

ТЕРАПІЯ

УДК 616-005.4:612.662.9:612.621.31

*А.С. Исаева, Л.А. Резник**ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины»,
г. Харьков***ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОК
С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА
В ПЕРИОДЕ ПЕРИМENOПАЗЫ**

Изучали влияние уровней половых гормонов на течение ишемической болезни сердца у 344 женщин от 41 до 59 лет в периоде перименопаузы. Все пациентки были разделены на две группы: первая – 250 пациенток с верифицированной ишемической болезнью сердца, вторая – 94 пациентки без признаков таковой. Длительность наблюдения варьировала от 2 лет до 3 лет 4 месяцев. Уровни половых гормонов в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. Период перименопаузы определяли согласно классификации STRAW +10. Анализ выживаемости проводили по оценке многокомпонентной точки, включающей все указанные события. Установлено, что пациентки с ишемической болезнью сердца имели достоверно более высокий уровень прогестерона в крови, чем больные без таковой. Уровни эстрадиола, тестостерона, фолликулостимулирующего гормона и альдостерона в крови в группах достоверно не различались. Более тяжелое течение заболевания наблюдалось у пациенток с уровнем пролактина более 211 мМЕ/л, а также в том случае, если уровень прогестерона в крови превышает 2,5 нмоль/л. Данное утверждение справедливо только для женщин моложе 60 лет, так как пациенток более старшей возрастной группы в исследование не включали.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, перименопауза, эстрадиол, прогестерон, пролактин, альдостерон, фолликулостимулирующий гормон.

Введение

Изменение уровней половых гормонов в ходе репродуктивного старения женщины является неотъемлемой частью патогенеза ишемической болезни сердца (ИБС). Большинство исследований, посвящённых этой проблеме, сконцентрированы на роли эстрадиола в данном процессе. В то же время существенные изменения претерпевает и обмен других половых гормонов: прогестерона, пролактина, фолликулостимулирующего гормона (ФЛГ) – и очень тесно связанного с ними альдостерона. Попытки связать риск развития ИБС исключительно с изменением уровня эстрадиола в крови не дали существенных

результатов. Кроме того, по данным исследований WHI и HERS, назначение гормональной заместительной терапии не привело к снижению риска развития ИБС [1]. Комплексное изучение уровней половых гормонов в крови является необходимым и позволит более глубоко изучить их роль в патогенезе ИБС. В связи с этим **цель** настоящей работы – изучить влияние уровней половых гормонов в крови на течение ИБС у женщин в периоде перименопаузы.

Материал и методы

В исследование были включены 344 пациентки возрастом от 41 до 59 лет в периоде перименопаузы. Пациентки были разделены

© А.С. Исаева, Л.А. Резник, 2018

на две группы. Первую группу составили 250 больных с верифицированной ИБС, вторую – 94 без признаков таковой. Ишемическую болезнь сердца считали доказанной в том случае, если пациентка перенесла инфаркт миокарда с зубцом Q либо имела положительный результат теста с дозированной физической нагрузкой. Тредмил-тест проводили с помощью цифрового электрокардиографического комплекса с беговой дорожкой «Cardio-Perfect MD» (Cardio-Control, Нидерланды).

Для определения уровней гормонов кровь у пациенток с сохраненной менструальной функцией забирали в первые пять дней менструального цикла, у пациенток с отсутствующими менструациями – в любой день месяца. В случае последующего определения уровня альдостерона забор крови проводили после 30 минут отдыха сидя, предварительно пациенток просили оценить потребление соли, в случае избыточного потребления уровень альдостерона в крови не определяли. Всем обследованным забор образцов крови проводили натощак в первой половине дня. Всем пациенткам определяли содержание ФСГ в сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием набора реактивов «Гонадотропин ИФА–ФСГ» производства ООО «Компания Алкор Био» (Российская Федерация). Для определения уровня прогестерона в крови использовали реагенты «Прогестерон–ИФА» производства ООО «ХЕМА», пролактина – «Пролактин–ИФА» производства ООО «ХЕМА» (Российская Федерация), тестостерона – «Тестостерон–ИФА» производства ООО «ХЕМА» (Российская Федерация). Уровень эстрадиола в крови определяли с помощью набора «Estradiol ELISA» производства DRG Instruments GmbH (Германия). Содержание альдостерона в плазме крови определяли с помощью набора реактивов «Aldosteron ELISA» производства DRG International Inc. (США). Для проведения анализа использовали полуавтоматический иммуноферментный анализатор «Immunochem-2100» (2012), № 501322057FSE (США).

Период перименопаузы определяли согласно критериям S.D. Harlow et al. [2]. Среди включенных в исследование пациенток 103 (29,9 %) имели сохраненную менструальную функцию.

Все пациентки получали рекомендации по модификации образа жизни и здоровому способу питания.

Пациентки с доказанной ИБС получали стандартизированную терапию, включавшую в себя аспирин 75 мг, аторвастатин, бета-блокаторы (метопролол, бисопролол, нибивалол) и ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (рамиприл). В том случае, если указанная терапия не позволяла достичь целевого артериального давления, к терапии добавляли торасемид в суточной дозе 2,5 мг. Для коррекции уровня гликемии у пациенток с сахарным диабетом использовали метформин.

Длительность наблюдения варьировала от 2 лет до 3 лет 4 месяцев. Выживаемость анализировали по оценке многокомпонентной точки, включающей все указанные события.

Статистический анализ проводили с помощью пакета статистических программ Excel for Windows и программы «Statistica 6.0» и SPSS 21 for Windows PC. Нормальность распределения количественных показателей оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Для центрирования переменных использовали медианы групп, так как данные не удовлетворяли нормальному распределению. Достоверность различий между группами определяли с помощью непараметрических тестов Вилкоксона и Манна–Уитни. Корреляционный анализ между группами проводили по методу Спирмана. Для выявления групп факторов, оказывающих влияние на изучаемые переменные, использовали пошаговый регрессионный анализ, для попарного сравнения групп – критерий U Манна–Уитни, для сравнения встречаемости того или иного признака в группах – критерий Пирсона Хи-квадрат.

Группа больных ИБС отличалась от группы пациенток без признаков ИБС достоверно более частым развитием гипертонической болезни и большим количеством женщин, не имевших родов в анамнезе (табл. 1).

Результаты и их обсуждение

Установлено, что пациентки с ИБС имели достоверно более высокий уровень прогестерона в крови, чем таковые без ИБС. При этом по уровням эстрадиола, тестостерона, ФСГ и альдостерона в крови группы достоверно не различались (табл. 2). Медиана уровня ФСГ в крови пациенток обеих групп соответство-

Таблиця 1. Клиническая характеристика женщин в перименопаузе

Показатель	Группа без ИБС (n=94)	Группа с ИБС (n=250)	Достоверность, р, U-критерий Манна–Уитни
Возраст, лет, Me (25%÷75%)	52,0 (45÷57)	53,0 (41÷58)	0,121
ИМТ, кг/м ² , Me (25%÷75%)	28,0 (25,0÷31,9)	29,5 (25,0÷31,9)	0,01
Возраст наступления менопаузы, лет, Me (25%÷75%)	49,00 (46,00÷51,00)	48,50 (43,00÷54,00)	0,21
Курение, абс. (%)	11 (11,5)	30 (12,0)	р, критерий χ^2 0,76
Гипертоническая болезнь, абс. (%)	59 (62,7)	216 (87,6)	0,001
Инфаркт миокарда с зубцом Q, абс. (%)	–	52 (20,8)	–
Стабильная стенокардия напряжения, абс. (%)	I ФК	10 (4,0)	–
	II ФК	126 (52,8)	–
	III ФК	102 (43,2)	–
Сахарный диабет, абс. (%)	–	45 (18,0)	–
Количество женщин в постменопаузе, абс. (%)	69 (73,4)	179 (74,0)	0,02
Количество рожавших, абс. (%)	89 (94,6)	183 (73,2)	0,04

Таблиця 2. Показатели гормонального статуса у пациенток в перименопаузе

Гормон	Группа без ИБС (n=94)	Группа с ИБС (n=250)	Достоверность, р, U-критерий Манна–Уитни
ФСГ, мМЕ/мл	43,4 (13,3÷67,4)	47,9 (14,7÷76,5)	0,38
Пролактин, мМЕ/л	178,8 (151,1÷371,3)	228,2 (161,7÷394,7)	0,12
Тестостерон, нмоль/л	0,55 (0,38÷0,66)	0,59 (0,41÷0,78)	0,10
Эстрадиол, пг/мл	51,6 (36,7÷122,3)	53,9 (31,5÷100,2)	0,46
Прогестерон, нмоль/л	2,62 (2,32÷3,89)	3,07 (2,4÷5,0)	0,04
Альдостерон, пг/мл	310,1 (240,4÷488,3)	321,5 (271,4÷492,6)	0,43

вала показателю в периоде постменопаузы. В обеих группах уровень эстрадиола в крови широко варьировался.

По приведенным показателям уровней гормонов в крови пациенток обследованных групп мы сделали вывод о том, что гипозестрогемия не является ведущим патогенетическим механизмом развития ИБС у женщин в перименопаузе.

За время наблюдения у 6 пациенток с ИБС развился инфаркт миокарда, 11 были госпитализированы в связи с нестабильной стенокардией, у 13 отмечалось ухудшение течения сердечной недостаточности, 4 пациентки перенесли плановые вмешательства на коронарных артериях, у 7 пациенток диагностированы острые нарушения мозгового кровообращения.

Связи между течением ИБС и уровнями эстрадиола и тестостерона в крови не выявлено. Разделительные уровни гормонов выбирали в соответствии с референтным значением для постменопаузы и в соответствии с медианой в каждой подгруппе. Течение

заболевания в группах в зависимости от уровня эстрадиола (в данном случае уровень разделения был выбран 65 пг/мл) представлено на рис. 1. При попытке разделить группы в соответствии с другими уровнями эстрадиола достоверных различий также не выявлено.

Интересным является соотношение возрастов пациенток в группах. Медиана возраста пациенток в группе с уровнем эстрадиола более 65 пг/мл составила 50,0 (43,5÷54,0) лет и в группе с уровнем эстрадиола менее 65 пг/мл – 55,5 (51,0÷59,0) лет, $p=0,0002$. Таким образом, группы достоверно различались по возрасту, но уровень эстрадиола в крови при этом значимого влияния не оказывал. Одним из объяснений может быть тот факт, что чувствительность рецепторов к эстрадиолу с возрастом изменяется и уровень свободного эстрадиола уже не имеет такого физиологического значения.

При анализе нежелательных событий, проведенном в соответствии с уровнем прогестерона в крови, установлено, что пациентки с данным показателем более 2,5 нмоль/л имеют

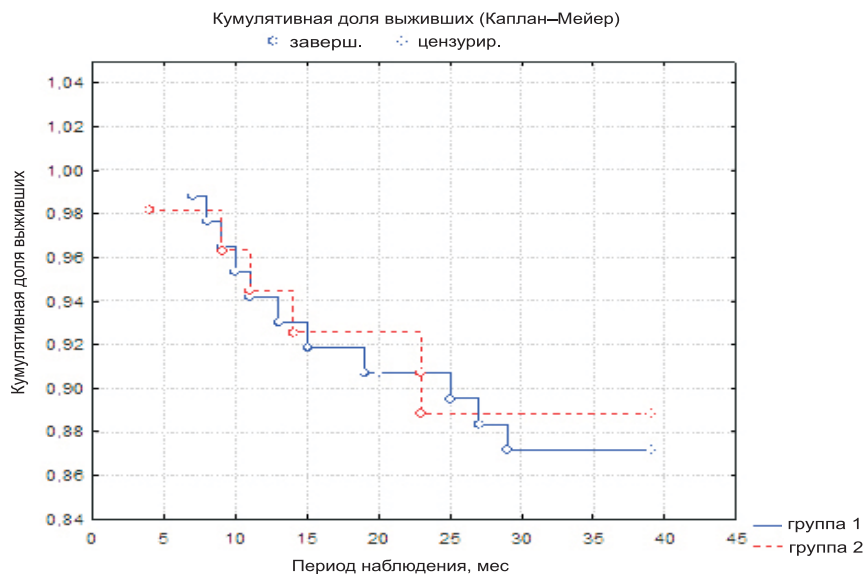


Рис. 1. Течение ИБС у пациенток с уровнем эстрадиола в крови менее 65 пг/мл и более 65 пг/мл, Cox's F-Test, $p=0,41$

более тяжелое течение заболевания (рис. 2). Проанализировав течение заболевания в зависимости от уровня пролактина в крови, мы установили, что пациентки с уровнем пролактина более 211 мМЕ/л имеют достоверно более тяжелое течение ИБС (рис. 3).

Установлено, что более тяжелое течение заболевания наблюдается у пациенток с уровнем пролактина в крови более 211 мМЕ/л, а также в том случае, если уровень прогестерона крови превышает 2,5 нмоль/л. Данное утверждение справедливо только для женщин моложе 60 лет, так как пациенток более старшей возрастной группы в исследование не включали.

Таким образом, установлено значимое влияние на течение ИБС уровней прогестерона и пролактина в крови. Данных, касающихся влияния этих двух гормонов на сердечно-сосудистую систему женщины, в литературе значительно меньше, чем данных об эффектах эстрадиола. Показано, что прогестерон оказывает существенное влияние на процессы реполяризации миокарда посредством модуляции синтеза оксида азота [3]. Предполагают, что часть эффектов прогестерона реализуется через его взаимодействие с ренин-ангиотензиновой системой и в первую очередь они обусловлены антиминералокортикоидной активностью прогестерона. Следует отметить, что минералокортикоидные рецепторы связываются с кортизолом, альдосте-

роном и прогестероном с равнозначной степенью аффинности [4]. В экспериментах на животных неоднократно была показана антиминералокортикоидная активность естественного прогестерона, тогда как его синтетические аналоги, за исключением дросперинона, не обладают подобными свойствами [5]. Антиминералокортикоидной активностью прогестерона объясняют отсутствие задержки жидкости у женщин с нормальным уровнем прогестерона в крови в репродуктивном периоде, тогда как снижение уровня прогестерона в перименопаузе может приводить к появлению отечного синдрома и частично увеличению массы тела [6]. Известно, что прогестерон может активно взаимодействовать с минералокортикоидными и глюкокортикоидными рецепторами. Натуральный прогестерон способен предотвращать задержку натрия / воды и развитие отечного синдрома [7, 8]. Выявлено, что прогестерон может регулировать калиевые и кальциевые каналы в миокарде, при этом данный эффект не связан с воздействием на геном и опосредуется через оксид азота [9]. Установлено, что в мужской популяции высокий уровень прогестерона в крови ассоциирован с развитием ранней ИБС [10].

Еще менее изучена роль пролактина в формировании сердечно-сосудистого риска. Показано, что у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, уровень пролактина в крови коррелирует с уровнем С-реактивного белка

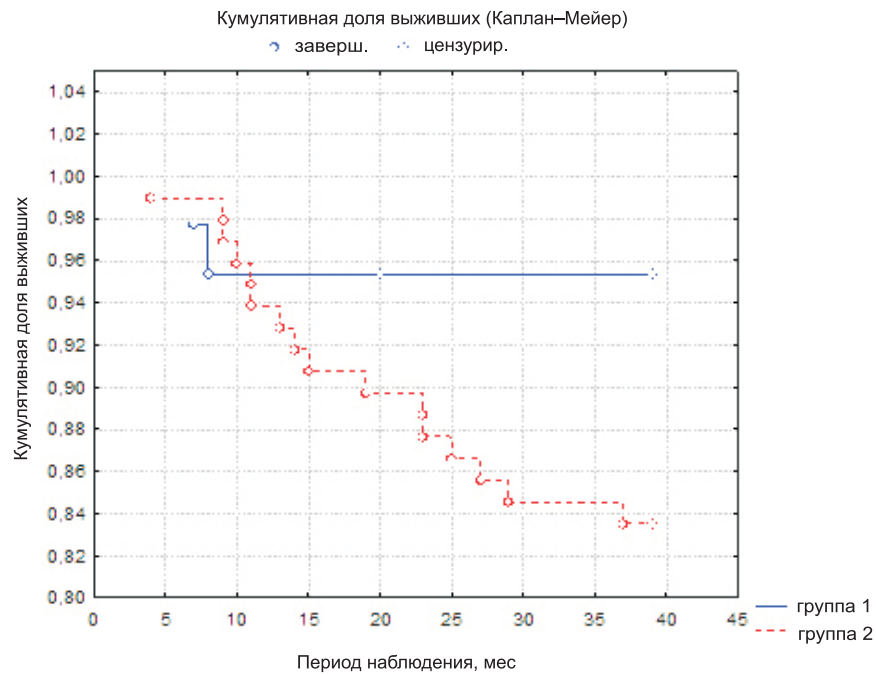


Рис. 2. Течение ИБС у пациенток с уровнем прогестерона в крови выше 2,5 нмоль/л и ниже 2,5 нмоль/л, Cox's F-Test, $p=0,014$

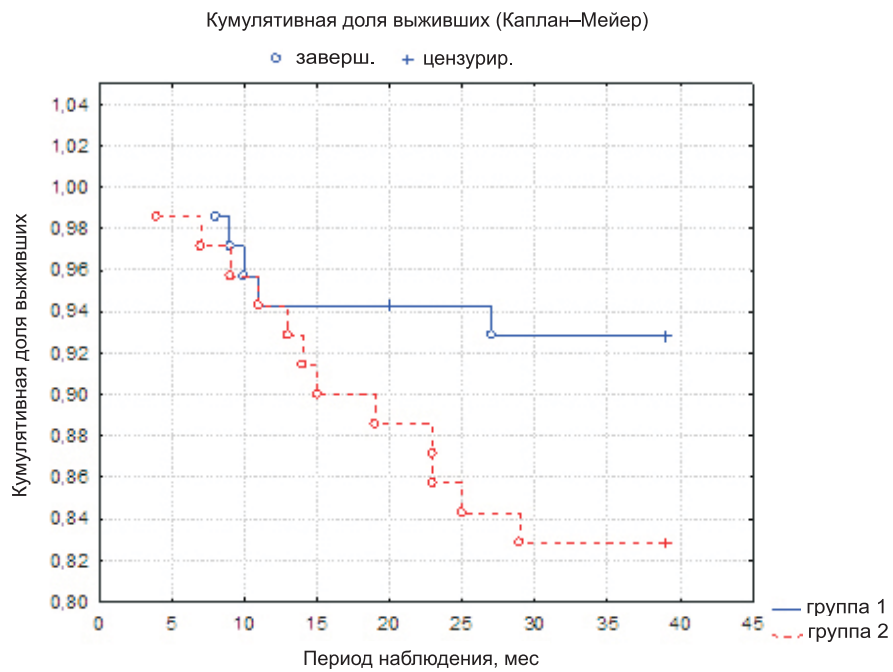


Рис. 3. Течение ИБС у пациенток с уровнем пролактина в крови менее 211,8 мМЕ/л и более 211,8 мМЕ/л, Cox's F-Test, $p=0,03204$

[11]. O. Serri et al. также подтверждают связь между маркерами воспаления и гиперпролактинемией, но при этом отмечают, что провоспалительная активность под влиянием терапии, уменьшающей уровень пролактина в крови, снижается [12]. Выявлена способность пролактина повышать маркеры воспаления [13]. По данным Фременгемского исследования [14], увеличение содержания пролактина в крови ассоциировано с более высоким уровнем холестерина, артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа.

Выводы

1. Пациентки с ишемической болезнью сердца в периоде перименопаузы имеют дос-

товерно более высокий уровень прогестерона в крови, чем пациентки без таковой.

2. Пациентки с уровнем прогестерона в крови более 2,5 нмоль/л и уровнем пролактина более 211 мМЕ/л имеют более тяжелое течение ишемической болезни сердца.

Дальнейшие исследования, касающиеся влияния гормонального статуса на течение ишемической болезни сердца у женщин, являются **перспективными**. Особый интерес представляет поиск возможной взаимосвязи между уровнями половых гормонов в крови и особенностями ремоделирования коронарного русла, а также исходами чрескожных вмешательств и коронарного шунтирования у женщин.

References

1. Zaw J.J., Howe P.R., Wong R.H. (2018). Postmenopausal health interventions: Time to move on from the Women's Health Initiative? *Ageing Research Reviews*, vol. 48, pp.79–86, DOI: 10.1016/j.arr.2018.10.005.
2. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., Lobo R., Maki P., Rebar R.W., Villiers T.J. (2012). Executive summary of the stages of reproductive aging Workshop +10. *Menopause*, vol. 19 (4), pp. 387–395, DOI: 10.1097/gme.0b013e31824d8f40.
3. Losert W., Casals-Stenzel J., Buse M. (1985). Progestogens with antimineralocorticoid activity. *Arzneimittelforschung*, vol. 35 (2), pp. 459–471.
4. Anagnostis P., Paschou S.A., Katsiki N., Krikidis D., Lambrinouadaki I., Goulis D.G. (2019). Menopausal hormone therapy and cardiovascular risk: Where are we now? *Current Vascular Pharmacology*, vol. 17 (6), pp. 564–572, DOI: 10.2174/1570161116666180709095348.
5. Lieberman A., Curtis L. (2017). In defense of progesterone: a review of the literature. *Altern. Ther. Health Med.*, vol. 23 (6), pp. 24–32.
6. Morrissy S., Xu B., Aguilar D., Zhang J., Chen Q.M. (2010). Inhibition of apoptosis by progesterone in cardiomyocytes. *Ageing Cell*, vol. 9 (5), pp. 799–809, DOI: 10.1111/j.1474-9726.2010.00619.x.
7. Genazzani A.R., Mannella P., Simoncini T. (2007). Drospirenon and its antialdosterone properties. *Climacteric*, vol. 10, suppl. 1, pp. 11–18.
8. Boschitsch E., Mayerhofer S., Magometchnigg D. (2010). Hypertension in women: The role of progesterone and aldosterone. *Climacteric*, vol. 13 (4), pp. 307–313, DOI: 10.3109/13697131003624649.
9. Funder J.W. (2007). Why are mineralocorticoid receptors so nonselective? *Current Hypertension Reports*, vol. 9 (2), pp. 112–116, DOI: 10.1007/s11906-007-0020-8.
10. Osadnik T., Pawlas N., Osadnik K., Bujak K., Goral M., Lejawa M. et al. (2019). High progesterone levels are associated with family history of premature coronary artery disease in young healthy adult men. *PLoS One*, vol. 14 (4), e0215302, DOI: 10.1371/journal.pone.0215302.
11. Elgayar H., Abu-Shady M., Zaki I., Abdelsalam M., Elsherbeny A. (2011). Study of serum prolactin and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus. Birmingham, UK 11 April 2011 – 14 April 2011. *Endocrine: Abstracts*, vol. 25, pp. 157.
12. Serri O., Li L., Mamputu J., Beauchamp M., Maingrette F., Renier G. (2006). The influences of hyperprolactinemia and obesity on cardiovascular risk markers: effects of cabergoline therapy. *Clinical Endocrinology*, vol. 64 (4), pp. 366–370, DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02469.x.
13. Jiang X., Li C., He D., Mao Z., Liu D., Fan X. et al. (2013). Increased carotid intima media thickness is associated with prolactin levels in subjects with untreated prolactinoma: A pilot study. *Pituitary*, vol. 17 (3), pp. 232–239, DOI: 10.1007/s11102-013-0495-z.
14. Therakelsen K.E., Abraham T.M., Pedley A., Massaro J.M., Sutherland P., Hoffmann U., Fox C.S. (2016). Association between prolactin and incidence of cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study. *Journal of the American Heart Association*, vol. 5 (2), DOI: 10.1161/jaha.115.002640.

Г.С. Ісаєва, Л.А. Резнік

**ГОРМОНАЛЬНИЙ СТАТУС ПАЦІЄНТОК З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ
В ПЕРІОД ПЕРИМЕНОПАУЗИ**

Вивчали вплив рівнів статевих гормонів на перебіг ішемічної хвороби серця у 344 жінок від 41 до 59 років у періоді перименопаузи. Усіх пацієнок було розподілено на дві групи: перша – 250 пацієнок із доведеною ішемічною хворобою серця, друга – 94 пацієнтки без ознак такої. Тривалість спостереження варіювала від 2 років до 3 років 4 місяців. Рівні статевих гормонів у сироватці крові визначали імуноферментним методом. Період перименопаузи визначали згідно з класифікацією STRAW +10. Аналіз виживаності проводили за оцінкою багатокомпонентної точки, що включає всі зазначені події. Установлено, що пацієнтки з ішемічною хворобою серця мали достовірно більш високий рівень прогестерону в крові, ніж хворі без такої. Рівні естрадіолу, тестостерону, фолікуло-стимулюючого гормону та альдостерону в крові в групах достовірно не розрізнялись. Більш тяжкий перебіг захворювання спостерігався в пацієнок з рівнем пролактину більш ніж 211 мМО/л, а також у тому випадку, коли рівень прогестерону в крові перевищує 2,5 нмоль/л. Дане ствердження справедливе лише для жінок молодше 60 років, тому що пацієнок більш старшої вікової групи в дослідження не включали.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, перименопауза, естрадіол, прогестерон, пролактин, альдостерон, фолікуло-стимулюючий гормон.

A. Isayeva, L. Rieznik

HORMONAL STATUS OF PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE IN THE PERIMENOPAUSE

The effect of sex hormone levels on the process of coronary heart disease was studied among 344 women from 41 to 59 years old in perimenopause. All patients were divided into two groups: the first group – 250 patients diagnosed with coronary heart disease, the second – 94 patients with no signs of this disease. The minimal observation period was 2 years, the maximal – 3 years 4 months. Sex hormone levels in blood serum were determined by ELISA. The perimenopause was determined according to the STRAW +10 classification. Survival analysis was conducted by evaluating a multicomponent point, including all of the above events. It was established that patients with coronary heart disease had significantly higher levels of progesterone than in patients without coronary heart disease, while the levels of estradiol, testosterone, follicle-stimulating hormone and aldosterone did not differ significantly in these groups. A more severe disease was observed among patients with prolactin level more than 211 mU/l, and among patients with a progesterone level exceeding 2,5 nmol/l. This statement is true only for women younger than 60 years, because patients of the older age group were not included in the research.

Keywords: ischemic heart disease, perimenopause, estradiol, progesterone, prolactin, aldosterone, follicle-stimulating hormone.

Надійшла 27.11.18

Відомості про авторів

Ісаєва Ганна Сергіївна – доктор медичних наук, завідувач відділом комплексного зниження ризику хронічних неінфекційних захворювань ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України».

Адреса: 61039, м. Харків, пр. Любові Малої, 2-а, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України».

Тел.: +38(050)400-65-50.

E-mail: anna_isayeva_74@yahoo.co.uk.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0515-6146>.

Резнік Лариса Аркадіївна – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу комплексного зниження ризику хронічних неінфекційних захворювань ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України».

Адреса: 61039, м. Харків, пр. Любові Малої, 2-а, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України».

Тел.: +38(067)714-87-65.

E-mail: larisareznik@ukr.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5200-3447>.