

На правах рукописи

АЗАРЕНКОВА
Татьяна Анатольевна

**РОЛЬ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ
ТЕРАПИИ В МОДИФИКАЦИИ ФАКТОРОВ РИСКА
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
У ЖЕНЩИН С РАННИМ ЭСТРОГЕНДЕФИЦИТОМ**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2011

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Вардугина Надежда Георгиевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук

Изможерова Надежда Владимировна

доктор медицинских наук, профессор **Шардин Станислав Андреевич**

Ведущая организация: Первый Московский Государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова

Защита состоится «24» февраля 2011 года в 10⁰⁰ часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 208.102.02, созданного при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Росздрава, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, с авторефератом – на сайте академии: www.usma.ru

Автореферат разослан «19» января 2011 г.

Ученый секретарь совета

по защите докторских диссертаций

доктор медицинских наук, профессор

И.Ф. Гришина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Эстрогендефицит (ЭД) инициирует развитие взаимоотношающихся факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), что сопровождается в дальнейшем развитием осложнений с высокой степенью риска преждевременной смерти (Сметник В.П., 2006; Сухих Г.Т. и соавт., 2009; Rosano G.M., 2009). Особенно актуальна проблема раннего эстрогендефицита (в возрасте до 45 лет), выступающая как фактор риска снижения репродукции женщин (Mikkelsen T.F., 2007), и как фактор риска раннего развития и высоких темпов роста сердечно-сосудистой заболеваемости и ранней кардиоваскулярной смертности (Кобалава Ж.Д., 2004; Atsma F. и соавт., 2006; Archer D.F., 2009; Parker W.H., 2009). Это подтверждают результаты исследований последних лет, указывающие на увеличение сердечно-сосудистой смертности среди молодых женщин в возрасте 35-44 лет в среднем на 1,3% ежегодно (Ford E.S., 2007). Эпидемиологические исследования прогнозируют рост числа женщин с ранним эстрогендефицитом (РЭД) в силу увеличения социально-поведенческих, экологических и ятрогенных факторов (Sklar C.A. и соавт., 2006), что, согласно концепции превентивной кардиологии, диктует необходимость активного выявления признаков РЭД, раннего выявления и адекватной коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у молодых женщин. Поэтому разработка приоритетных направлений в профилактике и лечении кардиоваскулярной патологии у молодых женщин с РЭД, является востребованной и актуальной.

В настоящее время накоплено много данных о протективной роли женских половых гормонов в отношении сердечно-сосудистой системы, а также о потенциальных возможностях заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Однако большинство мировых исследований посвящено женщинам среднего и старшего возраста со своевременной менопаузой, а женщинам с РЭД уделяется недостаточно внимания, что, вероятно, связано с трудностями создания репрезентативных групп (MacLennan A.H. и соавт., 2007). На данном этапе не существует консенсуса о прогностической значимости различных ФР у молодых женщин с РЭД, недостаточно изучена отдаленная эффективность ЗГТ

на данные факторы, неоднозначны и условны сведения о риске осложнений ЗГТ у молодых женщин, поскольку большинство из них экстраполируется с популяции старших женщин. Регламентирующие документы утверждают возможность применения ЗГТ с целью профилактики ССЗ у женщин с ранней или преждевременной менопаузой (Чазова Е.И. и соавт., 2008; Сухих Г.Т. и соавт., 2009), однако целесообразность этого метода не доказана в силу недостаточности данных у этой группы лиц (Bittner V., 2009).

Оценка сердечно-сосудистого риска у молодых женщин в условиях эстрогендефицита представляется перспективной, поскольку влияние возраста на модифицируемые факторы риска у данного контингента минимально. Имеющиеся в литературе сведения о факторах риска кардиоваскулярных заболеваний у молодых женщин с различными видами раннего эстрогендефицита, а также их модификации под влиянием ЗГТ, в российской и зарубежной печати немногочисленны и во многом противоречивы.

Стратификация общего сердечно-сосудистого риска у молодых женщин, определение роли ЗГТ в профилактике кардиоваскулярных заболеваний, предполагают изменения традиционных подходов к лечению женщин с ранним эстрогендефицитом.

Цель исследования

Определение влияния заместительной гормональной терапии на модификацию факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с ранним эстрогендефицитом.

Задачи исследования

1. Изучить распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (курение, абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, эмоциональный стресс, отягощенная наследственность по ранней менопаузе) среди женщин с ранним эстрогендефицитом и у лиц контрольной группы без эстрогендефицита.
2. Стратифицировать общий сердечно-сосудистый риск у женщин с ранним эстрогендефицитом.

3. Определить динамику изучаемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с ранним эстрогендефицитом после пятилетнего применения заместительной гормональной терапии и в контрольной группе.

4. Сопоставить общий сердечно-сосудистый риск у женщин с ранним эстрогендефицитом до и после пятилетнего применения заместительной гормональной терапии.

Научная новизна исследования

В условиях контролируемого клинического исследования установлены значимые различия по частоте встречаемости факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди женщин 35-45 лет с ранним эстрогендефицитом по сравнению с женщинами аналогичного возраста без эстрогендефицита. Определены ведущие факторы, влияющие на общий сердечно-сосудистый риск у женщин с ранним эстрогендефицитом. Впервые предложена новая шкала стратификации общего сердечно-сосудистого риска для женщин с ранним эстрогендефицитом.

В условиях сравнительного исследования получены доказательные научные данные о положительном влиянии долгосрочной заместительной гормональной терапии на частоту факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с ранним эстрогендефицитом в виде стабилизации модифицируемых факторов риска, таких как индекс массы тела, абдоминальное ожирение, уровень артериального давления, дислипидемия, а также общего сердечно-сосудистого риска.

Практическая значимость исследования

1. Предложены новые подходы к стратификации сердечно-сосудистого риска у молодых женщин на основе комплексной оценки наследственных, поведенческих, антропометрических, гемодинамических, метаболических факторов риска с учетом эстрогенпродуцирующей функции яичников.

2. Установлена достоверная стабилизация отдельных модифицируемых факторов риска и общего сердечно-сосудистого риска у женщин с ранним эстрогендефицитом, получающих заместительную гормональную терапию в течение пяти лет, по сравнению с лицами, получающими негормональную

терапию, что доказывает преимущество данного вида терапии в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у данной категории лиц.

Положения, выносимые на защиту

1. Женщины с ранним эстрогендефицитом значительно отличаются от ровесниц без эстрогендефицита высокой частотой эмоционального стресса, отягощенной наследственности по ранней менопаузе, артериальной гипертензии, абдоминального ожирения, атерогенных дислипидемий.
2. При стратификации сердечно-сосудистого риска у молодых женщин с ранним эстрогендефицитом необходимо учитывать отягощенную наследственность по ранней менопаузе, наличие артериальной гипертензии и нарушений липидного обмена.
3. Применение заместительной гормональной терапии в течение пяти лет у женщин с ранним эстрогендефицитом сопровождается стабилизацией темпов роста массы тела, абдоминального ожирения, улучшением липидного профиля крови, снижением частоты развития артериальной гипертензии.
4. Женщинам с ранним эстрогендефицитом целесообразно назначение заместительной гормональной терапии с целью стабилизации общего сердечно-сосудистого риска и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты научного исследования используются в практической деятельности городского консультативного специализированного приема женщин с патологией климактерического периода, в женской консультации МУЗ «Городская клиническая больница №5» г. Челябинск, в учебном процессе кафедры терапии, функциональной диагностики, профилактической и семейной медицины ГОУ ДПО УГМАДО Росздрава.

Публикации и апробация работы

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 4 научные статьи (одна – в научном рецензируемом журнале, определенном ВАК, – «Российский кардиологический журнал»), 6 – тезисы научного доклада, одно положительное решение по заявке на патент. Основные положения

диссертационной работы представлены на I Российском конгрессе по менопаузе (Москва, 2001), Российских научно-практических конференциях «Новые горизонты гинекологической эндокринологии» (Москва, 2002) и «Современная кардиология: наука и практика» (Санкт-Петербург, 2007), областных научно-практических конференциях (Челябинск, 2007, 2008), Всероссийской конференции с международным участием «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация» (Москва, 2009), Российском национальном конгрессе кардиологов «Кардиология: реалии и перспективы» (Москва, 2009).

Объем и структура диссертации

Содержание диссертации изложено на 141 странице машинописного текста. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, глав «Материал и методы исследования», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение полученных результатов», выводов, рекомендаций по использованию результатов исследования и библиографического списка. Работа иллюстрирована 21 таблицей и 23 рисунками. Библиографический указатель включает 237 источников (53 отечественных и 184 зарубежных).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Клиническое сравнительное исследование выполнялось на основе ретроспективного анализа материалов, полученных в ходе пятилетнего наблюдения за пациентками городского консультативно-диагностического центра «Здоровье женщины пограничного возраста», и проводилось в 2 этапа. В исследование включены 266 женщин в возрасте 35 – 45 лет согласно критериям включения и исключения.

Критерии включения: основная группа (n=211) – женщины с признаками ЭД в возрасте до 45 лет: наличие климактерического синдрома (Классификация климактерических расстройств, 2001), нарушения менструального цикла (олигоменорея и/или опсоменорея, или аменорея от трех месяцев до года у женщин с интактной маткой в перименопаузе, или аменорея от года до пяти лет у женщин в постменопаузе), изменения гормонального профиля (уровень фолликулостимулирующего гормона более 30 МЕ/л, эстрадиола – менее 80 пг/мл), уровень тиреотропного гормона не более 4,0

мМЕ/мл. Контрольная группа (n=55) – практически здоровые женщины без признаков ЭД, сопоставимые по возрасту с основной группой.

Критерии исключения: наличие ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета 1 и 2 типа, злокачественных новообразований, лучевой и химиотерапии, выявленных при ретроспективном анализе амбулаторных карт пациенток.

Критерии деления на группы: I этап – по виду РЭД в основной группе: 1. женщины с синдромом преждевременной недостаточности яичников (СПНЯ) (средний возраст $39,8 \pm 2,5$ лет) с признаками ЭД в возрасте до 40 лет (n=39); 2. женщины с ранней менопаузой (средний возраст $43,7 \pm 1,3$ года) с признаками ЭД в возрасте 40-45 лет (n=137); 3. женщины с хирургической менопаузой (средний возраст $42,1 \pm 3,1$ года) после двусторонней овариэктомии в возрасте до 45 лет (n=35). В контрольной группе не учитывались лица старше 44 лет при сравнении с женщинами со СПНЯ (n=43), лица моложе 40 лет – при сравнении с женщинами с ранней менопаузой (n=35). II этап – по виду терапии: с ЗГТ – основная группа (n=126), без ЗГТ – контрольная группа (n=85).

На I этапе изучался социальный статус женщин, включающий данные о семейном положении (замужем, незамужем), уровне образования (среднее, высшее), наличии работы (работающая, домохозяйка). Наличие стресса как причинно-временного фактора появления первых симптомов климактерия оценивалось пациентками субъективно. Курящие женщины были определены при выкуривании одной сигареты ежедневно. Отягощенный наследственный анамнез по сердечно-сосудистой патологии определялся согласно Рекомендациям ВНОК, 2007. Наступление естественной менопаузы у матери в возрасте до 45 лет рассматривалось как отягощенная наследственность по ранней менопаузе.

Из факторов риска учитывались индекс массы тела (ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$), окружность талии (ОТ, см), уровень систолического/диастолического артериального давления (САД/ДАД) (мм.рт.ст), уровень глюкозы (ммоль/л), общего холестерина (ОХС) (ммоль/л), триглицеридов (ТГ) (ммоль/л), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) (ммоль/л) и

холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) (ммоль/л). Наличие ожирения, центрального типа ожирения устанавливалось согласно Российским Рекомендациям ВНОК III пересмотра и Европейским Рекомендациям 2003 года. Диагностика АГ, нарушений углеводного и липидного обмена проводилась в соответствии с Рекомендациями 2007 года по лечению артериальной гипертензии. Оценка коронарного риска проведена по шкале SCORE согласно Европейским рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний 2003 г.

На II этапе проводился сравнительный анализ модифицируемых ФР среди женщин с различными видами РЭД, получающих ЗГТ (n=126, средний возраст – $42,6 \pm 2,7$ года) или негормональную терапию (n=85, средний возраст – $42,9 \pm 2,2$ года, $p > 0,05$), через 1, 3 и 5 лет с последующей стратификацией ССР. В данной работе термин «ЗГТ» включает в себя применение всех типов гормонов, а именно эстрогенов, гестагенов, комбинированной эстроген-гестагеновой терапии. ЗГТ назначалась гинекологом-эндокринологом на основании информированного решения женщины с учетом возраста женщины, фазы климактерия, гинекологической и соматической патологии. На момент включения в исследование 109 женщин получали ЗГТ в течение 1 года, 71 женщина – в течение 3-х лет и 50 женщин – в течение 5 лет.

Методы статистического анализа

Статистический анализ проводился с помощью прикладной статистической программы SPSS (USA), версия 13,0. Для оценки межгрупповых различий применялся t критерий Стьюдента при уровне достоверности $p < 0,05$. Переменные величины при нормальном распределении в группах выражались в виде среднего ($M \pm \sigma$), стандартного отклонения (σ), и 95% доверительного интервала. Для оценки связи факторов риска с зависимой переменной использовался дисперсионный анализ. На основе четырехпольной таблицы изучалась величина относительного риска. Прогностическое значение факторов риска определялось с помощью дискриминантного анализа. Для определения чувствительности и специфичности теста строилась таблица сопряженности при помощи метода логистической регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Достоверных различий по социальному статусу, фактору курения, отягощенной наследственности по ССЗ, наличию артериальной гипертензии в анамнезе между женщинами с РЭД и группой контроля не выявлено. Большинство исследуемых женщин имели высшее образование (50,0%), были замужем (60,0%), работали (91,4%).

Указания на наличие эмоционального стресса чаще по сравнению с лицами группы контроля встречались среди женщин со СПНЯ – 24 (61,5%) человека и 14 (32,6%), ($p=0,0001$) и ранней менопаузой – 85 (61,9%) и 10 (28,6%) ($p=0,0001$). Женщины с хирургической менопаузой реже испытывали эмоциональный стресс по сравнению с ровесницами с функционально-активными яичниками: 3(8,6%) и 15(27,3%) ($p=0,0001$). Отягощенную наследственность по ранней менопаузе достоверно чаще имели женщины со СПНЯ – 22 (64,7%) и 5 (12,5%) ($p=0,0001$) и ранней менопаузой – 49 (41,2%) и 2 (6,3%) ($p=0,0001$). У лиц с хирургической менопаузой выявлена низкая частота данного фактора в отличие от сверстниц с нормальной функцией яичников: 1 (3,2%) и 6 (11,5%) ($p=0,0001$).

Исследуемая когорта женщин с РЭД и без эстрогендефицита была однородна по росту-весовым показателям: средние значения ИМТ, ОТ, ОБ достоверно в подгруппах не отличались. Однако, женщины с ранней менопаузой отличались от лиц контрольной группы большей частотой абдоминального ожирения ($ОТ/ОБ \geq 0,8$) – 47,4% и 28,6% ($p < 0,05$).

Средние значения АД были значимо выше среди пациенток с ранней менопаузой по сравнению с женщинами контрольной группы: САД – $124,9 \pm 17,3$ мм.рт.ст. и $117,0 \pm 13,9$ мм.рт.ст. ($p < 0,05$), ДАД – $79,8 \pm 12,2$ мм.рт.ст. и $74,4 \pm 9,6$ мм.рт.ст., ($p < 0,05$). Пациентки с хирургической менопаузой отличались более высоким уровнем ДАД – $80,4 \pm 12,3$ мм.рт.ст. и $75,0 \pm 9,4$ мм.рт.ст., ($p < 0,05$). Высокая частота АГ отмечена у лиц с ранней менопаузой – 51 (37,3%) и 4 (11,5%), ($p < 0,05$) и хирургической менопаузой – 9 (25,7%) и 6 (10,9%) ($p < 0,05$).

У лиц с различными видами РЭД преобладал атерогенный потенциал крови (табл.1) и липидные факторы риска (табл.2).

Таблица 1

Средние показатели липидограммы исследуемых женщин

фактор	Показатели у исследуемых женщин					
	СПНЯ (n=39)	Контроль (n=43)	ранняя менопауза (n=137)	Контроль (n=35)	хирург. менопауза (n=35)	Контроль (n=55)
ОХС	5,5±1,2*	4,9±0,7	5,7±1,1*	5,0±0,6	4,8±0,1	4,9±0,6
ТГ	1,2±0,8	1,1±0,4	1,2±0,6	1,1±0,4	1,2±0,5	1,1±0,4
ЛПНП	3,5±1,0*	2,7±0,7	3,6±1,0*	2,8±0,5	3,2±1,1*	2,7±0,6
ЛПВП	1,7±0,4	1,8±0,4	1,6±0,5*	1,8±0,4	1,3±0,4*	1,8±0,4
К _А	3,7±1,4*	2,9±0,7	3,7±1,8*	2,9±0,7	6,1±9,7*	2,8±0,7

Примечание: * – $p < 0,05$.

Таблица 2

Частота липидных факторов риска среди исследуемых женщин

фактор	Показатели у исследуемых женщин					
	СПНЯ (n=39)	Контроль (n=43)	ранняя менопауза (n=137)	Контроль (n=35)	хирург. менопауза (n=35)	Контроль (n=55)
ОХС > 5,0 (ммоль/л)	25 (64,1%)*	19 (44,2%)	96 (70,1%)*	22 (62,9%)	12* (34,3%)*	27 (49,1%)
ТГ > 1,7 (ммоль/л)	8 (20,5%)	7 (16,3%)	23 (16,8%)	3 (8,6%)	7 (20,0%)	7 (12,7%)
ЛПНП > 3,0 (ммоль/л)	20* (66,7%)*	11 (27,5%)	68* (70,1%)*	9 (28,1%)	12* (60,0%)*	13 (25,5%)
ЛПВП < 1,2 (ммоль/л)	3 (10,3%)	2 (5,0%)	13 (13,4%)	1 (3,1%)	6* (30,0%)*	2 (3,9%)
К _А > 3,0	17* (58,6%)*	16 (40,0%)	68* (70,1%)*	13 (40,6%)	16* (80,0%)*	18 (35,3%)

Примечание: * – $p < 0,005$

Таким образом, женщины с РЭД отличаются от ровесниц группы контроля по высокой частоте отягощенной наследственности по ранней менопаузе, абдоминального ожирения, АГ, липидных нарушений, стресса.

На основании вышеперечисленных данных с помощью регрессионного анализа выявлены шесть определяющих факторов риска: отягощенная наследственность по ранней менопаузе, наличие АГ, ОХС > 5,0 ммоль/л, ЛПНП > 3,0 ммоль/л, ТГ > 1,7 ммоль/л, ЛПВП < 1,2 ммоль/л. Предлагаемый набор

факторов обладает высокой чувствительностью (86,2%) и специфичностью (84,5%) для определения сердечно-сосудистого риска у женщин с РЭД.

Для стратификации риска мы использовали балльную систему, т.е. каждому ФР присвоен балл соответственно его весу и величине относительного риска: ЛПНП >3,0 ммоль/л – 4 балла, отягощенная наследственность по ранней менопаузе – 3 балла, ТГ>1,7 ммоль/л – 2 балла, наличие АГ – 1,5 балла, ЛПВП<1,2 ммоль/л – 1 балл, ОХС>5,0 ммоль/л – 1 балл. Путем ранжирования баллов составлена таблица рисков: группа высокого риска – от 7 до 12,5 баллов, среднего риска – от 4 до 6,5 баллов, низкого риска – от 0 до 4.

С помощью дискриминантного анализа получено уравнение, позволяющее определить лиц с РЭД, подверженных риску развития ССЗ:

$$Y = -1,459 + 1,55a + 0,911b + 0,717c + 0,846d + 0,396f + 0,79g$$

(a – наследственность по менопаузе, b – АД \geq 140/90, c – ОХС>5,0, d – ТГ>1,7, f – ЛПНП>3,0, g – ЛПВП<1,2) При значениях $Y \geq +0,388$, пациентка относится к группе сердечно-сосудистого риска, при $Y \leq -1,124$ – к группе здоровых.

Проведена апробация данной математической модели на независимой выборке, состоящей из 43(57,3%) пациенток с РЭД и 32 (42,7%) женщин без ЭД, сопоставимых по возрасту (средний возраст 43,8 \pm 1,6 лет). Точность прогноза математической модели составила 73,3%.

Проведенная стратификация ССР выявила 31,3% женщин с РЭД, относящихся к группе высокого риска, по сравнению с 7,3% в группе контроля ($p < 0,05$), и 42,7% – к группе низкого риска по сравнению с 69,1% женщин без ЭД ($p < 0,05$). Наибольший процент женщин, относящихся к группе высокого риска, отмечен среди лиц со СПНЯ (47,4%) и ранней менопаузой – 24,1%.

Женщины, вошедшие в группу ЗГТ, на начальном этапе статистически не отличались от лиц контрольной группы без ЗГТ по среднему баллу сердечно-сосудистого риска и распределению по группам риска.

Динамическое наблюдение за женщинами с РЭД на втором этапе исследования установило следующие изменения факторов риска. Значимые различия ИМТ формировались за счет незначительного роста данного показателя в группе ЗГТ и стремительного роста – в группе без ЗГТ, начиная с

первого года исследования (рис. 1). Частота ИМТ>25 не изменилась в группе ЗГТ и значительно увеличилась в группе контроля после (рис. 2), преимущественно среди лиц с ранней менопаузой.

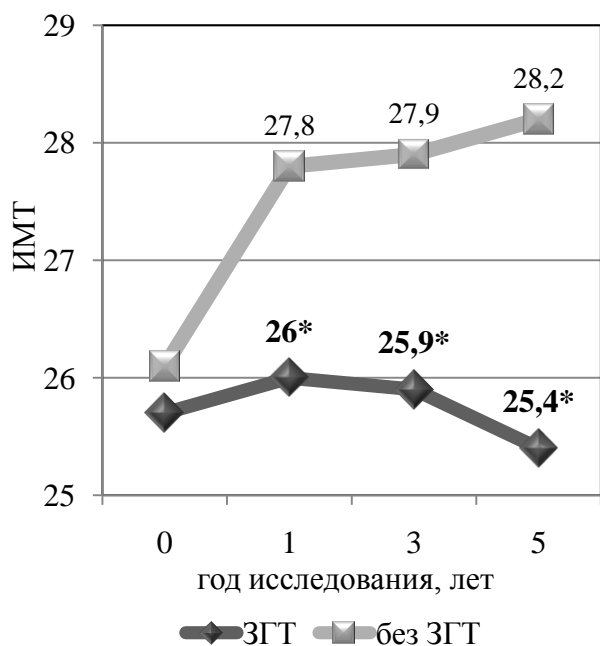


Рис. 1. Динамика индекса массы тела

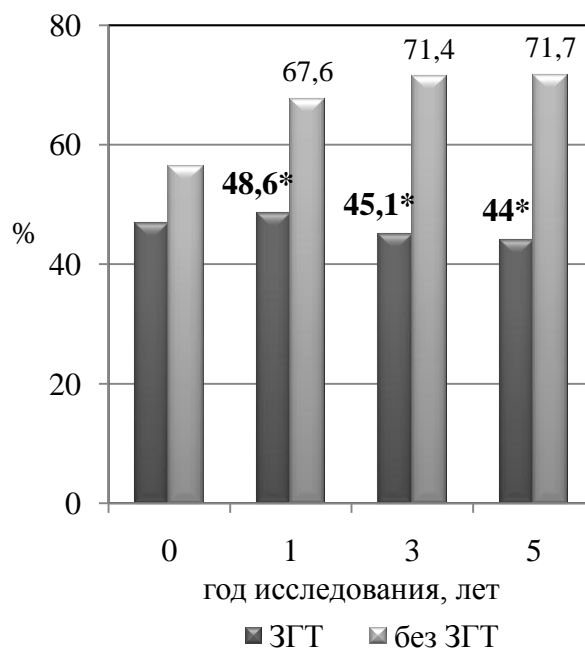


Рис. 2. Частота избыточной массы тела и ожирения

Примечание: здесь и далее – * $p < 0,05$

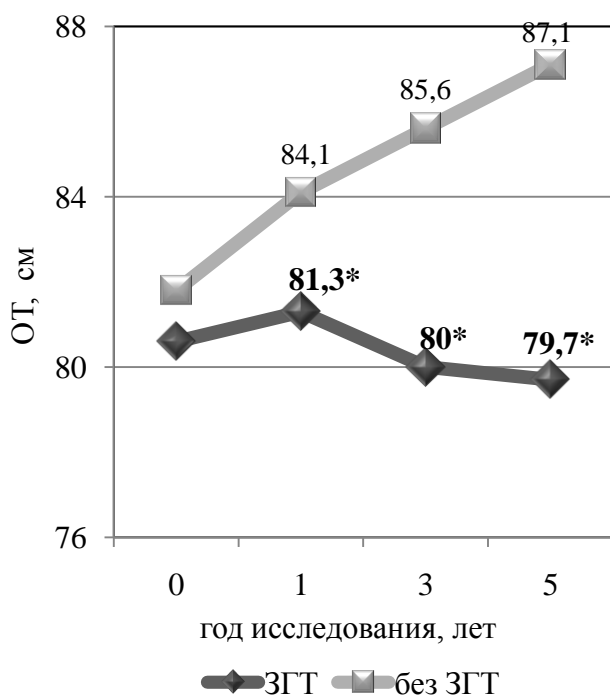


Рис. 3. Динамика окружности талии

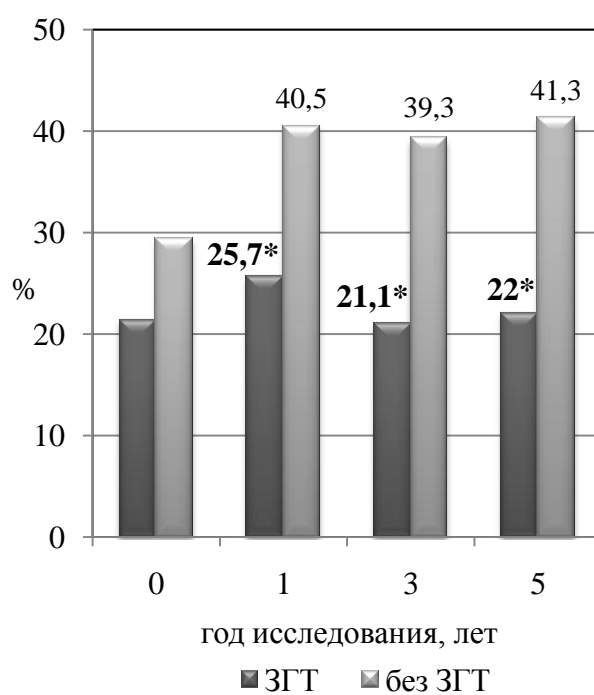


Рис. 4. Частота абдоминального ожирения

После первого года окружность талии в обеих группах значительно увеличилась, но в меньшей степени у лиц с ЗГТ, в основном среди лиц с ранней и хирургической менопаузой. В дальнейшем отмечена стабилизация ОТ в группе ЗГТ и прогрессирующее увеличение – в группе негормональной терапии (рис.3). Среди женщин с ЗГТ частота ОТ>88 была значительно ниже по сравнению с группой без ЗГТ (рис.4).

Установлено снижение средних значений САД и ДАД у женщин, получающих ЗГТ, и повышение данных показателей среди женщин без ЗГТ, что привело к достоверным различиям по уровню АД через пять лет (рис. 5).

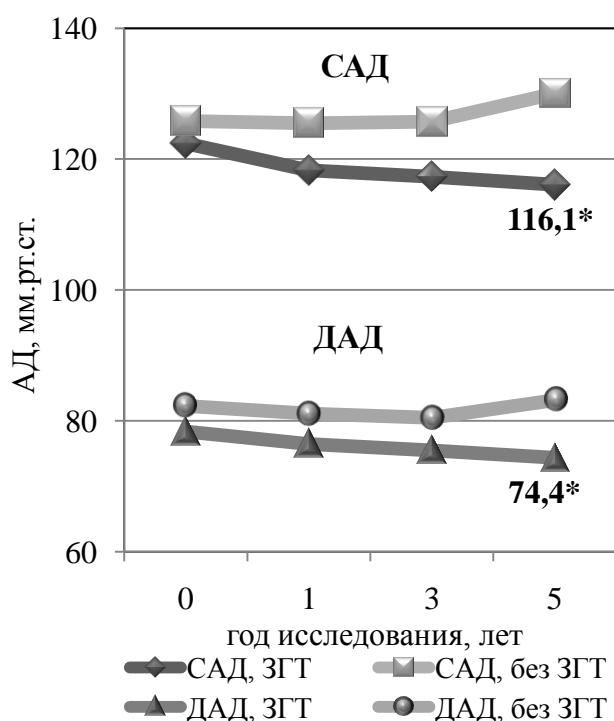


Рис. 5. Динамика артериального давления

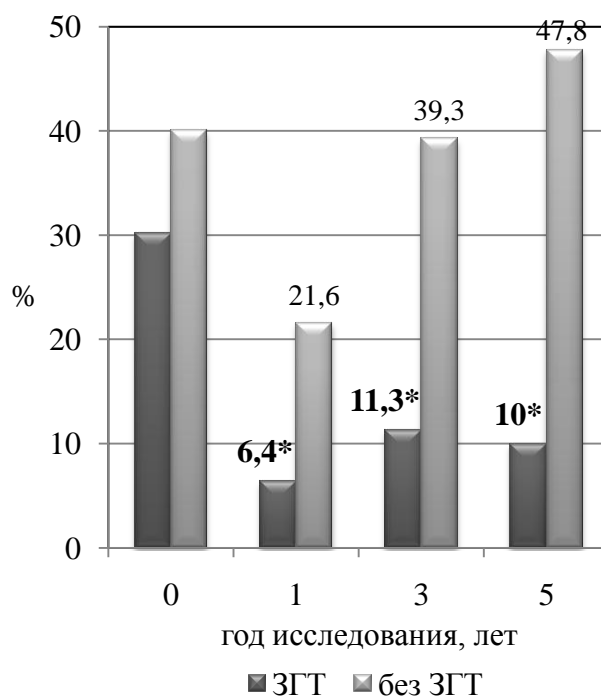


Рис. 6. Частота артериальной гипертензии

Частота АГ значительно снизилась через год исследования в группе женщин с ЗГТ. В дальнейшем отмечено прогрессирующее увеличение частоты АГ среди женщин без ЗГТ при неизменных показателях среди лиц, получающих ЗГТ (рис.6).

Различия по уровню ОХ формировались за счет стабильных показателей в группе ЗГТ и ростом значений в группе без ЗГТ (рис.7). Гиперхолестеринемия чаще встречалась у лиц без ЗГТ после первого года наблюдения (рис. 8).

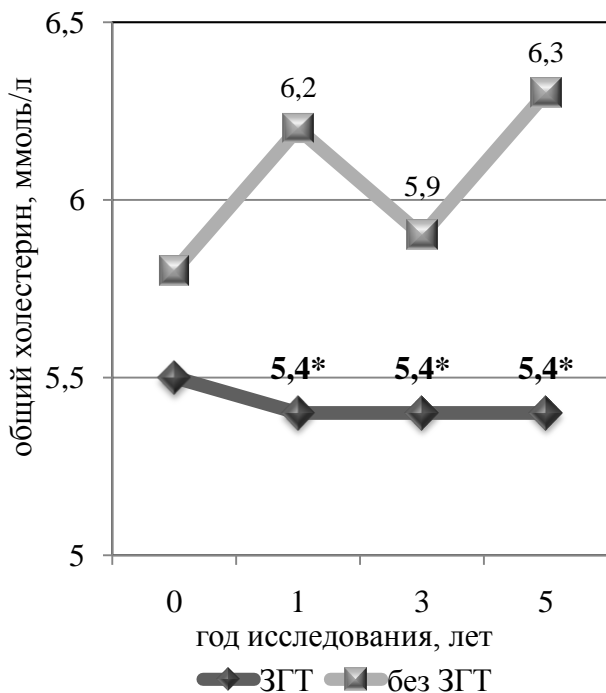


Рис. 7. Динамика уровня общего холестерина

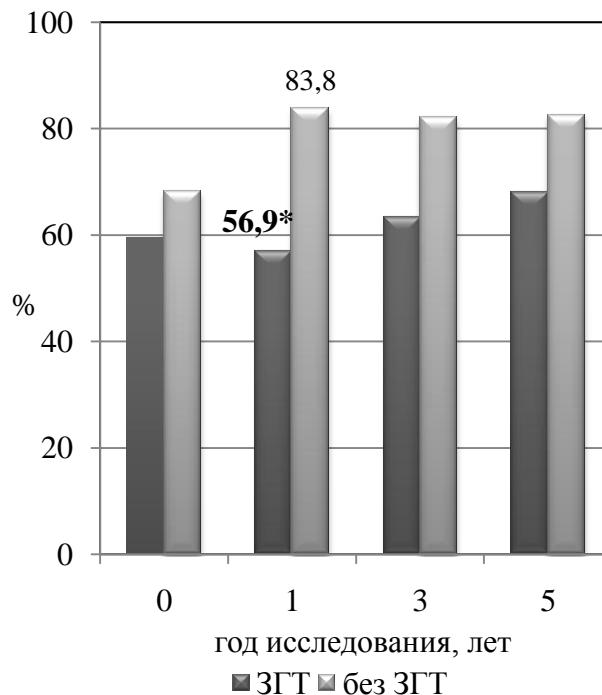


Рис. 8. Частота гиперхолестеринемии

Среди женщин с РЭД на фоне пятилетнего применения ЗГТ отмечен стабильный уровень ТГ, тогда как у лиц без ЗГТ – выраженный рост данного показателя (рис.9). Частота гипертриглицеридемии на всех этапах исследования в группе ЗГТ была значительно ниже по сравнению с группой контроля, в основном среди лиц с ранней менопаузой (рис. 10).

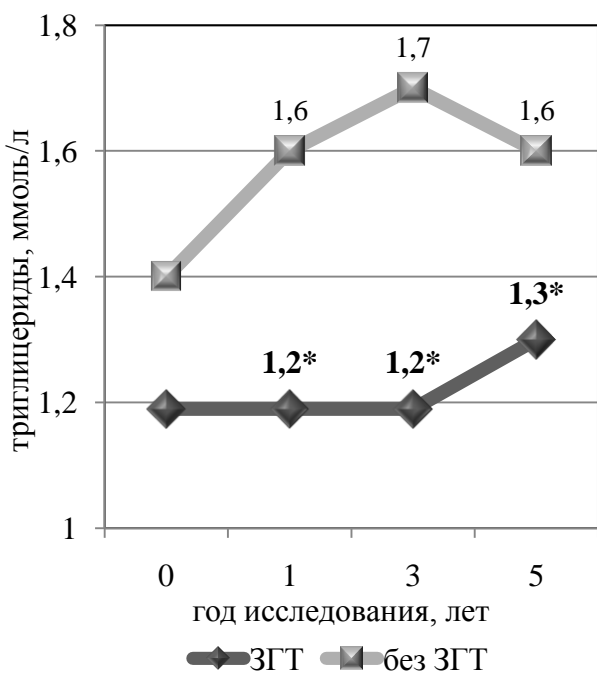


Рис. 9. Динамика уровня триглицеридов

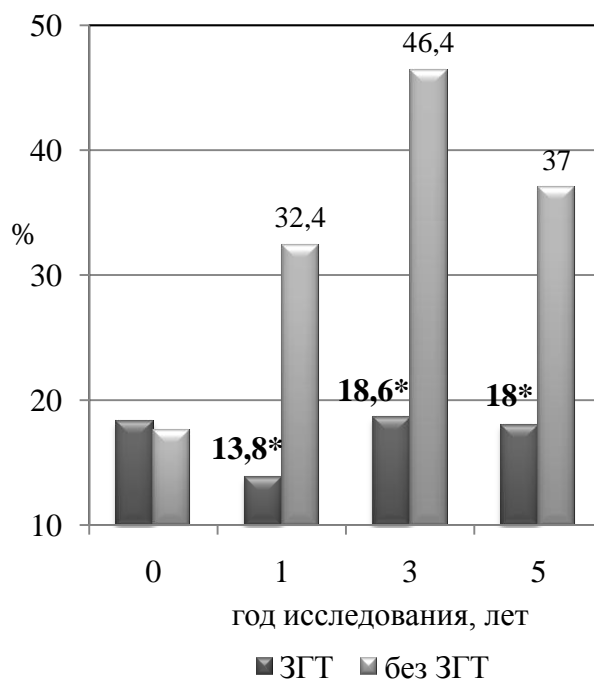


Рис. 10. Частота гипертриглицеридемии

Уровень ЛПНП значительно снизился после первого года применения ЗГТ, в основном среди лиц с ранней менопаузой, в то время как у женщин без ЗГТ этот показатель значительно вырос ($p < 0,05$). В дальнейшем в обеих группах сохранялись стабильные значения данного показателя, но достоверно более высокие в группе негормональной терапии (рис.11). Основные изменения зарегистрированы среди лиц со СПНЯ и ранней менопаузой. Частота высоких атерогенных фракций среди женщин с ЗГТ достоверно отличалась от группы контроля только после первого года применения ЗГТ (рис. 12).

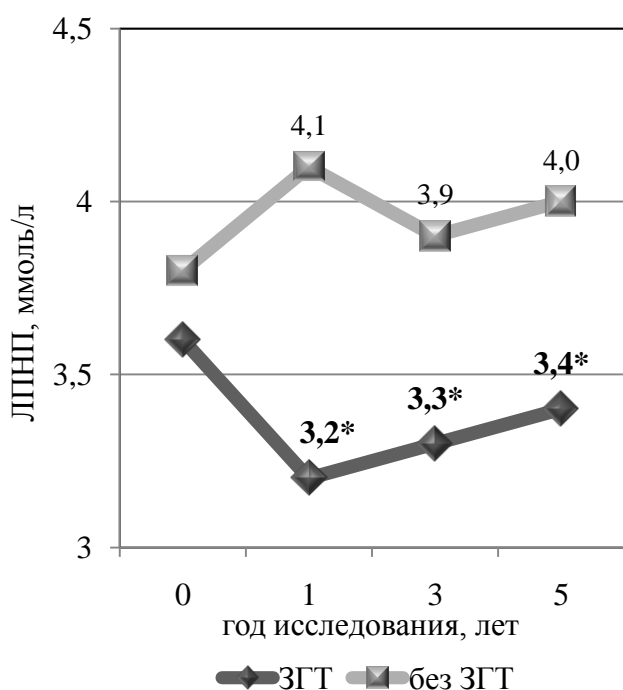


Рис. 11. Динамика уровня липопротеидов низкой плотности

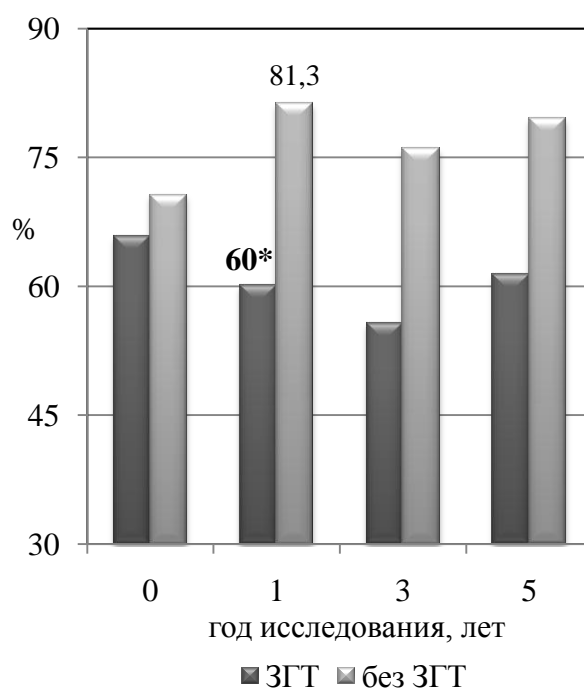


Рис. 12. Частота высоких атерогенных фракций

Среди женщин с ЗГТ значения ЛПВП значимо увеличились через год исследования и сохранялись на таком уровне в течение всего времени наблюдения. У женщин без ЗГТ данный показатель значительно снизился через три года исследования (рис.13). Наибольшие изменения уровня ЛПВП происходили у женщин со СПНЯ. Количество женщин с низкими антиатерогенными фракциями в группе ЗГТ постепенно уменьшалось, а в группе негормональной терапии оставалось примерно одинаковым (рис.14).

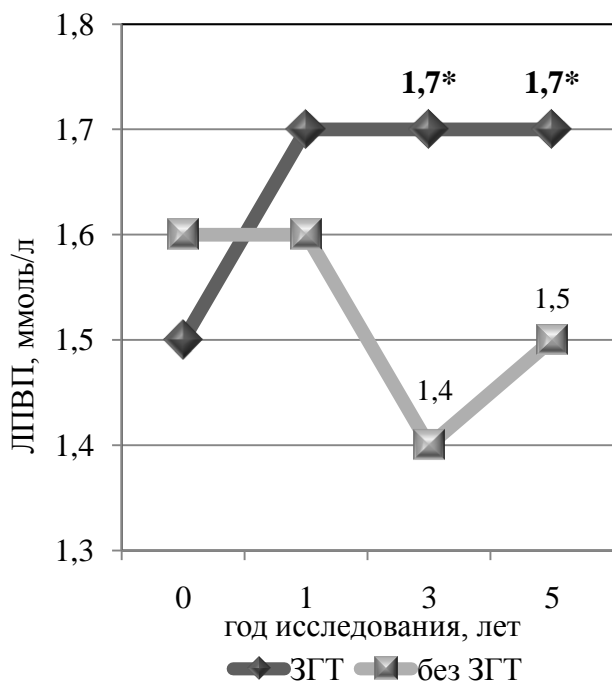


Рис. 13. Динамика уровня липопротеидов высокой плотности

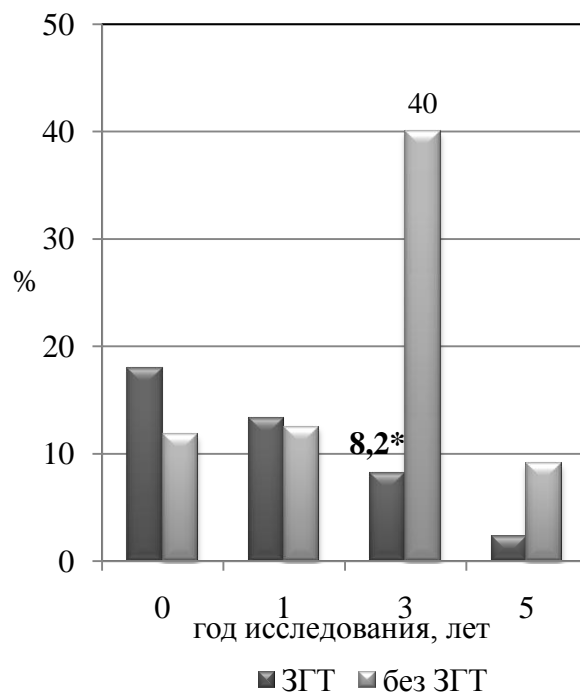


Рис. 14. Частота низких антиатерогенных фракций

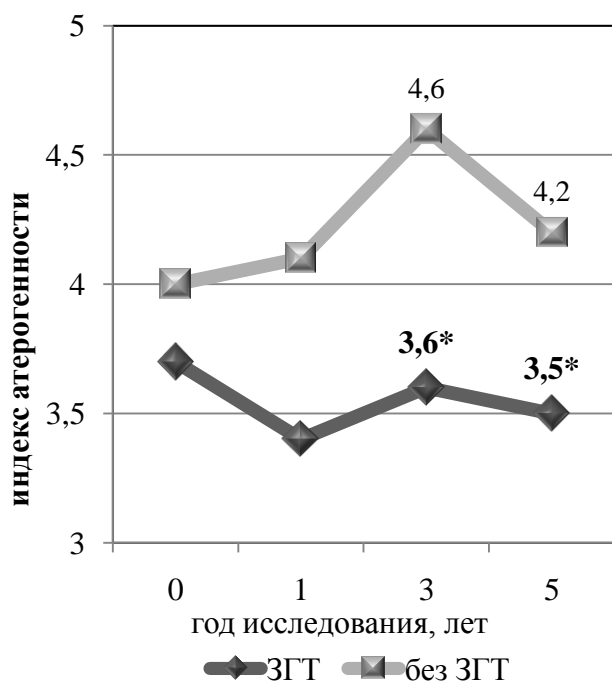


Рис. 15. Динамика индекса атерогенности

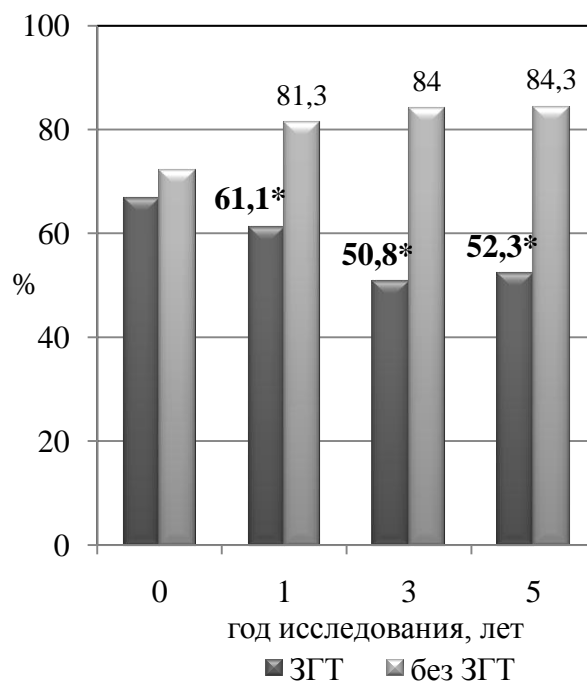


Рис. 16. Частота высокого индекса атерогенности

Достоверные различия по средним значениям индекса атерогенности отмечены после третьего года исследования (рис.15), в основном среди лиц со СПНЯ и ранней менопаузой. Высокий K_A значительно чаще регистрировался среди женщин, получающих негормональную терапию (рис.16).

На завершающем этапе исследования проведена стратификация сердечно-сосудистого риска у женщин с РЭД согласно разработанной методике. Средний балл для женщин с ЗГТ имел тенденцию к снижению (с $2,28 \pm 2,8$ до $1,98 \pm 2,4$, ($p > 0,05$)), тогда как в группе без ЗГТ он достоверно вырос с $2,76 \pm 2,9$ до $4,83 \pm 3,8$ ($p = 0,001$), причем наибольшие изменения зарегистрированы у лиц со СПНЯ – с $3,8 \pm 3,4$ до $6,7 \pm 4,8$ ($p = 0,016$) и ранней менопаузой – с $3,5 \pm 3,2$ до $5,6 \pm 3,8$ ($p = 0,0001$). Через 5 лет исследования отмечены значимые отличия между группами ЗГТ и без ЗГТ – $1,98 \pm 2,4$ и $4,83 \pm 3,8$ соответственно ($p = 0,001$), в том числе среди лиц с ранней менопаузой – $2,6 \pm 2,5$ и $5,7 \pm 3,8$ ($p = 0,001$).

Распределение по группам риска среди женщин с ЗГТ оставалось прежним, а в группе без ЗГТ выявлена отрицательная динамика – увеличение числа лиц высокого риска с 34,8% до 50,0% ($p < 0,05$) и уменьшение – в группе низкого риска с 18 (39,1%) до 9 (19,6%) ($p < 0,05$) (рис. 17).

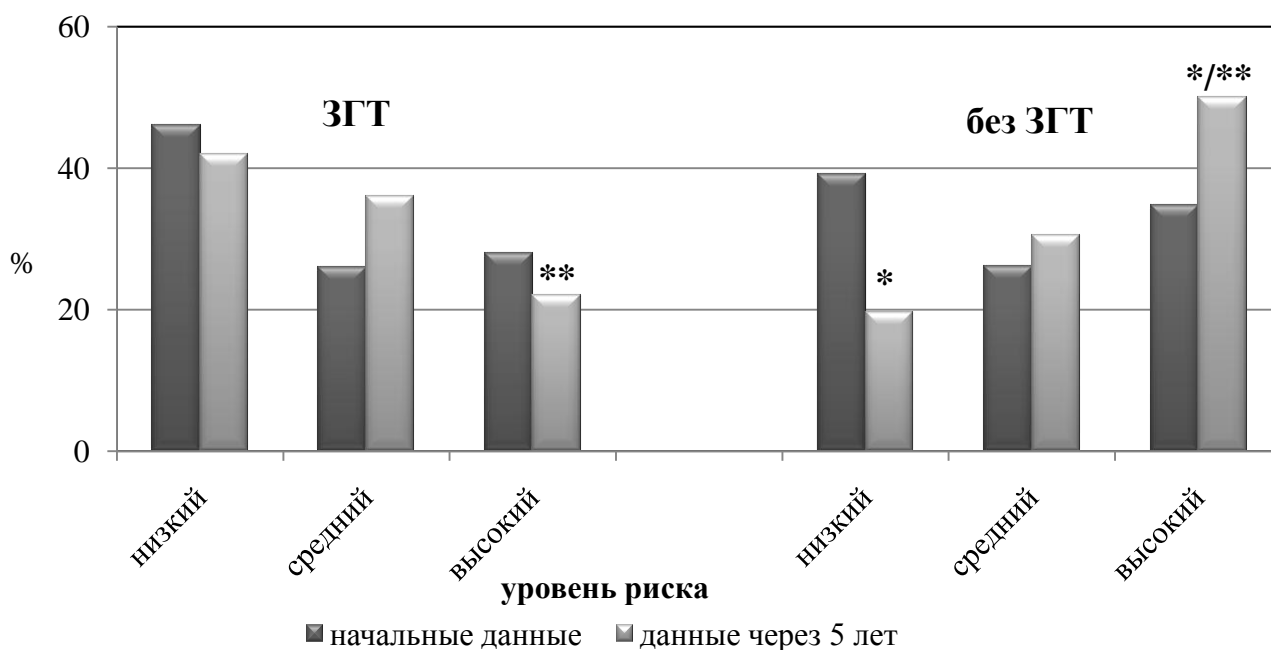


Рис. 17. Распределение женщин с РЭД по группам риска

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с начальными данными

** $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Среди женщин, получающих ЗГТ, отмечено достоверное снижение числа лиц с высоким риском: в группе СПНЯ – с 45,5% до 27,3% ($p < 0,05$), в группе ранней менопаузы – с 22,2% до 7,4% ($p < 0,05$). Среди женщин, получающих негормональную терапию, выявлено достоверное увеличение числа лиц

высокого риска в группе хирургической менопаузы: с 14,3% до 42,9% ($p < 0,05$). В связи с этим, через 5 лет получены достоверные различия по числу лиц высокой степени риска в группе ЗГТ и негормональной терапии: среди женщин со СПНЯ – 27,3% и 62,5% ($p > 0,05$), ранней менопаузы – 7,4% и 38,7% ($p < 0,05$), хирургической менопаузы – 0% и 42,9% ($p < 0,05$).

За время наблюдения женщин с РЭД на фоне пяти летнего применения ЗГТ осложнений в виде тромбэмболических или опухолевых процессов не зарегистрировано.

Настоящее исследование показало, что молодые женщины с РЭД имеют не только климактерические нарушения, но и большую частоту факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Разработанные математические модели прогноза общего сердечно-сосудистого риска в виде дискриминантного уравнения и балльной шкалы позволяют выявлять лиц высокого риска и обосновывать назначение ЗГТ с целью первичной профилактики ЗГТ. Полученные в ходе пятилетнего исследования результаты доказали снижение и/или стабилизацию общего сердечно-сосудистого риска у женщин с РЭД, использующих ЗГТ.

ВЫВОДЫ

1. Среди молодых женщин с ранним эстрогендефицитом установлена высокая частота факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, в частности атерогенная дислипидемия (69,7%), отягощенная наследственность по ранней менопаузе (64,7%), стресс (61,9%), абдоминальное ожирение (47,4%), артериальная гипертензия (37,3%).

2. Использование математической модели в виде дискриминантного уравнения и балльной шкалы позволяет с высокой степенью чувствительности (86,2%) и специфичности (84,5%) стратифицировать сердечно-сосудистый риск у молодых женщин и может позиционироваться как скрининговый метод.

3. Пятилетний мониторинг основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с ранним эстрогендефицитом, использующих заместительную гормональную терапию, выявил меньшую по сравнению с контрольной группой частоту абдоминального ожирения – 22,0%

и 41,3% ($p < 0,05$), артериальной гипертензии – 10,0% и 47,8% ($p < 0,05$), гипертриглицеридемии – 18,0% и 37,0% ($p < 0,05$).

4. Установлена стабилизация общего сердечно-сосудистого риска у женщин с ранним эстрогендефицитом, получающих заместительную гормональную терапию в течение пяти лет, по балльной шкале – $2,28 \pm 2,8$ и $1,98 \pm 2,4$ ($p > 0,05$) соответственно до и после лечения, тогда как среди лиц контрольной группы средний балл риска за пятилетний период вырос с $1,98 \pm 2,4$ до $4,83 \pm 3,8$ ($p < 0,05$).

5. Выявленный положительный стабилизирующий эффект на общий сердечно-сосудистый риск, индуцированный заместительной гормональной терапией, является основанием для применения данного вида терапии с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с ранним эстрогендефицитом.

Рекомендации по использованию результатов исследования

1. Среди молодых женщин 35-45 лет необходимо активно выявлять факторы риска и признаки раннего эстрогендефицита с помощью опроса, включающего информацию о наследственности по ранней менопаузе, наличии стресса, климактерических симптомов, регулярности менструального цикла.

2. При выявлении факторов риска и/или признаков раннего эстрогендефицита целесообразно использовать скрининговый метод в виде предложенного дискриминантного уравнения для выявления пациенток, относящихся к группе сердечно-сосудистого риска.

3. Женщинам, относящимся к группе риска по сердечно-сосудистым заболеваниям, необходимо определять степень риска с помощью предложенной нами балльной шкалы, с целью разработки индивидуальных лечебно-профилактических мероприятий.

4. Пациенткам с ранним эстрогендефицитом, относящимся к группе высокого и среднего сердечно-сосудистого риска целесообразно при отсутствии противопоказаний рекомендовать системную заместительную гормональную терапию с целью воздействия на факторы риска и снижения общего сердечно-сосудистого риска.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Применение заместительной гормональной терапии для лечения артериальной гипертензии / Т.А. Азаренкова, О.М. Василенко // I Российский конгресс с международным участием по менопаузе: Материалы конгресса. – Москва, 2001. – Климактерий. – №3. – С. 19.
2. Применение заместительной гормональной терапии у женщин с заболеваниями гепато-билиарной системы / Т.А. Азаренкова, О.М. Василенко // I Российский конгресс с международным участием по менопаузе: Материалы конгресса. – Москва, 2001. – Климактерий. – №3. – С. 71.
3. Роль информированности женщин в повышении приверженности ЗГТ / Т.А. Азаренкова, О.М. Василенко, О.В. Иванова // Материалы научно-практической конференции «Новые горизонты гинекологической эндокринологии». – Москва, 2002. – С. 6.
4. Комплексная негормональная терапия климактерического синдрома – опыт лечения в центре «Здоровье женщины пограничного возраста» / Т.А. Азаренкова, О.М. Василенко, О.В. Иванова // Сборник научных трудов «Новые технологии». – Челябинск, 2003. – С. 37-38.
5. Модификация факторов риска под влиянием заместительной гормональной терапии у женщин пременопаузального возраста / Н.Г. Вардугина, Т.А. Азаренкова // Материалы Российской научно-практической конференции «Современная кардиология: наука и практика», посвященная 100-летию академии. – Санкт-Петербург, 2007. – Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И.Мечникова. – 2007. – №2 (2). – С.29-30.
6. Динамика биохимических показателей крови при длительной заместительной гормональной терапии у женщин с эстрогендефицитом / Т.А. Азаренкова, Н.Г. Вардугина // Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы практической медицины», посвященной 70-летию ЧОКБ. – Челябинск, 2008. – С. 255-256.
7. Факторы риска раннего наступления менопаузы у молодых женщин / Т.А. Азаренкова, Н.Г. Вардугина // Материалы Всероссийской конференции с

- международным участием «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация». – Москва, 2009. – Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – №4(2). – С. 25.
8. Влияние длительной заместительной гормональной терапии на факторы сердечно-сосудистого риска у молодых женщин / Н.Г. Вардугина, Т.А. Азаренкова // Российский национальный конгресс кардиологов «Кардиология: реалии и перспективы»: Материалы конгресса. – Москва, 2009. – С.60-61.
9. Влияние длительной заместительной гормональной терапии на биохимические показатели крови у женщин с ранней и преждевременной менопаузой / Т.А. Азаренкова, Н.Г. Вардугина // Научно-практическая конференция «Актуальные проблемы практической медицины»: Материалы конференции. – Челябинск, 2009. – С. 266-267.
10. Подходы к стратификации сердечно-сосудистого риска у женщин с ранним эстрогендефицитом / Н.Г. Вардугина, Т.А. Азаренкова // Российский кардиологический журнал. – 2010. – №4(84). – С. 24-29.

Список сокращений:

АГ – артериальная гипертензия

ДАД – диастолическое артериальное давление

ЗГТ – заместительная гормональная терапия

ИМТ – индекс массы тела

К_А – индекс атерогенности

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ОБ – окружность бедер

ОТ – окружность талии

ОХС – общий холестерин

РЭД – ранний эстрогендефицит

САД – систолическое артериальное давление

СПНЯ – синдром преждевременной недостаточности яичников

ССР – сердечно-сосудистый риск

ТГ – триглицериды

ФР – факторы риска

ЭД – эстрогендефицит

На правах рукописи

АЗАРЕНКОВА
Татьяна Анатольевна

**РОЛЬ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ
ТЕРАПИИ В МОДИФИКАЦИИ ФАКТОРОВ РИСКА
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
У ЖЕНЩИН С РАННИМ ЭСТРОГЕНДЕФИЦИТОМ**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению профильной комиссии
ГОУ ВПО УГМА Росздрава от 28.12.2010 г.

Подписано в печать 18.01.2011. Формат 60x84 1/16. Отпечатано на «RISO».

Уч.-изд. л. 1,00 Тираж 100 экз. Заказ 051

Отпечатано с файла заказчика в типографии ИП Ериклинцевой Е.В.,
св-во 002839968 ИМНС РФ по Калининскому р-ну г. Челябинска,
454076, Челябинск, ул. Рылеева, 10,
т/ф. 268-17-13, E-mail: vvp74@list.ru