

УДК 616.24

К ВОПРОСУ О КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОБЛЕМАХ У ЖЕНЩИН В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ

© 2010 г. А.В. Попкова¹, В.В. Фисенко²

¹Московский государственный
медико-стоматологический университет,
ул. Делегатная, 20/1, г. Москва, 127473,
msmsu@msmsu.ru

¹Moscow State Medical and Stomatologic University,
Delegatnaya St., 20/1, Moscow, 127473,
msmsu@msmsu.ru

²Центральная городская больница
Азовского района Ростовской области,
ул. Ленина, 266, г. Азов, 346780

²Central Regional Hospital by Azov Region,
Lenin St., 266, Azov, 345780

Заместительная гормональная терапия широко применяется с целью лечения климактерических расстройств. Ее применение улучшало микроциркуляцию и метаболизм миокарда в том случае, если нарушение функции миокарда обусловлено патологией эндокринной и центральной нервной систем.

Ключевые слова: заместительная гормональная терапия, нарушение сердечной деятельности, применение, патология.

Hormone replacement therapy has been widely used for relieving climacteric disorders. Application of hormone replacement therapy has enhanced microcirculation and myocardium metabolism if cardiac embarrassment had been induced by pathology in endocrine and central nervous system.

Keywords: hormone replacement therapy, cardiac embarrassment, application, pathology.

Выраженное снижение уровня половых гормонов приводит в ряде случаев к неблагоприятным изменениям в организме, в том числе к кардиальному синдрому (КС). Воздействие эстрогенов затрагивает практически все органы и системы и ограничивает адаптационные возможности, способствуя возникновению или ухудшению течения многих заболеваний [1–4]. С целью коррекции нарушений при КС широко используется заместительная гормональная терапия (ЗГТ), однако происходящие при этом изменения в миокарде недостаточно изучены [5–7]. Углублённое изучение механизмов воздействия эстрогенов на сердце и сосуды способствует пониманию патологических процессов и поиску новых средств профилактики этой патологии [8–10].

Целью данной работы явилось изучение состояния миокарда у больных с КС и оценка влияния ЗГТ на имеющиеся нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС).

Материалы и методы

Обследовано 24 женщины с КС, средний возраст которых $50,7 \pm 1,1$ год; все они находились в постменопаузе, длительность менопаузы $2,6 \pm 0,5$ года. Больные предъявляли жалобы на боли в области сердца (колющие, ноющие, сжимающие), не купирующиеся валидолом и нитроглицерином, перебои в работе сердца, ощущения нехватки воздуха.

В исследование были включены женщины без клинических признаков недостаточности кровообращения, при АД не выше 150/90 мм рт. ст. и ожирении не выше I степени.

Диагноз КС ставился на основании жалоб, анамнеза и клинического обследования, валифицирован сцинтиграфией миокарда, велоэргометрией, мониторингом ЭКГ по Холтеру.

Пациенты не принимали за 1 месяц до и во время ЗГТ другие лекарственные препараты.

Контрольную группу составили 20 женщин (средний возраст $50,4 \pm 1,2$ года), находящихся в постменопаузе. У пациентов отсутствовали жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы, АД не превышало 130/80 мм рт. ст.

Сцинтиграфию миокарда с ^{201}Tl выполняли на отечественной гамма-камере ГКС-I и «Gammaton-2» (CGR, Франция).

В ходе велоэргометрии при достижении пороговой нагрузки внутривенно вводили радионуклид в объеме 2 мл активностью 55–74 МБк, после чего пациент продолжал выполнять нагрузку еще в течение 1 мин. Сцинтиграфия осуществлялась через 5–7 мин (исходные сцинтиграммы – ИСЦГ) и через 4 ч после введения радиофармпрепарата (РФП). Исследования проводились в трех стандартных проекциях: передней, левой передней косой 45° и левой боковой 90°. Сцинтиграммы оценивались визуально и с помощью компьютерной обработки по программе «Radi».

Долю дефицита перфузии определяли как сумму долей резко сниженного (0–25 % от макс.) и сниженного (26–50 %) накопления ^{201}Tl (в норме дефицит перфузии составлял до 24 %).

Коэффициент дилатации (КД) рассчитывали как отношение площади зоны «чистого» миокарда к полной площади левого желудочка (в норме 25–26 %). Общий захват ^{201}Tl миокардом определяли в процентах от введенной дозы (в норме миокард экстрагирует около 3 % введенного индикатора).

Велоэргометрию (ВЭМ) проводили по стандартной методике с учетом рекомендаций экспертов ВОЗ и ВКНЦ АМН РФ на велоэргометре «Siemens-Elema» (Швеция), с непрерывным ступенчатым возрастанием каждые 3 мин мощности нагрузки на 25–50 Вт. При

проведении ВЭМ пороговой мощностью считали последнюю ступень нагрузки, выполненную в течение 3 мин.

Вычисляли также параметры: объем выполненной работы, число сердечных сокращений (ЧСС) и АД исходное и при нагрузке, индекс хронотропного резерва сердца (отношение ЧСС порогового к исходному), индекс инотропного резерва сердца (отношение систолического АД порогового к исходному), «двойное произведение» (произведение ЧСС на систолическое АД при пороговой нагрузке, уменьшенное в 100 раз), индекс энергетических затрат («двойное произведение», деленное на уменьшенный в 100 раз объем выполненной работы), энергетический коэффициент толерантности (процентное отношение выполненной пороговой нагрузки к ее должной субмаксимальной величине).

При мониторинговании по Холтеру запись ЭКГ производилась на магнитную ленту с помощью портативного аппарата Med Excel (США). Запись ЭКГ осуществлялась в 3 отведениях непрерывно в течение суток с последующим автоматическим ее анализом при помощи ЭВМ.

С целью ЗГТ использовали препарат Индивина (фирма Орион, Финляндия). Лечение проводилось в течение 6 мес.

Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики. Математические операции по статистической обработке полученных результатов проводились на компьютере типа IBM PC/XT с операционной системой MS-DOS.

Результаты и обсуждение

Применение суточного мониторингования по Холтеру у пациентов с КС показало, что в большинстве случаев ЭКГ-признаки ухудшения коронарного кровотока, обозначенные нами как эпизоды безболевой ишемии миокарда, возникали вне зависимости от кардиалгии, а применение коронаролитических средств оказалось малоэффективным.

У пациентов с КС нарушения ритма возникали в 7 раз чаще, чем у лиц контрольной группы, а количество желудочковых экстрасистол в 1,5 раза превышало количество предсердных. У отдельных пациентов регистрировались групповые и алгоритмические экстрасистолы, возникновение которых у пациентов с КС, по-видимому, вызвано повышенной нервной возбудимостью и неустойчивостью вегетативных реакций, в большей степени проявляющихся на фоне дисфункции эндокринной системы. Это подтверждается эффективностью специфической гормональной терапии. Спустя 6 мес. от начала ЗГТ значительно уменьшились ($p < 0,001$) количество эпизодов и продолжительность ЭКГ-признаков ишемии миокарда и в 3 раза снизилось количество предсердных и желудочковых экстрасистол.

При проведении пробы с дозированной физической нагрузкой у пациентов с КС наблюдалось снижение физической работоспособности, показатели которой как в абсолютных цифрах (М пор), так и в процентном отношении к должной величине пороговой нагрузки (ЭКТ) были ниже, чем у лиц контрольной группы.

Причинами отказа от работы на велоэргометре преждевременно (до достижения должной пороговой нагрузки) послужили в большинстве случаев жалобы на общую слабость, усталость, одышку, головокружение, усиленное сердцебиение, и лишь 20 % составили объективные критерии прекращения педалирования: достижение субмаксимального пульса (равного 75 % от максимальной возрастной ЧСС), снижение систолического артериального давления (САД) на 20 мм рт. ст. от исходного, появление экстрасистол и признаков нарушения внутрижелудочковой проводимости.

У больных исходно был учащен пульс, повышены САД и косвенный показатель потребления кислорода – ДП. Следовательно, нарушение метаболизма миокарда, вызванное дисфункцией эндокринной системы, требовало участия в энергетическом обмене большего, чем обычно, объема кислорода. Однако при нагрузке ДП пор не превышало обычных значений, что связано с ограниченными резервными возможностями сердца при КС.

На снижение хронотропного резерва сердца указывают значения ИХР, инотропного – ИИР. Причиной быстрого истощения резервов миокарда явилось снижение экономичности расходования их при функционировании систем кровообращения в покое, вследствие чего ИЭЗ – показатель энергетических затрат на достижение пороговой нагрузки – в 3 раза превышал значение здоровых людей.

В результате проведенной ЗГТ показатели физической работоспособности (М пор, ЭКТ) остались на прежнем уровне, однако пороговая нагрузка достигалась меньшими усилиями, на что указывает уменьшение в 1,5 раза ИЭЗ. Одной из причин более экономного расходования энергии стало возрастание хронотропного резерва сердца: ИХР, хотя и не достигал уровня здоровых людей, однако достоверно возрастал ($p < 0,05$) в процессе ЗГТ, что происходило пропорционально снижению ЧСС_{исх} и ДП_{исх} и указывало на устранение чрезмерной функциональной активности сердца в покое вследствие улучшения его нейрогуморальной регуляции.

Оценка миокардиального кровотока проводилась с помощью сцинтиграфии миокарда с ^{201}Tl у пациентов с КС представлена в таблице, данные которой свидетельствуют о неравномерном экстрагировании радиоизотопа отделами миокарда у пациентов с КС. При общем снижении показателя на ИСЦГ наиболее выраженная недостаточность поглощения калия наблюдалась во 2-й позиции сердца. Так как существует линейная зависимость между захватом индикатора миокардом и величиной миокардиального кровотока, можно заключить, что имеет место преимущественное нарушение перфузии в перегородке, задненижней и заднебоковой стенках левого желудочка, визуализировавшихся в проекции левой передней косой 45°.

В результате перераспределения ТЛ под влиянием физической нагрузки в 1 и 3 позициях сердца на ОСЦГ регистрировалось снижение экстракции РФП. Во 2-й позиции отмечалось повышение общего захвата индикатора, что объясняется увеличением миокардиального кровотока и свидетельствует о преимущественно метаболизм-зависимом нарушении перфузии в данной области.

**Изменения общего захвата ^{201}Tl
в 1–3 позициях сердца на ИСЦГ и ОСЦГ
у больных КС до и после применения ЗГТ, %**

Тип сцинтиграммы	Позиции сердца	Группа обследованных	
		До лечения (n = 18)	После лечения ЗГТ (n = 18)
ИСЦГ	1	2,13±0,23	2,42±0,17 p<0,05
	2	1,35±0,05	1,75±0,07 p<0,001
	3	2,62±0,12	2,84±0,11 p<0,05
ОСЦГ	1	1,71±0,15	2,13±0,12 p<0,05
	2	1,95±0,14	2,25±0,11 p<0,001
	3	1,48±0,07	2,64±0,08 p<0,001

Примечание. p – достоверность различных показателей.

Через 6 мес. применения ЗГТ у пациентов с КС общий захват ^{201}Tl увеличился во всех позициях на ИСЦГ, отражая улучшение перфузии сердечной мышцы. В результате ЗГТ увеличился этот показатель и на ОСЦГ, что характеризует возрастание ферментативной активности калиевой помпы и функциональной сохранности кардиомиоцитов.

Оценку состояния перфузии миокарда проводили с помощью измерения площади дефектов накопления ^{201}Tl путем подсчета ячеек со сниженной яркостью относительно сегмента с максимальным накоплением. Из 144 исследованных сегментов в 37,5±2,5 % случаев выявлялись дефекты накопления РФП. Учитывая, что накопление ^{201}Tl у здоровых лиц составляло от 76 до 100 %, состояние накопления на ИСЦГ у пациентов с КС можно характеризовать в целом как удовлетворительное. Большинство зон сниженного накопления РФП регистрировалось в области верхушки, перегородки, боковой стенки левого желудочка, что указывает на характерную для КС локализацию нарушений перфузии миокарда. Повышение КД до 29,1±0,9 %, при отсутствии стенозирующих изменений магистральных сосудов у пациентов с КС объясняется нарушением процессов дилатации на уровне микроциркуляции.

Сопоставление ИСЦГ и ОСЦГ позволяет судить о степени снижении перфузии миокарда, а также определить, являются нарушения кровообращения стабильными или преходящими. Учитывая, что в норме вымывание ^{201}Tl превышает 30 %, провели подсчет сегментов миокарда с дефектами перфузии в тех же проекциях сердца спустя 4 ч. На ОСЦГ площадь дефектов накопления РФП уменьшилась лишь на 19 %, что указывает на стабильность нарушений перфузии, характерную для метаболических расстройств.

Применение у пациентов с кардиальным синдромом ЗГТ привело к уменьшению накопления РФП на 19 % на ИСЦГ и на 50 % на ОСЦГ, что свидетельствовало об улучшении перфузионных процессов и нормализации метаболической активности кардиомиоцитов.

Проведенное исследование деятельности ССС выявило лежащие в основе клинической симптоматики функциональные нарушения работы сердца.

Характерно возникновение полиморфности жалоб больных со стороны ССС в связи со снижением функции яичников и развитием КС. После прекращения менструаций на первое место в общем состоянии женщин выступают симптомокомплексы нейро-вегетативных и психо-эмоциональных нарушений, а спустя 5–7 лет присоединяются обменно-трофические расстройства. Обследуемые нами пациенты имели смешанный характер изменений ССС. На первый план в их состоянии выступали многочисленные жалобы на деятельность сердца. Возникновению нарушений со стороны сердца и сосудов способствовали изменения нейрхимических процессов мозга. В этом случае в системный кровоток выделяются в избытке биологически активные амины и полипептиды, которые изменяют трофические процессы в сосудистой стенке и характер ее реакции на нейро-вегетативные воздействия [1, 8].

Изменения ЭКГ при суточном мониторинге свидетельствует о несовершенстве нейро-вегетативной регуляции ССС. Регистрируемые в большинстве случаев на ЭКГ такие признаки, как тахикардия, экстрасистолия, депрессия сегмента ST и изменения зубца T, проходящие после приема ЗГТ, являются следствием симпатикотонии и носят функциональный характер.

Гораздо реже (у 21% больных) отмечалось урежение числа сердечных сокращений, подъем сегмента ST, увеличение и уширение зубца T, замедление атриовентрикулярной проводимости, что свидетельствовало о преобладании холиноэргических (вагусных) влияний на миокард, т.е. изменения ЭКГ свидетельствуют о преимущественном воздействии симпатической нервной системы у больных КС.

При КС нарушается согласованная деятельность эрготропного и трофотропного отделов вегетативной нервной системы и, следовательно, меняется как реактивность организма, так и его гомеостатические возможности [5].

Возрастное снижение функции половых желез сопровождается патологическими изменениями в диэнцефальной части мозга, что приводит к повышению возбудимости гипоталамо-гипофизарной области. При активации АКГГ усиливается выработка надпочечниками катехоламинов (КА). Гиперреактивность ГГНС способствует дисфункции САС и увеличению содержания КА, токсически воздействующих на миокард.

В эксперименте на животных с введением токсических доз КА и раздражением ядер гипоталамуса наблюдали изменения дистрофического характера в миокарде: набухание и васкуляризацию мышечных волокон, потерю ими поперечной исчерченности, нарушение функциональной способности митохондрий. При этом дистрофические процессы в миокарде сопровождались характерными изменениями на ЭКГ: снижением амплитуды зубца P, депрессией сегмента ST и инверсией зубца T [2].

На фоне дефицита эстрогенов происходит уменьшение плотности калиевого тока или удлинение периода активности, входящего в клетки калий-натриево-

го тока, что в конечном счете приводит к нарушениям ЭКГ [9].

Во время проведения пробы с дозированной физической нагрузкой у 64 % пациентов с КС наблюдалось снижение, а у 15 % – подъем сегмента ST до 0,5–0,7 мм. Такая реакция ЭКГ на физическую нагрузку объясняется нарушением кислородтранспортной функцией крови с развитием гипоксии миокарда.

Типичным для данных пациентов во время физической нагрузки были переход зубца Т из исходного отрицательного в положительный и устранение экстрасистол. Механизм действия физической нагрузки в значительной мере реализуется через воздействие на ГГНС и симпато-адреналовую систему, регулирующих вегетативно-эндокринные функции организма, что приводит к улучшению нервногуморальной регуляции CCC.

Снижение показателей физической работоспособности при ВЭМ у пациентов с КС было предопределено изменениями CCC, выявленными уже в покое. Снижение толерантности к физической нагрузке тесно связано с уменьшением резервов миокарда. Ограничение хронотропного резерва вследствие нарушений нейрогуморальной регуляции сердца указывало на наличие скрытой сердечной недостаточности. Недостаточное нарастание систолического АД в процессе ВЭМ (признак инотропной некомпетентности) – свидетельство о нарушении контрактильной способности миокарда.

Применение сцинтиграфии миокарда с ^{201}Tl позволило выявить специфические признаки заболевания и контролировать его течение у пациентов с КС. Отсроченные сцинтиграммы у больных с КС достоверно отличались от исходных диффузным снижением ^{201}Tl в большинстве регионов миокарда. В норме таких отличий не наблюдалось.

Радиоизотоп вымывается из тех зон, в которых нет биохимических субстратов, способных его удерживать, т.е. там, где уменьшена площадь нормально функционирующих кардиомиоцитов. Процессы распределения и перераспределения РФП протекают одновременно, однако перфузия в большей степени отражалась на ИСЦГ, а метаболизм-зависимое распределение ^{201}Tl – на ОСЦГ. Проведенные нами исследования подтверждают гипотезу преимущественно метаболизм-зависимого перераспределения ^{201}Tl при КС.

Регионарный захват РФП миокардом первоначально пропорционален регионарной фракции минутного объема левого желудочка (ЛЖ), отражая перфузию сердечной мышцы.

Достоверное снижение захвата ^{201}Tl при КС, выявленное нами в 3-й стандартной позиции сердца, обусловлено метаболизм-зависимым распределением индикатора. Улучшение по сравнению с ИСЦГ экстракции РФП на ОСЦГ во 2-й позиции свидетельствует о преходящей ишемии миокарда. Следовательно, в формировании КС участвуют нарушения как метаболизма, так и микроциркуляции.

Полученные нами данные о влиянии ЗГТ на CCC у женщин с КС подтверждают и расширяют представления по этому вопросу. Ранее показано, что у данных

больных на фоне гормональной терапии происходит увеличение ударного и минутного объема сердца, улучшение сократительной способности миокарда [3, 10], отмечалась меньшая толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, большая величина фракции выброса и среднего ускорения систолического выброса [6, 7, 9]. Установлена определенная закономерность изменений показателей ВЭМ: более экономичное расходование резервов миокарда и повышение аэробной способности организма [4].

Результаты, полученные нами с применением сцинтиграфии миокарда до и после ЗГТ, указывают на то, что гормональная терапия снимает преходящую ишемию миокарда, обусловленную как нарушениями метаболизма, так и изменениями микроциркуляции.

Из вышеизложенного следует, что полученные данные о нарушениях со стороны CCC при КС, нормализация которых происходит в процессе применения ЗГТ, подтверждают, что эти изменения носят метаболический характер и обусловлены патологическими процессами в эндокринной и ЦНС, наблюдаемыми при данном заболевании.

Применение заместительной гормональной терапии улучшает микроциркуляцию и метаболизм миокарда, тем самым влияя на клинические проявления со стороны сердечно-сосудистой системы у женщин с климактерическим синдромом.

Литература

1. Гасников К.В. Влияние заместительной гормональной терапии на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у женщин в перименопаузе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ижевск, 2000. 21 с.
2. Попков С.А. Заместительная гормональная терапия в коррекции функциональных и метаболических нарушений у женщин с патологией сердца в климактерическом периоде : дис. ... д-ра мед. наук. М., 1997. 247 с.
3. Ettinger B. Hormone replacement therapy and coronary heart disease // Obstet. Gynecol. Clin. North Amer. 1990. Vol. 17. P. 741–757.
4. Meade T.W., Vickers M.R. HRT and cardiovascular disease (review) // J. Epidemiol. Biostat. 1999. Vol. 4, № 3. P. 165–190.
5. Сметник В.П. Клинические аспекты климактерических расстройств // Гормональная терапия климактерических расстройств: материалы конф. М., 1994. С. 4–8.
6. Vascular non-genomic effects of estrogen / M. Farhat [et al.] // Sex steroids and the cardiovascular system / Ed. by P. Ramwell, G. Rubanyi, E. Schillinger. Tuebingen, 1992. P. 14–20.
7. Foegh M.L. Estradiol and myocardial proliferation // Sex steroids and the cardiovascular system. Tuebingen, 1992. P. 129–137.
8. Кириченко А.А., Флегентова О.Н. Гипертензия и кардиалгия в климактерии // Лечащий врач. 2006. № 6. С. 92–94.
9. Bush T.L. The epidemiology of cardiovascular disease in postmenopausal women // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2004. Vol. 592. P. 263–271.
10. Estradiol improves vascular control in postmenopausal women: preliminary study / E. Cicinelli [et al.] // 15-th World Congress on Fertility and Sterility – Montpellier. 1995. Vol. 23. P. 37.

