

# Сердечно-сосудистый риск и его связь с гормональным статусом у пациенток в период перименопаузы

А.С. Исаева<sup>1</sup>, А.В. Мартыненко<sup>2</sup>, В.И. Волков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

<sup>2</sup> Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сердечно-сосудистый риск, менопауза, фолликулостимулирующий гормон

В большом количестве исследований показано, что вероятность развития сердечно-сосудистого заболевания, в первую очередь ишемической болезни сердца (ИБС), у женщин после менопаузы значительно возрастает [1, 3]. При этом такие шкалы, как Фремингемский калькулятор риска, SCORE, PROCAM, QRisk и шкала Reynolds, не учитывают менопаузу как отдельный параметр при оценке сердечно-сосудистого риска. Отчасти это обусловлено тем, что когда проводили наиболее масштабные исследования по оценке значимости факторов риска, не было еще сформулировано четких лабораторных критериев менопаузы. Это состояние оценивали, как правило, по данным анамнеза, что приводило к большому количеству диагностических ошибок, и корректная оценка женского гормонального статуса была невозможна. На современном этапе развития медицинских знаний можно четко проследить эндокринные изменения в организме женщины.

Так, первоначально лабораторно можно зафиксировать снижение содержания ингибина В и/или антимюллерова гормона, при еще низком уровне фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Этот отражает утрату репродуктивной функции при относительно сохраненном уровне эстрогенов. Более того, в данный период перименопаузы может наблюдаться относительная гиперэстрогения. В то же время, именно с эстрогенами связывают благоприятные для сердечно-сосудистой системы эффекты половых гормонов. Далее на протяжении перименопаузы

уровень эстрадиола постепенно снижается, что сопровождается увеличением содержания ФСГ. После повышения уровня ФСГ более 32 МЕ/л состояние женщины расценивают как менопаузу, характеризующуюся полной утратой репродуктивной функции [4, 7]. Уровень эстрадиола на этом этапе достаточно низкий, и эстрон становится основным гормоном женского организма. Хотя ингибин В и антимюллеров гормон широко используют для оценки репродуктивной функции женщины, после завершения исследования SWAN именно уровень ФСГ, превышающий 32 МЕ/л, было предложено как маркер менопаузы [8]. Данный показатель прост для лабораторной оценки, хорошо воспроизводим, доступен, но в литературе практически нет данных о его связи с сердечно-сосудистым риском.

Цель работы – оценить сердечно-сосудистый риск у пациенток в период перименопаузы и определить тот период жизни, в который уровень сердечно-сосудистого риска наиболее зависим от гормонального статуса женщины.

## Материал и методы

Проведено одномоментное исследование, в которое включали пациенток без ИБС, прошедших соответствующее обследование перед назначением гормональной заместительной терапии и находившихся в период перименопаузы. В исследование не включали лиц с острым коронарным синдромом, сахарным диабетом средней и тяжелой степени тяжести, сердечной

недостаточностью III–IV функционального класса, пороками клапанов сердца, онкопатологией, хроническими обструктивными заболеваниями легких, хронической болезнью почек II стадии и выше, нарушениями гормонопродуцирующей функции щитовидной железы, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, заболеваниями, ограничивающими продолжительность жизни до 1 года, с острыми воспалительными процессами, лиц, находившихся в состоянии постменопаузы более 5 лет, с хирургической менопаузой, женщин старше 65 лет.

Всем обследованным рассчитывали сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE.

Для оценки гормонального статуса определяли уровень ФСГ. У женщин с сохраненной менструальной функцией забор крови проводили натощак в первые 3 дня менструального цикла. Уровень ФСГ в сыворотке определяли иммуноферментным методом с использованием набора реактивов «Гонадотропин ИФА-ФСГ» (ООО «Компания Алкор Био», Российская Федерация).

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, параметрической и непараметрической статистики медико-биологического профиля с помощью пакета статистических программ Excel for Windows и IBM SPSS 20.0. Анализ зависимости между показателями качества жизни и различными клиническими и биохимическими характеристиками исследуемой популяции проводили методом пошаговой регрессии. Достоверность различий для выборок с нормальным распределением оценивали с помощью критерия Стьюдента (t) для 95 % доверительного интервала; для выборок, не соответствующих критерию нормальности, – на основании двухфакторного рангового дисперсионного анализа Фридмана для связанных выборок на уровне значимости  $P < 0,005$ .

## Результаты и их обсуждение

В исследование включено 267 женщин. После проведенного медицинского обследования 48 пациенток были исключены в связи с обнаружением и подтверждением у них ИБС. Таким образом, для анализа использовали дан-

Таблица 1  
Характеристика обследованной популяции пациенток, находящихся в период перименопаузы

Показатель	Величина показателя в группах	
	1-й (n=75)	2-й (n=144)
Возраст, годы	53,30±4,04	56,67±0,62*
ФСГ, МЕ/л	16,10±1,50	61,92±1,56
Ингибин В	30,20±8,40	28,13±1,89
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	29,81±0,96	29,17±0,49
Систолическое АД, мм рт. ст.	141,02±7,60	140,42±2,91
Диастолическое АД, мм рт. ст.	86,36±2,27	86,99±1,39
Частота сокращений сердца в 1 мин	74,07±2,31	76,00±1,66
Общий ХС, ммоль/л	5,24±0,17	5,14±0,12
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,33±0,15	3,29±0,11
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,64±0,04	0,69±0,04
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,27±0,04	1,21±0,03
Триглицериды, ммоль/л	1,42±0,09	1,51±0,08
АпоВ, мг/дл	87,50±4,61	89,17±3,37
АпоА <sub>1</sub> , мг/дл	123,23±5,35	125,97±4,17
АпоВ/АпоА <sub>1</sub>	0,71±0,03	0,71±0,02
SCORE	1,19±0,19	1,34±0,15°

**Примечание.** Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми в 1-й группе: \*  $P=0,00006$ ; °  $P=0,02$ . АД – артериальное давление; ХС – холестерин; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; апоА – апопротеин А; апоВ – апопротеин В.

ные, полученные при обследовании 219 женщин. Для исключения ИБС использовали данные нагрузочных тестов, анализ ЭКГ (обнаружение зубца Q, QS), части пациенток была проведена коронарография.

Гипертоническую болезнь сердца регистрировали у 160 (73,01 %) лиц, дислипидемии – у 101 (46,11 %), курение – у 21 (9,5 %), ожирение – у 47 (21,46 %). Средний возраст наступления менопаузы во всей группе был (51,0±4,1) года, 12 (5,4 %) пациенток подтвердили прием контрацептивов в анамнезе. В обследованной группе 87 (39,7 %) пациенток получали статины (аторвастатин или симвастатин) для коррекции дислипидемии. Антигипертензивную терапию получали 143 (65,3 %) пациентки (лизиноприл – 113 (51,6 %); 91 (41,5 %) – гидрохлоротиазид; 46 (21 %) – метопролола сукцинат; 34 (15,5 %) – амлодипин).

Изначально обследованные были разделены на две группы в зависимости от гормо-

Таблиця 2

Уровень ФСГ и возраст в различных группах пациенток в зависимости от уровня риска по шкале SCORE

Показатель	Медиана показателя у пациенток со значением SCORE					
	0 (n=47)	1 (n=76)	2 (n=39)	3 (n=40)	4 (n=11)	5 (n=6)
ФСГ, МЕ/л	16,420	40,885	51,800	62,265	68,210	68,495
Возраст, годы	47,000	54,000	60,000	61,000	61,000	62,000

нального статуса. В соответствии с критериями менопаузы пациентки были разделены на группы: 1-я – лица с уровнем ФСГ более 23 МЕ/л и 2-я – с уровнем ФСГ менее 32 МЕ/л. Клиническая характеристика пациенток в зависимости от гормонального статуса представлена в табл. 1.

Следует отметить, что большинство пациенток относились к группе низкого и среднего риска. Из всех параметров в 1-й и 2-й группах достоверно отличался возраст и уровень сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE. Так как показатель SCORE напрямую зависит от возраста, а уровень ФСГ также связан с биологическим возрастом пациентки (рисунок), данный подход к анализу групп не дает наглядного представления о влиянии ФСГ на уровень SCORE.

Для оценки воздействия гормонального статуса на уровень сердечно-сосудистого риска у обследованных все данные были разбиты на 6 групп согласно значениям SCORE, при этом из анализа были удалены два случая со значениями SCORE 6 и SCORE 7, так как для

них не могла быть создана отдельная группа. Достоверность различия между группами была проверена на основании двухфакторного рангового дисперсионного анализа Фридмана для связанных выборок на уровне значимости  $P < 0,005$ . В качестве признака, центрирующего распределения, была выбрана медиана, поскольку ряд групп не соответствовал тесту на нормальное распределение. Результаты представлены в табл. 2.

Во всех группах отмечено увеличение ФСГ и возраста с повышением риска по SCORE. При этом в группах со SCORE 3 и SCORE 4 при одинаковом значении медианы возраста – 61 год, меньшее значение медианы ФСГ соответствует меньшему значению уровня риска по SCORE. Следует отметить, что группы со SCORE 3, SCORE 4 и SCORE 5 при оценке риска по шкале SCORE попадают в общую возрастную группу 59–65 лет.

Факторный анализ всей совокупности данных указывает на наличие двух факторов, формирующих повышение уровня риска по шкале

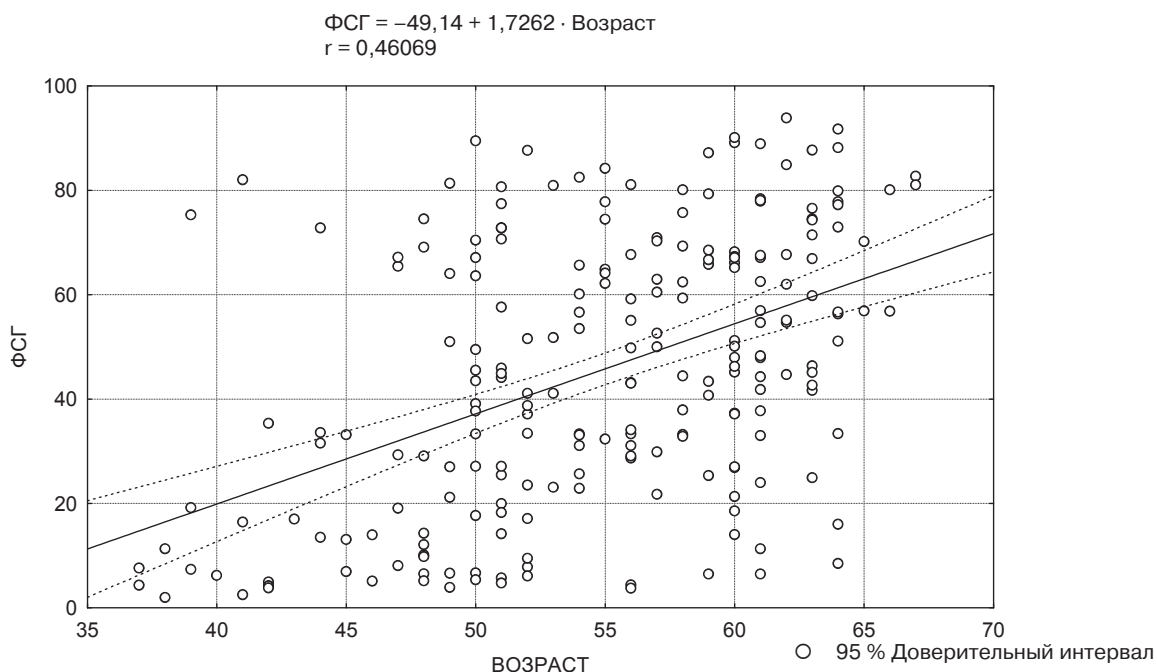


Рисунок. Связь между уровнем ФСГ и возрастом пациенток.

Таблица 3

Факторные координаты по переменным «ФСГ» и «Возраст», представленные для шести групп пациенток, образованных в соответствии с уровнем SCORE

Показатель	Факторы	SCORE 0	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3	SCORE 4	SCORE 5
ФСГ	1	26,2	23,2	24,1	18,7	13,1	33,5
	2	-0,3	-0,2	-0,4	0,1	0,8	0,5
Возраст	1	1,7	1,2	2,1	-0,2	-2,4	-2,1
	2	5,1	4,1	4,1	3,9	4,6	4,9

SCORE. Так, дальнейший анализ методом главных компонент позволяет идентифицировать факторы как гормональный и возрастной.

Гормональный фактор преимущественно связан с ФСГ, тогда как возрастной определялся не только календарным возрастом пациентки, но и был связан с гормональным статусом женщины. В табл. 3 представлены факторные координаты по переменной «ФСГ» и переменной «Возраст» для шести групп обследованных, распределенных в соответствии со значением SCORE.

Представленные в табл. 3 данные демонстрируют, что ФСГ в полном объеме представляет гормональный фактор 1 (максимальное факторное нагружение от фактора 2 наблюдается в группе SCORE 4 и не превышает 6 %). В то же время для формирования переменной «Возраст» имеют существенное значение не только фактор 2, но и фактор 1 («ФСГ») – до 34 % общего факторного нагружения в группах SCORE 2 и SCORE 4. Так, корректировка гормонального статуса (оцененного по ФСГ) оказывает существенное влияние на уровень SCORE. Таким образом, полученные данные демонстрируют, что оценка сердечно-сосудистого риска у женщин в период перименопаузы определяется не только их биологическим возрастом, но и зависит от гормонального статуса. В первую очередь, это имеет значение для пациенток с естественной менопаузой в возрасте от 60 до 65 лет.

Роль менопаузы как специфичного для женщин фактора риска длительно и активно обсуждают в литературе. Данные представленных исследований часто противоречивы. Так, например, впервые значение менопаузы как фактора сердечно-сосудистого риска было показано во Фремингемском исследовании, включившем 2873 пациентки. В ходе 24-летнего наблюдения выявлено двукратное повышение относительного риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в период постме-

нопаузы по сравнению с женщинами до менопаузы. Это ассоциированное с менопаузой увеличение риска наблюдали в рамках одной возрастной группы – до 55 лет. Следует отметить, что в данной работе не выделяли отдельно естественную и хирургическую менопаузу, что является несомненным недостатком. Также менопаузу оценивали анамнестически [3]. Достаточно противоречивые данные были получены в исследовании Nurses' Health Study, включившем 121 700 женщин в возрасте 30–55 лет. Так, было показано возрастание сердечно-сосудистого риска после менопаузы при нормализации групп по возрасту при 5-летнем интервале. После оценки этих данных с нормализацией по возрасту при 1-летнем интервале риск даже уменьшался с 1,7 до 1,2 [6].

Не вызывает сомнения то, что хирургическая или медикаментозная менопауза – это фактор сердечно-сосудистого риска [5, 9]. Но это состояние отличается от естественной менопаузы скоротечностью и внезапностью изменений в гормональном статусе женщины. Естественная же менопауза, если она растянута во времени, характеризуется постепенной сменой различных фаз гормонального гомеостаза и прогрессивным повышением ФСГ, отражающим различный уровень эстрогенодефицита. Уровень ФСГ повышается с возрастом, но эта зависимость не имеет линейного характера [7, 8]. Так еще в тот момент, когда сохраняются последние менструации, ФСГ начинает повышаться, после чего резко возрастает и некоторое время сохраняется на стабильно высоком уровне, после чего происходит ассоциированное с возрастом снижение гормона [7]. В исследовании M.F. Sowers и соавторов было выделено 4 возрастных периода, характеризующихся различной скоростью изменения ФСГ [8]. Так, 1-я фаза отмечается в период, предшествующий 7 годам до последней менструации, характеризуется постепенным медленным ростом ФСГ; 2-я фаза отно-

сится к периоду жизни от 2 до 7 лет до последней менструации, ФСГ нарастает значительно быстрее; 3-я фаза, включающая 2 года до последней менструации и 1 год после последней менструации, характеризуется быстрым скачком ФСГ; 4-я фаза относится к периоду жизни после 1 года от последней менструации, ФСГ устанавливается на определенном плато. Такая сложная связь между возрастом, данными анамнеза и уровнем ФСГ подтверждает, что выявление влияния возраста и репродуктивного старения на сердечно-сосудистый риск – непростая задача. В нашей работе показано, что в возрасте 60–65 лет уровень сердечно-сосудистого риска в большой степени обусловлен значением ФСГ. Этот период соответствует в среднем десятилетнему периоду после последней менструации, и выявленная нами закономерность была несколько неожиданной. Теоретически можно было предполагать, что именно в этот период эффекты половых гормонов минимальны. Одним из возможных объяснений может быть сохраняющийся неонадный синтез эстрогенов в организме женщины. Так, после стремительных изменений в работе яичников, часть эстрогенов, прежде всего эстрона, сохраняются в жировой ткани. Возможно, пусть не в такой степени, как в репродуктивный период, но они могут оказывать некоторое благоприятное влияние на обмен липидов и уровень АД, обуславливая более низкие значения SCORE у пациенток одной и той же возрастной группы. Возможно, задействованы и другие физиологические механизмы.

Интересным является тот факт, что в проведенном нами исследовании показатель SCORE достоверно отличался в одной возрастной группе, используемой при оценке по шкале SCORE, и при этом зависел от ФСГ и варьировал от 3 до 5 %. А именно 5 % рубеж рекомендован для рассмотрения медикаментозной терапии [2]. Возможно, полученные нами данные помогут более корректно выбирать группу женщин среди пациенток одного возраста для проведения медикаментозной терапии.

Несмотря на сохраняющийся высокий интерес кардиологов к проблеме менопаузы, много вопросов остается до сих пор без ответа. Неизвестно, какие из характеристик климактерия (возраст наступления менопаузы, тяжесть ее течения, скорость развития симптомов и др.)

имеют наибольшее значение для прогнозирования развития сердечно-сосудистой патологии у женщин. Одна из первостепенных задач, на наш взгляд, – выявление доступных для практической медицины лабораторных показателей, определяющих сердечно-сосудистый риск у женщин. Так, значение возраста, уровня общего ХС, избыточной массы тела, сахарного диабета, ХС ЛПВП хорошо доказаны для обоих полов. Следует отметить, что многие из этих показателей также не учитываются системой SCORE. Хотя известно, что для женской популяции особое значение имеют сахарный диабет и курение [2], но именно наступление менопаузы и обусловленное им значение ФСГ может служить высоко специфичным для женской популяции фактором риска.

Таким образом, введение ФСГ как дополнительного показателя, повышающего точность оценки сердечно-сосудистого риска, позволит более корректно оценивать риск у женщин, разрабатывать программу первичной профилактики и, возможно, углубит представления врачей об изменениях в сердечно-сосудистой системе женщины в ходе климактерия.

**Ограничения исследования.** Исследование было спланировано как одномоментное, и, безусловно, необходимо длительное наблюдение за этими пациентками для оценки частоты развития сердечно-сосудистых событий. В данный момент продолжается такое наблюдение за описанной популяцией. Часть пациенток на момент включения в исследование уже получали терапию, которая может модифицировать прогноз тем или иным способом. Эффекты данной терапии будут учтены при анализе клинических исходов у обследованных. Изменения уровней ХС и АД также связаны с возрастом, но у части пациенток, получавших терапию, эти факторы были уже модифицированы, и нами не обнаружено корреляционных связей между возрастом и этими показателями.

**Дальнейшие перспективы.** Выявление факторов, модифицирующих сердечно-сосудистый риск у женщин, позволит более полноценно и корректно разрабатывать программы первичной профилактики, специфичные именно для женской популяции. Особое значение это имеет для пациенток с низким и средним риском, которые впоследствии составляют большую долю

лиц, страдаючих серцево-судинними захворюваннями.

## Висновки

1. Большинство пациенток в период перименопаузы имеют низкий и умеренный сердечно-сосудистый риск.

2. У женщин в период перименопаузы сердечно-сосудистый риск связан с их гормональным статусом, и в возрасте 60–65 лет уровень фолликулостимулирующего гормона имеет значительное влияние на показатель SCORE.

## Литература

1. Barrett-Connor E. Menopause, atherosclerosis, and coronary artery disease // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2013. – Jan 23. – pii: S1471-4892(13)00009-X.
2. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the

- European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 1635–1701.
3. Gordon T., Kannel W.B., Hjortland M.C., McNamara P.M. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study // *Ann. Intern. Med.* – 1978. – Vol. 89 (2). – С. 157–161.
4. Hall J.E. Neuroendocrine physiology of the early and late menopause // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2004. – Vol. 33 (4). – С. 637–638.
5. Kallen A.N., Pal L. Cardiovascular disease and ovarian function. // *Curr Opin Obstet Gynecol.* – 2011. – Vol. 23 (4). – С. 258–267.
6. Pines A. The Nurses' Health Study: unresolved issues after 20-years follow-up // *Maturitas.* – 2001. – Vol. 38 (3). – P. 231–233.
7. Randolph J.F. Jr., Sowers M.F., Bondarenko A. et al. Change in Estradiol and Follicle-Stimulating Hormone across the Early Menopausal Transition: Effects of Ethnicity and Age // *J. Clin. Endocrinol. Metabolism.* – 2004. – Vol. 89, N 4. – P. 1555–1561.
8. Sowers M.F. R., Zheng H., McConnell D. Follicle Stimulating Hormone and Its Rate of Change in Defining Menopause Transition Stages // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93 (10). – P. 3958–3964.
9. Wellons M., Ouyang P., Schreiner P.J. Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *Menopause.* – 2012. – Vol. 19 (10). – P. 1081–1087.

Поступила 19.08.2013 г.

## Серцево-судинний ризик і його зв'язок з гормональним статусом у пацієнок у період перименопаузи

Г.С. Ісаєва<sup>1</sup>, О.В. Мартиненко<sup>2</sup>, В.І. Волков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», Харків

<sup>2</sup> Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

Мета роботи – оцінити серцево-судинний ризик у пацієнок в період перименопаузи і визначити той період життя, в який рівень серцево-судинного ризику найбільше залежить від гормонального статусу жінки. Особливу увагу приділено ролі гормонального статусу, оціненого за рівнем фолікулостимулювального гормону. В одно-моментне дослідження залучили 219 пацієнок без ішемічної хвороби серця. Для оцінки серцево-судинного ризику було використано шкалу SCORE. Виявлено, що у більшості обстежених серцево-судинний ризик відповідав низькому або помірному. За допомогою факторного аналізу було показано, що в жінок у період перименопаузи серцево-судинний ризик пов'язаний з їх гормональним статусом, і у віці 60–65 років рівень фолікулостимулювального гормону має значний вплив на показник SCORE.

**Ключові слова:** серцево-судинний ризик, менопауза, фолікулостимулювальний гормон.

## Cardiovascular risk and its relation to hormonal state in perimenopausal women

G.S. Isayeva<sup>1</sup>, A.V. Martynenko<sup>2</sup>, V.I. Volkov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> L.T. Malaya Institute of Therapy NAMS of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup> V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

The present paper is dedicated to the problem of cardiovascular risk assessment in perimenopausal women. The special importance is given to understanding of woman hormonal balance impact, measured by the level of folliculi stimulating hormone. In a cross-sectional study 219 patients without coronary heart disease were included. In order to assess cardiovascular risk, SCORE scale was used. Cardiovascular risk was low or moderate in the majority of examined women. It was found that folliculi stimulating hormone had a most prominent impact upon cardiovascular risk in women 60–65 years old.

**Key words:** cardiovascular risk, menopause, folliculi stimulating hormone.