

ВЛИЯНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗЫ НА ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ОСТЕОПОРОЗА (КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ)

Е. Ю. МАЙЧУК¹, И. В. ВОЕВОДИНА², Т. В. МИТРОХИНА^{3*}, С. В. МОИСЕЕНКО⁴,
И. А. СКРИПНИКОВА⁵, Д. А. САПУНОВА⁶

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра госпитальной терапии №1
лечебного факультета, заведующий кафедрой, профессор, доктор медицинских наук;

² Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра госпитальной терапии №1
лечебного факультета, доцент кафедры, кандидат медицинских наук;

³ Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра госпитальной терапии №1
лечебного факультета, соискатель кафедры на звание доктора медицинских наук, кандидат медицинских наук;

⁴ Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра госпитальной терапии №1
лечебного факультета, ассистент кафедры;

⁵ ФГУ ГНИЦ профилактической медицины Минздравсоцразвития,
руководитель отдела профилактики остеопороза, доктор медицинских наук;

⁶ Московский государственный медико-стоматологический университет,
кафедра госпитальной терапии №1 лечебного факультета, ассистент кафедры

Основным средством коррекции утраченной функции яичников при возникновении хирургической менопаузы (ХМ) в репродуктивном возрасте является заместительная гормональная терапия (ЗГТ). Отдаленные результаты длительного проведения ЗГТ у женщин (10 и более лет ХМ) изучены мало. В клинических наблюдениях сопоставлены данные обследования сердечно-сосудистой системы и минеральной плотности кости двух пациенток с ХМ после тотальной овариэктомии в зависимости от назначения ЗГТ. Клинические примеры демонстрируют выраженные атеросклеротические изменения сосудов и значительные потери костной массы у пациентки с ХМ, не получавшей ЗГТ, в сравнении с пациенткой, длительно получавшей терапию женскими половыми гормонами.

Ключевые слова: хирургическая менопауза, остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания.



Современная концепция репродуктивно-го старения женщины состоит в признании ведущей роли истощения фолликулярного аппарата яичников. В процессе угасания функции яичников в организме женщины происходят метаболические изменения (нарушение обмена липопротеидов, инсулина и углеводов, абдоминальное ожирение, ускорение костного обмена), функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы (ССС), дисфункция эндотелия, изменение архитектоники костной ткани, которые способствуют развитию сердечно-сосудистых заболеваний и потерь костной массы с последующими переломами [8, 11]. Таким образом, сердечно-сосудистая патология, а также снижение минеральной плотности кости (МПК) у женщин связаны не только с возрастом, но и со временем естественного (или искусственного) угасания функции яичников [9, 12].

Выключение функции яичников при двусторонней овариэктомии приводит к резкому падению уровня половых гормонов в крови, прежде всего эстрогенов. Уровень биологически активного эстрогена – 17-бета-эстрадиола (Е2) может снижаться до минимального уже в первые дни после операции [3, 13]. У женщин репродуктивного возраста после двусторонней овариэктомии возникают выраженные неблагоприятные

изменения ряда показателей, способствующих раннему развитию атеросклероза [2, 6].

Двусторонняя овариэктомия сопровождается ускорением костного метаболизма со сдвигом равновесия в сторону костной резорбции в первые же месяцы после оперативного вмешательства, что приводит к быстрой потере костной массы [1]. Наибольшие потери МПК отмечаются в первый год после оперативного удаления яичников (быстрая фаза), в последующие годы интенсивность костной резорбции снижается (медленная фаза). Таким образом, быстрая утрата протективных эффектов женских половых гормонов в отношении сердечно-сосудистой и костной систем у женщин после тотальной овариэктомии (ТО) обосновывает использование заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Следует отметить, что в современной медицинской литературе оценка положительного эффекта ЗГТ не однозначна, это главным образом обусловлено возрастом пациенток ко времени начала ее применения, продолжительностью ЗГТ и длительностью сроков от проведения оперативного вмешательства [4, 5, 7, 10]. В данной статье представлены два клинических наблюдения пациенток после ТО, проведенной в репродуктивном возрасте, у кото-

* e-mail: tatiana-mitrokhina@yandex.ru

рых оценивается влияние ЗГТ на развитие патологии ССС и костной ткани.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследование проводилось в ГКБ № 33 им. А. А. Остроумова, являющейся клинической базой кафедры госпитальной терапии №1 МГМСУ, и в отделении гинекологической эндокринологии Научного Центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН им. В. И. Кулакова. После подписания информированного согласия пациенткам проводилось полное клиническое обследование, сбор анамнеза, расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле, определение отношения окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ), определение показателей липидного и углеводного обмена: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), триглицериды (ТГ), глюкоза натощак.

Инструментальное исследование включало: точное мониторирование ЭКГ и АД с использованием комплекса CardioPerfect компании «Welch Allyn» (США), измерение МПК методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) на приборе «Lunar prodigy» (США), определение скорости пульсовой волны (СПВ) на участке между сонной и бедренной артериями проводилось на приборе Pulse Trace PWV (Micro Medical, United Kingdom, используются три отведения ЭКГ и Доплеровский датчик 4 МГц); ультразвуковое доплеровское исследование (УЗДГ) магистральных артерий головы (общей, наружной и внутренней сонных артерий – ОСА, НСА, ВСА) с двух сторон по стандартной методике с определением толщины комплекса интимомедиа (КИМ) на приборе LOGIQ 500 фирмы General Electric Medical Systems, США.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Пациентка Г., 50 лет, образование высшее, служащая, замужем, имеет одного ребенка. В возрасте 38 лет перенесла пангистерэктомию по поводу быстрорастущей миомы матки, эндометриозных кист яичника. Через месяц после операции пациентку стали беспокоить головные боли, нарушение сна, приливы, повышенная потливость, болевые ощущения в области сердца неопределенного характера, не связанные с физической нагрузкой, продолжительностью до нескольких часов и купирующиеся самостоятельно, а также эпизоды кратковременного повышения АД до 150/100 мм рт.ст. во время приливов.

Из анамнеза жизни и семейного анамнеза: вредных привычек не имела, вела активный образ жизни. В 12-летнем возрасте перенесла перелом костей голени (при падении с дерева), с последующим полным восстановлением функции конечности. Наследственность

отягощена по гипертонической болезни (мать пациентки страдала данным заболеванием).

Для купирования проявлений постовариоэктомического синдрома гинекологом-эндокринологом через месяц после оперативного лечения была назначена ЗГТ: 17β-эстрадиол в таблетированной форме (2мг/сутки). На фоне приема препарата ЗГТ все симптомы постовариоэктомического синдрома полностью купировались в течение 6 месяцев. С учетом улучшения состояния пациентки принимала эстрогены в течение 12 лет под наблюдением гинеколога-эндокринолога.

Во время первого терапевтического обследования (через 1 месяц после операции): ИМТ – 25,5 кг/м², ОТ – 78 см, ОТ/ОБ – 0,7, рабочее АД – 125/75 мм рт.ст., ЧСС – 72 уд. в 1 минуту. Изменения в липидном профиле не обнаружены: ОХС – 4,1 ммоль/л, ХС ЛНП – 2,2 ммоль/л, ХС ЛВП – 1,0 ммоль/л, КА – 3,4, ТГ – 1,4 ммоль/л. Показатели суточного мониторирования ЭКГ: ЧСС (ударов в 1 минуту) за сутки: минимальная – 50, максимальная – 147, средняя – 68. Нарушений ритма и изменений сегмента ST не было выявлено. Суточный профиль АД оставался прежним (суточный профиль dipper).

При повторном обследовании (через 10 лет после оперативного лечения, возраст 48 лет). Состояние и самочувствие удовлетворительное. Не курит, ведет активный образ жизни, употребляет в пищу ежедневно молочные продукты, продолжает работать. Повышения АД за прошедший период жизни не отмечала. Отеков нет. ИМТ – 29,6 кг/м² (вес – 83 кг, рост – 168 см). Окружность талии – 84 см, ОТ/ОБ – 0,77. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. ЧД – 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС – 68 уд. в мин, АД – 110/70 мм рт.ст. Печень не увеличена. В биохимическом анализе крови: ОХС – 4,3 ммоль/л, ХС ЛНП – 2,7 ммоль/л, ХС ЛВП – 0,96 ммоль/л, КА – 3,5, ТГ – 1,4 ммоль/л, глюкоза натощак – 4,6 ммоль/л. При суточном мониторировании ЭКГ: средняя ЧСС за сутки – 71 в минуту, минимальная – 54, максимальная – 112 в минуту. Степень снижения ЧСС в ночной период времени недостаточная. Зафиксированы единичные наджелудочковые экстрасистолы (менее 1 в час). Изменений сегмента конечной части желудочкового комплекса не выявлено. При суточном мониторировании АД патоло-

Таблица 1.
Показатели комплекса интимы-медиа при УЗДГ пациентки Г

Толщина КИМ, мм	ОСА		ВСА		НСА	
	справа	слева	справа	слева	справа	слева
	0,9	0,8	0,6	0,6	0,6	0,7

Таблица 2.

Показатели МПК у пациентки Г. в течение 10 лет наблюдения

Сроки после операции	МПК L ₂ -L ₄ (г/см ²)	T	Z	МПК ШБ (г/см ²)	T	Z	МПК ПОБ (г/см ²)	T	Z
Через 1 мес.	1,189	-0,09	-0,1	0,971	-0,08	-0,37	1,240	1,43	1,39
Через 1 год	1,171	-0,2	-0,3	1,011	0,3	0,4	1,026	0,2	0,2
Через 3 года	1,122	-0,7	-0,7	1,007	0,2	0,1	1,012	0,1	0,1
Через 10 лет	1,032	-0,8	-0,8	0,923	-0,08	0	1,010	0,1	0,1

Примечания: T – T-критерий (SD), Z – Z-критерий (SD)

гии не выявлено. На УЗДГ МАГ (толщина КИМ) атеросклеротических изменений не обнаружено (табл. 1).

Скорость пульсовой волны на участке сонная-бедренная артерии составила 8,6 м/сек., что соответствует нормальным показателям.

Таким образом, на протяжении длительного наблюдения за пациенткой на фоне приема ЗГТ не было выявлено признаков доклинического атеросклероза (увеличение толщины КИМ и СПВ) и сердечно-сосудистых заболеваний. Однако появился новый фактор риска (ФР) – избыточная масса тела, в связи с чем пациентке были даны диетические рекомендации.

Показатели МПК в динамике за 10 лет на фоне постоянного приема ЗГТ оставались в пределах нормальных значений (табл. 2).

Таблица 3.

Протокол суточного мониторинга АД пациентки К.

Показатель		среднее	мин.	макс.	стандарт. отклонение	индекс площади
Сутки	САД, мм рт.ст	173,0	91,0	219,0		
	ДАД, мм рт.ст	87,0	47,0	109,0		
	ПАД, мм рт.ст	85,9	76,5	88,4		
	ЧСС, уд/мин	80,0	62,0	100,0		
День	САД, мм рт.ст	173,0	91,0	219,0	26,3	96,4%
	ДАД, мм рт.ст	88,0	47,0	117,0	14,8	50,9%
	ПАД, мм рт.ст	88,4				
	ЧСС, уд/мин	84,0	74,0	100,0	6,2	
Ночь	САД, мм рт.ст	161,0	133,0	211,0	22,5	100,0%
	ДАД, мм рт.ст	84,0	65,0	103,0	11,4	73,3%
	ПАД, мм рт.ст	76,5				
	ЧСС, уд/мин	68,0	62,0	75,0	4,7	

Таким образом, несмотря на преждевременное наступление менопаузы (в возрасте 37 лет), своевременное назначение и длительный прием ЗГТ способствовали сохранению костной массы.

Пациентка К., 51 год, длительное время наблюдается с жалобами на головные боли и головокружения на фоне повышения АД до 260/130 мм.рт.ст. при рабочем АД 130-140/90 мм.рт.ст., на отеки ног и боли колющего или ноющего характера в грудной клетке без связи с физической нагрузкой. Из анамнеза известно, что впервые подъем АД зафиксирован в возрасте 42 лет, тогда же появились боли в области сердца вышеописанного характера. В 2004 году выявлен сахарный диабет 2 типа, средней степени тяжести. Больная наблюдается у кардиолога в поликлинике по месту жительства, регулярно принимает антигипертензивные препараты: антагонисты кальция (кордипин XL 60 мг в сутки), ингибиторы АПФ (эналаприл 20 мг в сутки); гипогликемический препарат – диабетон МВ 0,3г в сутки, стационарное лечение по поводу обострения гипертонической болезни в 2009 году.

Из анамнеза жизни: имеет отягощенный семейный анамнез по артериальной гипертонии. Образование среднее специальное. Работает на хлебокомбинате фавовщицей. Замужем, 3 детей. Жилищно-бытовые условия хорошие. Вредные привычки отрицает. Других хронических заболеваний нет. В 39 лет перенесла операцию – пангистерэктомия по поводу множественных кист и миомы матки. После оперативного лечения у гинеколога-эндокринолога не консультировалась и не наблюдалась, несмотря на наличие выраженных проявлений постовариоэктомиического синдрома, ЗГТ не получала.

При осмотре состояние удовлетворительное, гипертонической конституции. Антропометрические данные: рост – 169 см, масса тела – 115 кг, ИМТ – 40,2 кг/м², окружность талии – 123 см, бедер – 116 см, соотношение ОТ/ОБ – 1,06. Со стороны органов дыхания патологических изменений не выявлено. Пальпация межреберных промежутков и остистых отростков позвоночника безболезненна. Область сердца не изменена, границы относительной тупости сердца не расширены. Тоны сердца ритмичны, акцент II тона над аортой, шумы не выслушиваются, ЧСС – 76 уд/мин, АД – 180/105 мм

рт. ст. Патологических изменений органов пищеварения и мочевыделительной системы не выявлено.

При обследовании в биохимическом анализе: ОХС – 5,66 ммоль/л, ХС ЛНП – 3,9 ммоль/л, ХС ЛВП – 0,979 ммоль/л, ТГ – 1,5 ммоль/л, глюкоза – 7,4 ммоль/л.

ЭКГ покоя: ритм синусовый, ЧСС – 78 в минуту, горизонтальное положение электрической оси сердца, выраженные признаки гипертрофии левого желудочка без его систолической перегрузки. Показатели суточного мониторирования ЭКГ (проводилось на фоне лечения антигипертензивными препаратами): динамика ЧСС без особенностей (максимальная ЧСС – 122 уд/мин, минимальная 59 уд/мин, средняя – 78 уд/мин). Зафиксировано 150 предсердных и 2 желудочковых экстрасистолы. Выявлено сочетание косо-нисходящей и горизонтальной депрессии сегмента ST max 3,59 мм в отведении V6, кратковременное (по секунде и по 1 минуте, всего около 20 мин за сутки), не сопровождающееся жалобами.

Данные суточного мониторирования АД показывали гипертонический профиль по типу non-dipper, значения индекса площади свидетельствовали о неблагоприятном влиянии АД на органы-мишени (табл. 3).

Проведенные ЭХО и доплер КГ выявили: атеросклеротические изменения аортального и митрального клапанов, незначительную дилатацию левого предсердия, умеренную гипертрофию миокарда левого желудочка (ЛЖ); сократительная функция не изменена; нарушение диастолической функции ЛЖ по I типу.

При осмотре окулистом выявлена ангиопатия сетчатки гипертонического характера.

На УЗДГ сосудов головы и шеи выявлены начальные признаки гипертонической макроангиопатии: интима ОСА фрагментирована и утолщена, в начальном отделе ОСА справа S-образно извита, извитость ВСА и НСА с обеих сторон (табл. 4).

Таблица 4.

Показатели комплекса интимы-медиа при УЗДГ пациентки К.

Толщина КИМ, мм	ОСА		ВСА		НСА	
	справа	слева	справа	слева	справа	слева
	0,9	1,1	0,9	0,9	0,8	0,8

При измерении СПВ на участке от сонной до бедренной артерии выявлено значительное превышение нормативного показателя (26,4 м/сек., при норме не более 12,0 м/сек).

Показатели МПК (по Т-критерию) через 10 лет после операции соответствовали остеопорозу (в L_1-L_4 – 2,5 SD), в шейке бедра – остеопении (1,8 SD).

Данный клинический случай показывает у данной пациентки множественные проявления метаболического синдрома: абдоминальное ожирение III степени

(ИМТ >40 кг/см²), сахарный диабет 2 типа, артериальную гипертензию II стадии, 3 степени, очень высокого риска, дислипидемию. Данные инструментальных исследований выявили наличие выраженных атеросклеротических изменений сосудов и значительного снижения костной массы, соответствующего остеопорозу, с высоким риском переломов.

Таким образом, приведенные выше клинические примеры демонстрируют, что формирование заболеваний ССС у женщин во многом определяется эстрогендефицитом, особенно в результате тотальной овариэктомии в репродуктивном возрасте, с последующим развитием множества метаболических и неметаболических нарушений. Снижение уровня эстрогенов напрямую связано с потерей МПК, которое значительно замедляется при назначении ЗГТ. Анализ клинических примеров пациенток, сопоставимых по возрасту, объему и времени проведения операции, свидетельствует о положительном влиянии раннего назначения ЗГТ в отношении отдаленного прогноза по развитию ССЗ и сохранению костной массы. Данные примеры обосновывают необходимость наблюдения и ведения женщин с ХМ гинекологом-эндокринологом и терапевтом.

ЛИТЕРАТУРА

- Беневоленская Л.И. Остеопороз – актуальная проблема медицины. // Остеопороз и остеопатии, 1998; №1: 4-7.
- Вашук А.В. Хирургическое выключение функции яичников и риск развития ишемической болезни сердца. // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М.-2000: 1-22.
- Кулаков В.И. Хирургическая менопауза. // Пособие для врачей. Мин.здрав РФ, РАМН, НЦАГ и П РАМН, МГМСУ. Москва, 2003: 4-40.
- Рябцева И.Т., Шаповалова К.А. Заместительная гормональная терапия при синдроме постовариэктомии. // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. 2000. №2: 92-94.
- Сметник В.П., Кушлинский Н.Е. Эффективность заместительной гормонотерапии [ЗГТ] в лечении и профилактике постменопаузального остеопороза. // Остеопороз и остеопатии. – 1999. №2: 16-19.
- Ткачева О.Н., Прохорович Е.А., Майчук Е.Ю. Дислипидемия у женщин. // М. Медицинская книга. 2007: 3-131.
- Чазова И.Е., Сметник В.П., Балан В.Е. и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов. // Consilium medicum. 2008. Том 10. № 6: 4-19.
- Edmunds E., Lip G.Y. Cardiovascular risk in women: the cardiologist's perspective. QJM. 2000; 93[3]: 135-45.
- Fornoni A., Raji L. Metabolic syndrome and endothelial dysfunction. Current Hypertension Reports. 2005. Vol. 7. P. 88-95.
- Grodstein F., Manson J.E., Stampfer M.J. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. // Women's Health 2006; 15: 35-44.
- Mack W.J., Slater C.C., Xiang M. et al. Elevated subclinical atherosclerosis associated with oophorectomy is related to time since menopause rather than type of menopause. Fertil. Steril. 2004; 82: 391-397.
- Mercuro G., Zoncu S., Cherchi A., Rosano G.M. Can menopause be considered an independent risk factor for cardiovascular disease? Ital. Heart J. 2001; 2[10]: 719-727.
- Riggs B. The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption. // J. Clin. Invest. 2000; 106: 120-126.