

ТЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ПРИ ЭНДОКРИННОМ СТАРЕНИИ ЖЕНЩИН

Канд. мед. наук А. С. ИСАЕВА, проф. В. И. ВОЛКОВ,
канд. биол. наук Т. Н. БОНДАРЬ, канд. мед. наук Д. Н. КАЛАШНИК

THE COURSE OF CORONARY ARTERY DISEASE AT ENDOCRINE AGING OF WOMEN

A. S. ISAYEVA, V. I. VOLKOV, T. N. BONDAR, D. N. KALASHNIK

Институт терапии им. Л. Т. Малой АМН Украины, Харьков

Представлены результаты исследования проявлений и течения ИБС у женщин в процессе эндокринного старения. Установлено, что у пациенток с высокой вариабельностью фолликулостимулирующего гормона и сохраненным гормональным статусом в пре- и перименопаузе чаще имеет место атипичный болевой синдром и более тяжелое течение заболевания.

Ключевые слова: женщины, ишемическая болезнь сердца, фолликулостимулирующий гормон, менопауза.

The findings of the research of the manifestations and course of coronary artery disease during endocrine aging are presented. It was established that in patients with high variability of follicle-stimulating hormone and preserved hormonal state during pre- and perimenopause, atypical pain syndrome and more severe course of the disease could be observed.

Key words: women, coronary artery disease, follicle-stimulating hormone, menopause.

Современные знания об ишемической болезни сердца (ИБС) были получены преимущественно при обследовании мужской популяции. На протяжении многих лет женщины недостаточно включались в клинические исследования и регистры по данному заболеванию. В то же время ИБС у женщин развивается не реже, чем у мужчин, отличается более тяжелым течением, худшим прогнозом и меньшей эффективностью терапии [1, 2]. Это диктует необходимость более глубокого изучения ИБС в женской популяции.

Многие авторы признают менопаузу дополнительным фактором риска сердечно-сосудистой патологии. Логичными являются попытки рассмотреть течение ИБС у женщин с позиции возрастных изменений половых гормонов. Так, наступающее со временем в организме женщины прогрессирующее повышение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в плазме крови и сопутствующее ему снижение уровня эстрадиола называют эндокринным старением [3]. Это состояние, являющееся ведущим признаком перименопаузы, впервые было описано В. М. Sherman, S. G. Kogenman в 1975 г. [4]. Данный процесс естественно заканчивается прекращением гормонпродуцирующей функции яичников, содержание ФСГ устанавливается на постоянно высоком уровне (>30 МЕ/л), образование эстрогенов значительно снижается и эстрон становится основным эстрогеном в организме женщины.

Целью настоящей работы явилось изучение особенностей проявления и течения ИБС у женщин, переживающих процесс эндокринного старения.

Было проведено когортное проспективное исследование, включившее 98 пациенток, обратившихся в Институт терапии им. Л. Т. Малой АМН Украины за консультативной помощью. Срок наблюдения составил 2 года. Диагноз ИБС у пациенток считали доказанным при наличии соответствующих данных коронарографии или инфаркта миокарда с зубцом Q в анамнезе. Критериями исключения из исследования были сердечная недостаточность III–IV Ф.К.; тяжелая артериальная гипертензия; сахарный диабет; нарушения гормонпродуцирующей функции щитовидной железы; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; заболевания, ограничивающие продолжительность жизни до 1 года. Клиническая характеристика пациенток представлена в табл. 1.

Все пациентки до включения в исследование принимали ацетилсалициловую кислоту (75–150 мг/сут), 71% – статины, 43% – бета-блокаторы (бисопролол, метопролол, атенолол), 69% – ингибиторы АПФ (эналаприл, лизиноприл). После включения в исследование пациенткам назначали стандартную терапию – ацетилсалициловую кислоту 75 мг/сут, бисопролол 10–20 мг/сут, ингибиторы АПФ – эналаприл 10–20 мг или лизиноприл 10–20 мг/сут. В том случае, если данная терапия не позволяла достигнуть целевого артериального давления, добавляли гидрохлоротиазид 12,5 мг/сут (57% пациенток). После включения в исследование все пациентки были осмотрены гинекологом с целью исключения новообразований в полости малого таза, а также для уточнения гинекологической патологии и при

Таблица 1

**Клиническая характеристика
обследованных женщин**

Показатель	Частота в группе, %
Инфаркт миокарда в анамнезе	65,3
Стабильная стенокардия I–III Ф. К.	76,5
Гипертоническая болезнь	88,7
Курение	33,6
Ожирение	37,7
Менопауза	
более 5 лет	32,6
менее 5 лет	17,3
Хирургическая менопауза	29,5
Гормонзаместительная терапия в анамнезе	5,1
Сохраненная менструальная функция	20,4
Оперативное вмешательство в связи с патологией матки и придатков	43,8

Примечание. Средний возраст пациенток
54,3±9,4 года.

необходимости проведения соответствующего обследования и лечения. У 4 пациенток была выявлена патология органов малого таза, требующая оперативного лечения, они были исключены из периода длительного наблюдения. Всем пациенткам были даны стандартные рекомендации по модификации образа жизни и диете.

Отдельно оценивали особенности клинических проявлений ИБС и течение заболевания. Особое внимание уделяли опросу пациенток для уточнения жалоб, в первую очередь оценивали болевой синдром. Типичным считали болевой синдром, соответствующий трем критериям: характерная боль за грудиной; четкая связь боли с физической нагрузкой; исчезновение боли в покое или после приема нитроглицерина [4]. Если описываемые пациентками ощущения соответствовали менее

чем трем критериям, то болевой синдром рассматривали как атипичный. Для оценки тяжести течения заболевания была выбрана комбинированная конечная точка, включавшая инфаркт миокарда, развитие или прогрессирование сердечной недостаточности, ишемический инсульт, нестабильную стенокардию, госпитализации в отделения кардиологического профиля. Развитие осложнений оценивали по медицинской документации, предоставляемой пациентками при последующих визитах и по телефону при опросе их самих и их родственников.

У всех включенных в исследование пациенток определяли уровни в крови общего холестерина (ОХС), ФСГ и эстрадиола. Уровень гормонов сыворотки оценивали при трех последовательных измерениях с промежутками между ними не менее недели. Кровь брали натощак в период с 9 до 11 утра. У пациенток с сохраненной менструальной функцией первое определение проводили через 10 дней после последней менструации. Содержание гормонов в сыворотке определяли иммуноферментным методом с использованием наборов реактивов 17-Beta Estradiol производства DIMA GES.F DIAGNOSTICA (Германия) и гонадотропин ИФА-ФСГ производства Компании Алкор Био (Российская Федерация).

Полученные результаты обрабатывали методами вариационной и параметрической статистики медико-биологического профиля с помощью пакета статистических программ Excel for Windows и SPSS 6.0. Для оценки влияния различных факторов на течение заболевания и их связь с типом болевого синдрома использовали ANOVA-тест.

Большинство обследованных пациенток предъявляли жалобы на те или иные болевые ощущения, меньшая часть не отмечали болевых ощущений (рис. 1).

Обследованные жаловались также на одышку, общую слабость, потливость, онемение рук, учащенное сердцебиение, приливы жара, перебои в работе сердца. Если описываемые явления имели четкую связь с физической нагрузкой, проходили в покое, купировались нитроглицерином либо были подтверждены соответствующими изменениями

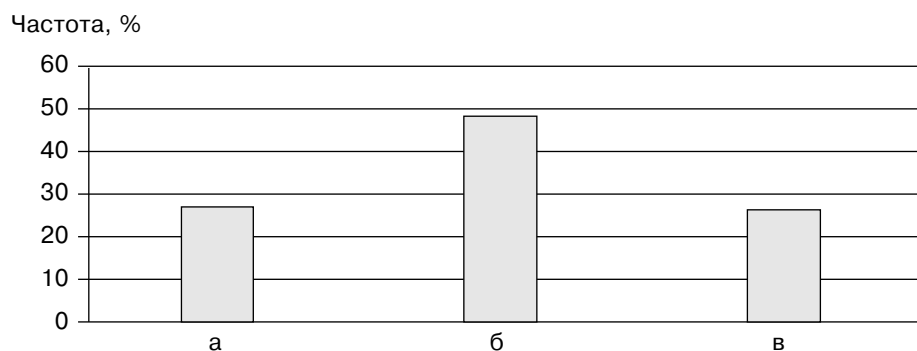


Рис. 1. Соотношение у обследованных типичного (а), атипичного (б) болевого синдрома и его отсутствия (в)

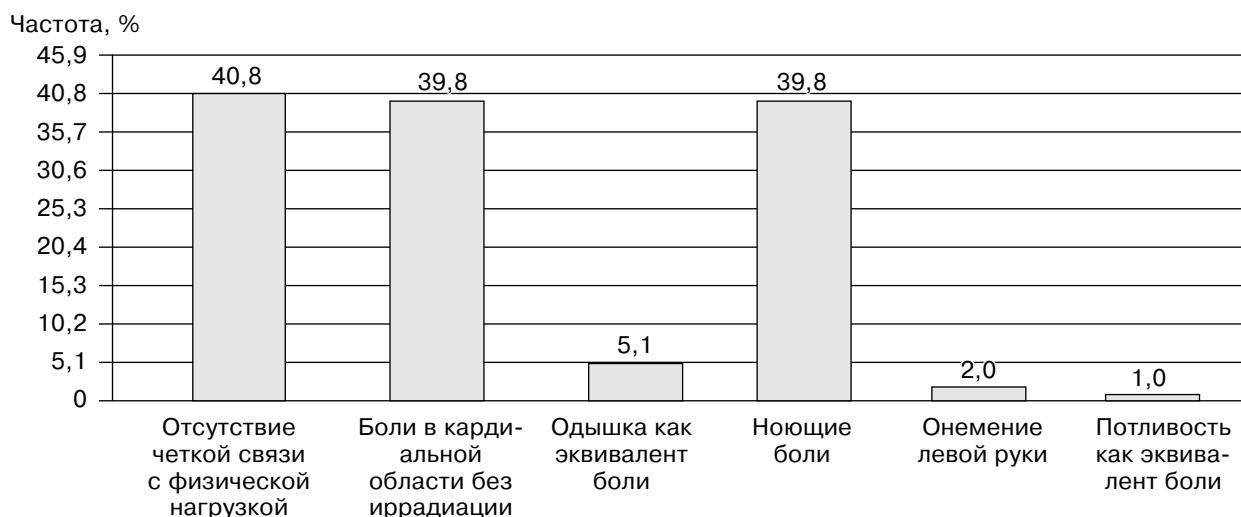


Рис. 2. Выявленные у женщин варианты атипичного болевого синдрома

ЭКГ при проведении теста с физической нагрузкой, то их расценивали как эквивалент приступа стенокардии. В то же время многие пациентки предъявляли жалобы на боли в области сердца или за грудиной, не имеющие четкой связи с физической нагрузкой. На рис. 2 представлены варианты атипичного болевого синдрома, выявленные при активном расспросе обследованных женщин.

Для анализа связи между типом болевого синдрома и гормональным статусом пациентки были разделены на две группы. В первую вошли женщины с уровнем ФСГ более 32 мМЕ/мл (52 пациентки, 53%); во вторую — пациентки с уровнем ФСГ менее 32 мМЕ/мл (48 пациенток, 48,9%). У больных первой группы чаще отмечался типичный болевой синдром, во второй преобладал атипичный болевой синдром ($p < 0,05$). В обеих группах были пациентки, у которых отсутствовали какие-либо болевые ощущения (рис. 3).

Учитывая тот факт, что стабильное повышение уровня ФСГ является окончательным этапом эндокринного старения женщины, мы выделили третью группу пациенток — с высокой вариабельностью ФСГ. В эту группу вошли 17 женщин, у которых среднее значение ФСГ при трех последовательных измерениях было ≥ 32 мМЕ/мл, но содержание ФСГ в сыворотке крови при трех последовательных измерениях отличалось более чем в 3 раза. У 11 из этих пациенток отмечались нарушения менструального цикла. У всех имелись атипичные проявления болевого синдрома. В связи с малочисленностью данной группы достоверность ее различий с первыми двумя группами не определялась.

Все группы были сопоставимы по возрасту, а также по количеству пациенток с менопаузой менее и более 5 лет.

У всех обследованных было проанализировано влияние различных факторов на тип болевого синдрома — типичный/атипичный (табл. 2).

Таблица 2

Связь между различными факторами и типом болевого синдрома (односторонний ANOVA-тест)

Показатели	Сумма квадратов	Функция	Достоверность значимости показателя
Возраст	313,9849	11,34249	0,001161
Менопауза	0,329464	1,863441	0,176008
Операции на органах малого таза	0,15953	0,192873	0,661705
Масса тела	302,3115	10,67431	0,023963
ОХС	0,491592	0,489597	0,486724
ФСГ	21,96737	0,461189	0,060727
Эстрадиол	108,2164	0,024802	0,875418
Высокая изменчивость ФСГ	297,9749	9,337895	0,071212

Выявлена достоверная связь между типом болевого синдрома (типичный/атипичный), возрастом и массой тела больных ($p < 0,05$).

Анализ течения ИБС показал, что наиболее тяжело она протекала во второй и третьей группах. Частота осложнений в них достоверно не различалась и составила 36 и 34% соответственно. В первой группе течение заболевания было более благоприятным — 17% осложнений, что достоверно меньше, чем во второй и третьей ($p < 0,05$).

Различий в течении ИБС в соответствии с уровнем эстрадиола выявлено не было.

Необходимость изучения особенностей сердечно-сосудистой патологии у женщин с позиции возрастных изменений гомеостаза половых

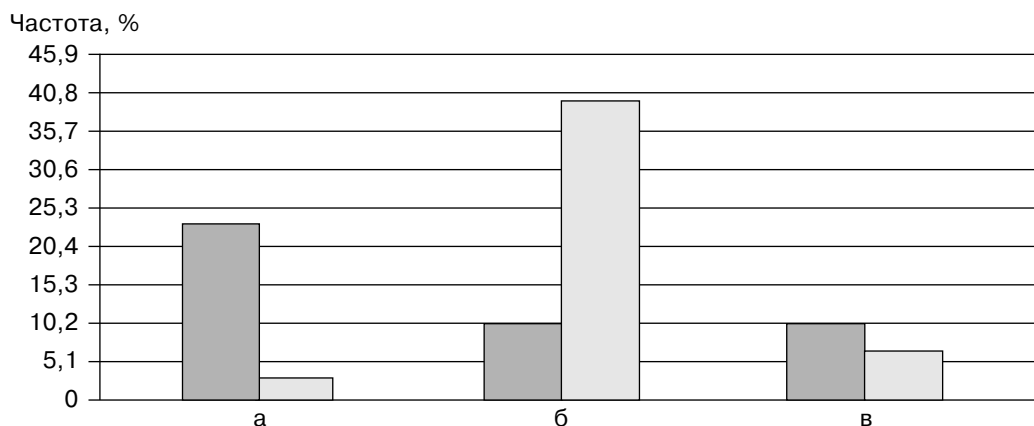


Рис. 3. Соотношение типичного (а), атипичного (б) болевых синдромов и отсутствия болевых ощущений (в) в первой и второй группах больных

■ – ФСГ > 32 МЕ/мл
 □ – ФСГ < 32 МЕ/мл

гормонов не вызывает сомнений. Попытки найти связь между уровнем половых гормонов и особенностями течения ИБС производились неоднократно. Однако данные этих исследований противоречивы, зачастую получены с использованием несопоставимых в количественном и возрастном отношении групп. Так, в исследовании [5] не была выявлена зависимость развития и течения патологии сердечно-сосудистой системы от уровня половых гормонов. Не удалось обнаружить изначальную разницу концентрации половых гормонов у женщин, имевших и не имевших патологию сердечно-сосудистой системы. В нашем исследовании также не выявлены особенности проявления и течения ИБС в зависимости от уровня эстрадиола крови. В то же время результаты исследований, показывающих отсутствие связи между уровнем половых гормонов и риском ИБС, противоречат гипотезе снижения риска развития этого заболевания на фоне экзогенного введения эстрогенов в периоде перименопаузы. Кроме того, в упомянутых выше исследованиях, как правило, изучали уровень эстрогенов без связи с ФСГ и лютеинизирующим гормоном (ЛГ). Следует также признать, что простое однократное определение концентрации гормонов в плазме крови является недостаточным для понимания эндокринного статуса женщины. Поэтому мы сочли логичным изучить связь между половыми гормонами и течением ИБС с позиции эндокринного старения, прежде всего как динамического процесса.

Выяснилось, что у женщин, переживающих процесс эндокринного старения (в нашем исследовании это пациентки с высокой вариабельностью ФСГ), чаще имели место атипичный болевой синдром и более тяжелое течение заболевания. Атипичный болевой синдром также чаще встречался у пациенток с ФСГ менее 32 мМЕ/мл, т. е. в группе с сохранным гормональным статусом. У женщин с ФСГ более 32 мМЕ/мл чаще отмечал-

ся типичный болевой синдром. Пациентки именно этой группы находятся в менопаузе. Наши данные также косвенно подтверждают гипотезу о том, что половые гормоны могут изменять порог болевой чувствительности и тип болевых ощущений. Такие результаты были получены и в исследовании J. C. Kaski [6]. Причиной атипичных болевых ощущений может быть появление вазоспатического компонента болевого синдрома, который появляется и сопровождает перименопаузу и менее значим в менопаузе. Наше исследование показало также, что масса тела и возраст пациенток оказывают определяющее влияние на тип болевого синдрома. Следует отметить, что достоверных различий между обследованными группами по возрасту не выявлено, хотя, безусловно, имеется четкая связь между биологическим возрастом женщины и процессом эндокринного старения. Для того чтобы установить, насколько возраст сам по себе определяет тип болевого синдрома, необходимо проведение дополнительного исследования с включением старшей возрастной группы.

Полученные результаты показывают, что ИБС более тяжело протекает у женщин в пре- и перименопаузе (группы с высокой вариабельностью ФСГ и ФСГ < 32 мМЕ/мл). Эти данные являются предварительными и требуют для окончательного подтверждения более длительного наблюдения за пациентками. Необходимо также более тщательное исключение дисгормональной кардиомиопатии, которая может присоединяться на этом этапе и утяжелять течение ИБС.

Другим возможным объяснением более тяжелого течения заболевания у женщин в пре- и перименопаузе является то, что именно первые изменения гомеостаза половых гормонов могут дестабилизировать имеющиеся атеросклеротические бляшки и повышать частоту нестабильной стенокардии у этих пациенток. В пользу этого предположения говорит тот факт, что назначение

гормонзаместительной терапии (ГЗТ) оказывает протективное действие только в раннем периоде менопаузы и в периоде пременопаузы [7].

Проведенное нами исследование, безусловно, имеет ряд ограничений и не позволяет переносить полученные данные на популяцию в целом. В наблюдение были включены только пациентки, сами обратившиеся за медицинской помощью и, естественно, осознающие значимость медицинского наблюдения, а также позитивно настроенные на терапию. Важно, что немногочисленность пациенток не дает возможности применить полноценный статистический аппарат для анализа полученных данных. Не дает полного представления о течении заболевания и длительность наблюдения — 2 года. Тем не менее анализ полученных данных уже показал наличие связи между процессом эндокрин-

ного старения и проявлениями и течением ИБС. Понимание механизмов, лежащих в основе этого явления, следует считать решающим для разработки стратегии использования ГЗТ у женщин этой группы и профилактики ИБС.

Полученные результаты в целом приводят к выводу, что особенности болевого синдрома и течение ИБС тесно связаны с эндокринным статусом женщины. У пациенток в пре- и перименопаузе (ФСГ менее 32 мМЕ/мл и его высокая вариабельность) чаще наблюдается атипичный вариант болевого синдрома.

Мониторинг уровня ФСГ и эстрадиола плазмы крови позволяет провести раннее выявление изменений гормонального фона и при отсутствии противопоказаний, возможно, назначение ГЗТ.

Литература

1. *Mikhail G. W.* Coronary heart disease in women // *BMJ.*— 2005.— Vol. 331.— P. 467–468.
2. *Stramba-Badiale M., Priori S. G.* Gender-specific prescription for cardiovascular diseases? // *Eur. Heart J.*— 2005.— Vol. 26 (16).— P. 1571–1572.
3. Guidelines on the management of stable angina. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology / *A. Fox, M. Garsia, D. Ardissino et al.* // *Eur. Heart J.*— 2007.— Vol. 28.— P. 2375–2414.
4. *Sherman B. M., Korenman S. G.* Hormonal Characteristics of the Human Menstrual Cycle Throughout Reproductive Life // *J. Clin. Invest.*— 1975.— Vol. 55.— P. 699–706.
5. *Barrett-Connor E., Goodman-Gruen D.* Prospective study of endogenous sex hormones and fatal cardiovascular disease in postmenopausal women // *BMJ.*— 1995.— Vol. 311.— P. 1193–1196.
6. *Kaski J. C.* Cardiac syndrome in women: the role of estrogen deficiency // *Heart.*— 2006.— Vol. 92 (Suppl III).— P. 1115–1119.
7. *Fox K. F.* Investigation and management of chest pain // *Heart.*— 2005.— Vol. 91.— P. 105–110.
8. *Clarkson T. B.* The new conundrum: do estrogens have any cardiovascular benefits? // *Int. J. Fertil.*— 2002.— Vol. 47.— P. 612–618.

Поступила 14.11.2008