависимой переменной был показатель SCORE.

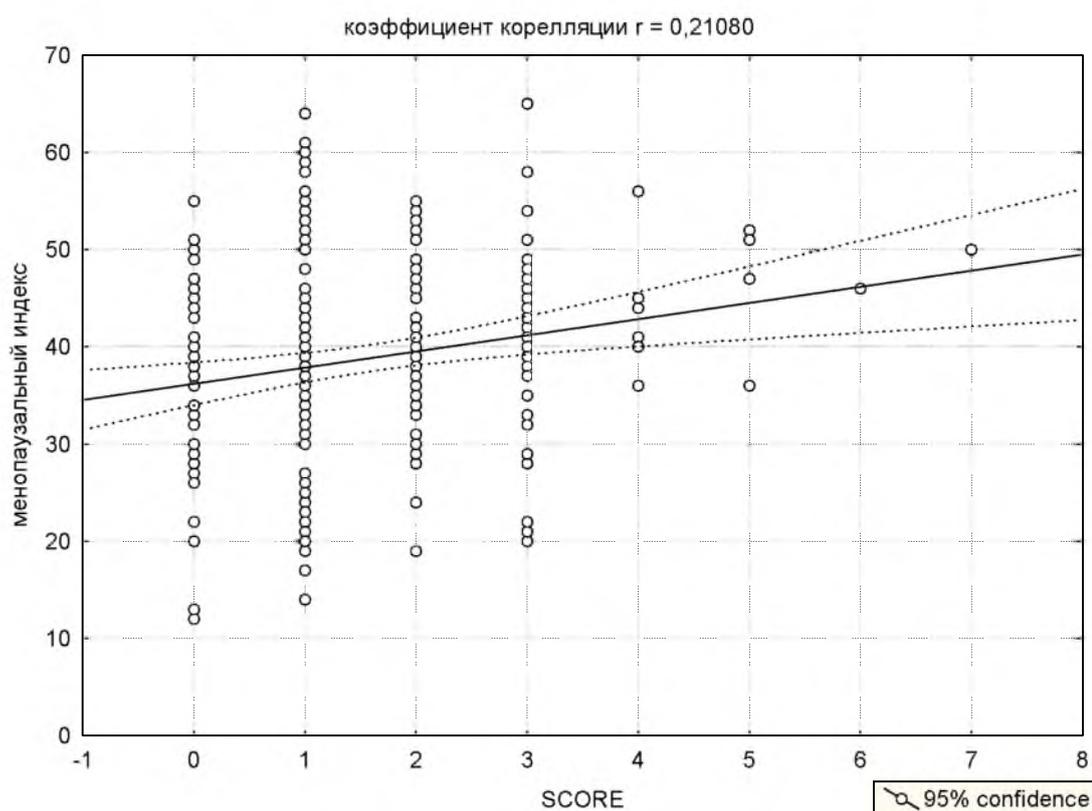


Рис. 1. Выявлена корреляционная связь между уровнем SCORE и тяжестью симптомов менопаузы (менопаузальный индекс)

Таблица 2

Показатели, оказывающие влияние на тяжесть симптомов менопаузы (МИ) у обследованных пациенток (результаты пошагового регрессионного анализа)

	$\beta \pm \delta$	$B \pm \delta$	T	P
САД, мм.рт.ст	$0,2606 \pm 0,05$	$0,102 \pm 0,02$	4,4	$0,000012$
Прогестерон	$-0,1377 \pm 0,05$	$-0,214 \pm 0,08$	-2,5	$0,011$
Курение	$0,14 \pm 0,06$	$3,4 \pm 1,44$	2,4	$0,01$
ФСГ	$-0,2139 \pm 0,09$	$-0,09 \pm 0,04$	-2,3	$0,019$
(NO ₂ +NO ₃)	$0,107 \pm 0,05$	$0,046 \pm 0,02$	1,9	$0,47$
ТГ	$-0,070 \pm 0,05$	$-0,952 \pm 0,7$	-1,2	$0,19$
ИМТ	$0,075 \pm 0,05$	$0,161 \pm 0,12$	1,2	$0,21$
АпоА ₁	$0,062 \pm 0,05$	$0,05 \pm 0,04$	1,1	$0,24$
NO ₂	$-0,056 \pm 0,05$	$-0,70 \pm 0,66$	-1,1	$0,29$

Таблица 3

Показатели, оказывающие влияние на уровень сердечно – сосудистого риска (SCORE) у обследованных пациенток (результаты пошагового регрессионного анализа)

	$\beta \pm \delta$	$B \pm \delta$	T	P
ИМТ	$0,18 \pm 0,04$	$0,03 \pm 0,0081$	4,4	$0,000013$
ЧСС	$0,17 \pm 0,039$	$0,012 \pm 0,002$	4,4	$0,00012$
ФСГ	$0,095 \pm 0,038$	$0,0027 \pm 0,001$	2,4	$0,0142$
NO ₂	$-0,097 \pm 0,039$	$-0,082 \pm 0,033$	-2,5	$0,0140$
МИ	$0,066 \pm 0,039$	$0,004 \pm 0,002$	1,9	$0,05$
АпоА ₁	$0,075 \pm 0,038$	$0,003 \pm 0,001$	1,9	$0,05$
NO ₂ +NO ₃	$0,058 \pm 0,36$	$0,001 \pm 0,001$	1,5	$0,13$
Прогестерон	$-0,048 \pm 0,03$	$-0,007 \pm 0,005$	-1,2	$0,22$



Таким образом, на сердечно – сосудистый риск у женщин в перименопаузе оказывали влияние уровень фолликулостимулирующего гормона, NO₂, ApoA₁ и тяжесть симптомов. В свою очередь на степень выраженности симптомов менопаузы влияли уровень систолического артериального давления и уровни изучаемых половых гормонов.

Результаты и обсуждение. Роль менопаузы в развитии и прогрессировании заболеваний сердечно-сосудистой системы хорошо известна и описана в литературе. Более того, многие авторы рассматривают менопаузу как специфичный для женщин фактор риска. В связи с этим неоднократно предпринимались попытки выделить те характеристики менопаузы, с которыми можно было бы связать повышение сердечно-сосудистого риска. Хорошо известно, что наиболее частым, но не единственным, неприятным субъективным ощущением женщин в этом периоде являются приливы. Связь между приливами и риском сердечно-сосудистых событий была показана в работе Szmulowicz E.D. et al. Но авторами была выявлена связь только между риском развития сердечно-сосудистого события/общей смертностью и приливами только в позднем периоде менопаузы. Тогда как, приливы, которые отмечались в раннем периоде перименопаузы, не влияли на сердечно – сосудистый риск. Более того, у женщин, испытывавших приливы в раннем периоде менопаузы, был ниже риск развития сердечно-сосудистого события, инсульта и смерти от всех причин [8]. В исследованиях WHI и HERS было показано, что именно женщины, испытывающие приливы имели более высокий риск развития ИБС на фоне гормональной заместительной терапии [3, 7]. В исследовании SWAN было выявлено, что у женщин, страдающих приливами, чаще отмечается эндотелиальная дисфункция, более выражена кальцификация аорты и выше толщины комплекса интима-медиа [9]. Известно, что женщины, страдающие приливами в периоде перименопаузы, имеют более высокие цифры артериального давления [2]. Показано, что ночные приливы имеют особое значение у женщин, испытывающих их выше риск развития сердечно – сосудистое событие [10].

Особенностью представленного нами исследование является то, что для оценки тяжести симптомов менопаузы учитывались не только приливы, но и другие симптомы. Известно, что жалобы пациенток в перименопаузе также включают и болевые ощущения в грудной клетке, изменения настроения, бессонницу, нарушения со стороны половых органов. В разных периодах климактерия преобладают те или иные жалобы, а приливы характерны в большей степени для раннего периода и перехода от пременопаузы и перименопаузе [4]. Поэтому ориентироваться только на приливы для оценки тяжести течения менопаузы не является корректным. Так, использованный нами индекс Куперман в модификации Уваровой позволяет оценить и психические/неврологические и урогенитальные симптомы, а также изменения со стороны кожи. Особенно, это важно для тех женщин, которые не испытывают приливы или легко их субъективно переносят, но страдают от неустойчивого настроения, изменений половых органов или кожи. Такие пациентки реже обращаются к кардиологу, чаще к другим соответствующим специалистам и адекватная оценка сердечно-сосудистого риска у них может не проводится. Нами показано, что у пациенток в перименопаузе отмечалась прямая корреляционная связь между тяжестью симптомов климактерия и сердечно-сосудистым риском. В том случае, если эти пациентки первоначально обращаются к врачам других специальностей, им следует рекомендовать обследование у кардиолога.

Перспективы: изучения дополнительных факторов, оказывающих влияние на уровень сердечно – сосудистого риска позволит разработать более эффективные схемы профилактики у пациенток женского пола.

Выводы:

1. У пациенток в перименопаузе тяжесть симптомов климактерия положительно коррелирует с уровнем сердечно – сосудистого риска, оцененного по системе SCORE.
2. Тяжесть симптомов климактерия зависит от уровня систолического артериального давления, фолликулостимулирующего гормона, уровня прогестерона и курения

Литература

1. Cancelo M.J. Cardiovascular Risk During the Menopause/ M.J. Cancelo, C. Castelo-Branco // *Vascular Disease Prevention*. – 2009. – 6. – p.103-108
2. Gerber L.M. Hot flashes are associated with increased ambulatory systolic blood pressure/ L.M. Gerber, L.L. Sievert, K. Warren, T.G. Pickering, J.E. Schwartz // *Menopause*. – 2007. – 14. – p. 308-315
3. Huang A.J. Hot flushes, coronary heart disease, and hormone therapy in postmenopausal women / A.J. Huang, G.F. Sawaya, E. Vittinghoff, F. Lin, D. Grady // *Menopause*. – 2009. – Jul-Aug. – 16(4). – p.639-43
4. Maartens L.W. Climacteric complaints in the community / L.W. Maartens, G.L. Leusink, J.A. Knottnerus et al. // *Fam Pract*. – 2001. – Apr. – 18(2). – p.189-194.
5. Nakamura H. Progesterone regulates cardiac repolarization through a nongenomic pathway: an in vitro patch-clamp and computational modeling study / H. Nakamura, J. Kurokawa, C.X. Bai et al. // *Circulation*. – 2007. – Dec 18. – 116(25). – p.2913-22
6. Nelson H.D. Menopause / H.D. Nelson // *Lancet*. – 2008. – 371. – p.760-770.



7. Rossouw J.E. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause / J.E. Rossouw, R.L. Prentice, J.E. Manson et al. // JAMA. – 2007. – 297. – p.1465–1477
8. Szmuiłowicz E.D. Vasomotor symptoms and cardiovascular events in postmenopausal women / E.D. Szmuiłowicz, J.E. Manson, J.E. Rossouw et al. // Menopause. – 2011. – June. – 18(6). – p.603–610.
9. Thurston R.C. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study / R.C. Thurston, K. Sutton-Tyrrell, S.A. Everson-Rose, R. Hess, K.A. Matthews // Circulation. – 2008. – 118. – p.1234–1240
10. Thurston R.C. Vasomotor symptoms and lipid profiles in women transitioning through menopause/ R.C. Thurston, E.I. Khoudary SR, K. Sutton-Tyrrell // Obstet Gynecol. – 2012. – Apr. – 119(4). – p.753–61

THE SEVERITY OF MENOPAUSAL SYMPTOMS AND CARDIOVASCULAR RISK IN WOMEN

V.I. VOLKOV¹
G.S. ISAYEVA¹
M.N. VOVCHENKO¹
T.A. STRUK²
O.A. BELODED²

¹The State Institute "Institute of Therapy by Name L.T. Maloy of Ukrainian Academy of Medical Science", Kharkov, Ukraine

²Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkov, Ukraine

e-mail: info@therapy.gov.ua

Menopause is a crucial time in the life of any women. Perhaps the severity of menopausal symptoms defines further state of female health. The aim of the study is to assess changes of cardiovascular system during perimenopause and the connection between this changes and severity of menopausal symptoms. The data of 155 premenopausal women without coronary heart disease were analyzed. To assess women hormonal state follicle stimulating hormone was measured. The severity of menopausal symptoms was evaluated with the help of Kupperman questionnaire form in Uvarova modification. All women were defined into two groups according to follicle stimulating hormone. Women with follicle stimulating hormone higher 30 MU/l were classified as postmenopausal. It was shown that groups of pre – and postmenopausal women significantly differ in age, progesterone, follicle stimulating hormone level, and SCORE. The severity of menopausal symptoms was the same in studied groups. Regression analysis revealed that severity of menopausal symptoms depended on systolic blood pressure, follicle stimulating hormone level, progesterone level. The link between cardiovascular risk (SCORE) and follicle stimulating hormone, NO₂, ApoA1, and severity of menopausal symptoms was found.

Key words: cardiovascular system, menopause, climacteric.