

ПРОГЕСТЕРОН И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ ЖЕНЩИНЫ В ПЕРИОДЕ РАННЕЙ ПОСТМЕНОПАУЗЫ

А. С. ИСАЕВА

ГУ «Институт терапии им. Л. Т. Малой НАМН Украины», Харьков

Изучена связь между уровнем прогестерона и характеристиками состояния сердечно-сосудистой системы: уровнем систолического и диастолического артериального давления, фракцией выброса, электрокардиографическим индексом миокардиального повреждения. Показано отсутствие достоверной связи между изучаемыми показателями и уровнем прогестерона у женщин в постменопаузе. Выявлено, что холестерин ЛПВП, возраст и индекс массы тела имели определяющее влияние на фракцию выброса у здоровых пациенток в ранней физиологической постменопаузе. Индекс миокардиального повреждения был связан с уровнем холестерина ЛПВП, фолликулостимулирующим гормоном, частотой сердечных сокращений, уровнем АпоВ и тяжестью симптомов менопаузы.

Ключевые слова: климактерический период, менопауза, прогестерон, сердечно-сосудистая система.

Изучение кардиоваскулярных эффектов половых стероидов имеет большое значение для понимания всего комплекса изменений, происходящих в организме женщины в пери- и постменопаузе. В литературе хорошо описаны кардиопротекторные свойства эстрогенов. Известно, что эстрадиол вызывает релаксацию сосудистой стенки как благодаря прямому эффекту, так и путем увеличения синтеза оксида азота. Доказаны его противовоспалительные эффекты. Показаны позитивное влияние эстрадиола на обмен холестерина и глюкозы, способность эстрогенов замедлять апоптоз кардиомиоцитов и ремоделирование миокарда.

Значительно меньше работ посвящено влиянию прогестерона на сердечно-сосудистую систему. В частности, было показано, что прогестерон может изменять процессы реполяризации в миокарде путем модуляции синтеза оксида азота [1]. Предполагают, что часть эффектов этого гормона реализуется через его взаимодействие с ренин-ангиотензиновой системой, что, в первую очередь, обусловлено антиминералкортикоидной активностью прогестерона. Следует отметить, что минералкортикоидные рецепторы связываются с кортизолом, альдостероном и прогестероном с равнозначной степенью аффинности [2]. В экспериментах на животных неоднократно была показана антиминералкортикоидная активность естественного прогестерона, тогда как его синтетические аналоги, за исключением дросперина, не обладают подобными свойствами [3]. Антиминералкортикоидной активностью прогестерона объясняют отсутствие задержки жидкости у женщин с нормальным уровнем этого гормона в репродуктивном периоде. Вместе с тем снижение прогестерона в перименопаузе может приводить к появлению отечного синдрома и частично увеличению массы тела [4]. Кардиоваскулярные

эффекты, связанные с этими изменениями, описаны в литературе недостаточно.

Целью настоящей работы было изучить влияние прогестерона на показатели артериального давления (АД), фракцию выброса (ФВ), электрокардиографический индекс миокардиального повреждения (ИМП) и тяжесть симптомов климакса у женщин в ранней постменопаузе.

Была обследована 91 пациентка. Все включенные в обследование женщины обратились за консультативной помощью в ГУ «Институт терапии им. Л. Т. Малой НАМН Украины» перед назначением гормональной заместительной терапии. У них отмечалось либо отсутствие менструальных циклов, либо изменение их продолжительности. Все женщины были осмотрены гинекологом для исключения заболеваний половой сферы и подтверждения диагноза естественной менопаузы.

В исследование не включались пациентки с доказанной ишемической болезнью сердца (ИБС), острым коронарным синдромом, сердечной недостаточностью III–IV функциональных классов, тяжелой артериальной гипертензией (АД — 180/110 мм рт. ст.), сахарным диабетом, нарушениями гормонпродуцирующей функции щитовидной железы, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, заболеваниями, ограничивающими продолжительность жизни до 1 года, длительностью менопаузы более 5 лет, хирургической менопаузой.

Стандартное обследование включало: общее клиническое исследование крови и мочи, биохимическое исследование крови (липидный спектр, сахар крови, креатинин), ультразвуковое исследование сердца, электрокардиографию (ЭКГ).

Для постановки диагноза менопаузы определяли содержание фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в сыворотке крови иммуноферментным

методом с использованием набора реактивов «Гонадотропин ИФА-ФСГ» производства ООО «Компания Алкор Био» (Российская Федерация). Диагностике менопаузы отвечал уровень ФСГ, превышающий 32 МЕ/л. Уровень ингибина В устанавливали с помощью иммуноферментного метода с использованием набора реактивов «DSL-10-84100 ACTIVE Inhibin B Enzyme-Linked Immunosorbent» (ELISA) производства «Diagnostic System Laboratories» (США). Калибровочный график в диапазоне концентраций — от 9,0 до 1069,0 пг/мл. Измерение оптической плотности проведено с применением фотометра-анализатора иммуноферментного «Humareader» (Германия).

Для оценки состояния миокарда использовали электрокардиографический ИМП. Расчет проводили по стандартной ЭКГ, снятой в 12 отведениях после 15 мин отдыха. После измерения длины и высоты показателей QRS-комплекса рассчитывалась общая сумма баллов [5].

Тяжесть симптомов климакса оценивали с помощью менопаузального индекса, предложенного Н. Куррегман et al. и известного в нашей стране в модификации Е. В. Уваровой [6]. Оценка данного показателя проводилась совместно врачом и пациенткой.

Все обследования, включая анализ гормонального статуса, предваряли какую-либо терапию. В дальнейшем пациенткам давались стандартные рекомендации по модификации образа жизни. В случае необходимости проводилась коррекция АД и дислипидемии.

Полученные результаты обрабатывали методами вариационной и параметрической статистики медико-биологического профиля с помощью пакета статистических программ Exel for Windows и STATISTICA. Достоверность различий оценивали с помощью критерия Стьюдента (t) для 95%-ного доверительного интервала.

Клиническая характеристика обследованной популяции пациенток. Средний возраст в группе обследованных женщин составлял $53,8 \pm 2,8$ года, гипертоническая болезнь была выявлена у 56 (78,8%), курили 4 (5,6%), показатель общего холестерина (ОХС) — $5,2 \pm 1,1$ ммоль/л, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) — $2,7 \pm 0,9$ ммоль/л, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) — $0,9 \pm 1,1$ ммоль/л, уровень триглицеридов (ТГ) — $1,4 \pm 0,6$ ммоль/л, индекс массы тела (ИМТ) — $29,1 \pm 3,1$ кг/м². Средняя продолжительность постменопаузы составила $2,9 \pm 1,1$ года. Значения прогестерона в обследованной группе женщин широко варьировали: минимальное — 1,9 нг/мл, максимальное — 98,0 нг/мл. Следует отметить, что у всех пациенток ($n = 21$) с уровнем прогестерона более 5,0 нг/мл уровень ФСГ был менее 32 мМЕ/мл; учитывая то что эти женщины находились в пременопаузе, их исключили из дальнейшего наблюдения.

Характеристика пациенток в зависимости от уровня прогестерона. После исключения женщин

с уровнем прогестерона более 5,0 нг/мл пациентки были разделены на две группы. В 1-ю группу ($n = 59$) вошли больные с уровнем прогестерона менее 2,3 нг/мл, во 2-ю группу ($n = 11$) — с 2,3–5,0 нг/мл.

Группы достоверно не отличались по уровню ФСГ. Так, данный показатель в 1-й и 2-й группах был $33,8 \pm 1,2$ и $38,3 \pm 4,7$ мМЕ/л соответственно, ($p_{1-2} = 0,69$), т. е. все обследованные пациентки перенесли менопаузу, и эстрогенпродуцирующая функция яичников у них отсутствовала.

Несмотря на то что все женщины находились в одном периоде репродуктивного старения — постменопаузе, возраст пациенток в 1-й и 2-й группах достоверно отличался (табл. 1). Больные 2-й группы (прогестерон более 2,3 нг/мл) были моложе пациенток 1-й группы (прогестерон менее 2,3 нг/мл) ($p = 0,01$).

Проведено сравнение ФВ, систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и электрокардиографического ИМП, а также тяжести симптомов менопаузы (менопаузальный индекс (МИ)) в зависимости от уровня прогестерона. Данные показатели в 1-й и 2-й группах достоверно не отличались.

Выявлено, что у пациенток с более высокими значениями прогестерона ИМП был выше ($p = 0,012$). При этом, хотя и не установлено достоверных различий между значениями ФВ в группах, пациентки с более высоким уровнем прогестерона имели большую ФВ ($p = 0,22$). Нами проведен регрессионный анализ для установления тех факторов, которые влияют на ФВ у обследованных женщин. Так, ХС ЛПВП, ИМТ, возраст и ИМП имели достоверное влияние на ФВ, тогда как уровень аполипопротеина В (АпоВ) — не имел (табл. 2).

Результаты пошагового регрессионного анализа продемонстрировали, что на ИМП в обследованной популяции влияли ХС ЛПВП, ФСГ, ЧСС, АпоВ и МИ достоверно (табл. 3).

Прямое влияние на миокард естественного прогестерона значительно менее изучено, чем эстрадиола или других эстрогенов. Показана его способность замедлять апоптоз кардиомиоцитов путем индуцирования гена Bcl-xL [6]. Установлено, что прогестерон может регулировать калиевые и кальциевые каналы в миокарде, при этом данный эффект не связан с воздействием на ген и опосредуется через оксид азота [7, 8]. Показана корреляция между уровнем прогестерона и активностью ренина плазмы у женщин с синдромом поликистоза яичников [9].

Ряд авторов уделяет особое значение антиминералкортикоидной активности прогестерона. Так, у женщин в репродуктивном периоде эстрадиол стимулирует синтез ангиотензиногена, что ведет к повышению продукции альдостерона и как следствие — задержке натрия и воды. Полагают, что при нормальном менструальном цикле неблаго-

Таблица 1

Фракция выброса, электрокардиографический индекс миокардиального повреждения, менопаузальный индекс в зависимости от уровня прогестерона у пациенток в постменопаузе

Показатель	Статистические параметры	Группы	
		1-я, n = 59	2-я, n = 11
Возраст, годы	M±m	57,28±2,6	52,0±0,74*
	Max	65	64
	Min	30	39
	Стат. откл.	12,2	6,3
САД, мм рт. ст.	M±m	131,2±1,7	139,3±2,3
	Max	151	149
	Min	100	95
	Стат. откл.	3,4	4,1
ДАД, мм рт. ст.	M±m	85,7±2,7	89,3±4,5
	Max	100	110
	Min	60	71
	Стат. откл.	5,6	6,8
ЧСС, уд./мин	M±m	70,1±2,1	72,1
	Max	92	90
	Min	55	59
	Стат. откл.	11,9	15,7
ФВ, %	M±m	54,2±2,9	59,8±0,75
	Max	47	59
	Min	65	44
	Стат. откл.	9,69	5,28
ИМП, баллы	M±m	8,5±2,7	14,3±1,6*
	Max	30	37
	Min	5	7
	Стат. откл.	8,7	7,9
МИ, баллы	M±m	34,8±2,7	38,0±1,7
	Max	42	69
	Min	25	39
	Стат. откл.	7,2	12,7

Примечание. M±m — среднее значение ± стандартная ошибка среднего значения; Max — максимальное значение; Min — минимальное значение; стат. откл. — стандартное отклонение; * $p < 0,05$.

приятные эффекты альдостерона предотвращает прогестерон, который конкурентно связывается с минералокортикоидными рецепторами в почках [10]. Так, естественный прогестерон способен предотвращать задержку натрия/воды и развитие отеочного синдрома [11, 12]. Учитывая то что альдостерон также способствует развитию фиброза в миокарде и сосудах, вызывает нарушение эндотелиальной функции, можно предположить,

Таблица 2

Показатели, оказывающие влияние на фракцию выброса у пациенток в постменопаузе (результаты пошагового регрессионного анализа)

Показатель	$\beta \pm \delta$	$B \pm \delta$	t	p
ХС ЛПВП	0,25±0,1	5,1±2,31	2,2	0,029
ИМТ	-0,24±0,1	-0,32±0,1	-2,2	0,027
Возраст	-0,25±0,1	-0,26±0,1	-2,3	0,024
ИМП	-0,22±0,1	-0,17±0,08	-1,9	0,051
АпоВ	-0,14±0,10	8,9±6,5	1,36	0,17

Примечание. β — стандартизованный коэффициент регрессии; B — нестандартизованный регрессионный коэффициент, δ — стандартная ошибка, p — уровень достоверности, t — критерий Стьюдента. То же в табл. 3.

Таблица 3

Показатели, оказывающие влияние на индекс миокардиального повреждения у пациенток в постменопаузе (результаты пошагового регрессионного анализа)

Показатели	β	$B \pm \delta$	t	p
ХС ЛПВП	-0,55±0,19	-14,4±5,03	2,8	0,005
ФСГ	0,33±0,11	0,08±0,02	2,2	0,005
ФВ	-0,1±0,12	-0,13±0,06	2,1	0,03
Прогестерон	0,16±0,11	1,7±1,16	1,4	0,14
АпоВ	-0,2±0,11	-16,8±9,3	-1,8	0,05
МИ	-0,21±0,11	-0,12±0,06	-1,8	0,04
ХС ЛПНП	-0,5±0,3	-4,2±2,5	-1,6	0,1
Возраст	0,19±0,12	0,2±0,1	1,4	0,14
ОХС	0,48±0,3	3,3±2,6	1,2	0,2

что прогестерон способен предотвращать и эти эффекты альдостерона [13].

Тем не менее, несмотря на описанные физиологические эффекты прогестерона, мы не выявили достоверной связи между САД, ДАД, ФВ, электрокардиографическим ИМП и уровнем прогестерона у женщин в постменопаузе. На ФВ достоверно оказывали влияние возраст, уровни ХС ЛПВП и ФСГ. В литературе представлены единичные работы, демонстрирующие на различных моделях эффекты прогестерона in vitro. Нам не удалось найти крупных клинических исследований, где бы изучалось влияние прогестерона на систолическую функцию или различные маркеры состояния миокарда у людей. Хотя, учитывая все физиологические эффекты этого гормона, он должен обладать рядом кардиоваскулярных эффектов, влияя на сердечно-сосудистый риск.

Так, в невеликому дослідженні, представленому польськими авторами, не було виявлено различий в рівнях полових стероїдів в лютеальну фазу циклу, в том числі і прогестерону, у здорових молодих жінок і пацієнок, перенеслих інфаркт міокарда [13]. Но автори роботи знайшли взаємозв'язок між рівнем прогестерону, низької фізичної активністю і ожирінням у цих жінок. Також, U. Ablewska et al. припускають, що дефіцит прогестерону у жінок з доведеною ІБС міг сприяти посиленню проатерогенної активності альдостерона.

Дослідження біологічної ролі прогестерону і його впливу на серцево-судинну систему жінки є дуже важливим для розуміння процесів, що відбуваються в організмі жінки в період перименопаузи і постменопаузи. Ця стаття має ряд обмежень, зокрема, невелика кількість досліджуваних пацієнок. Достатньо велика група жінок не була включена в дослідження в зв'язку з широкими фізіологічними коливаннями рівня

прогестерону, що призводить до гетерогенності обстежуваної групи за основними показателями. Крім того, важко оцінити вплив прогестерону на рівень АД, для цього необхідно виключити вплив інших факторів, зокрема, вік. Цей підхід методично складний і потребує тривалого проспективного спостереження за визначеною групою жінок.

В результаті проведеного дослідження можна зробити наступні висновки:

у здорових жінок в період ранньої фізіологічної постменопаузи прогестерон не має прямого впливу на електрокардіографічний індекс пошкодження міокарда і фракцію викиду; холестерин ЛПВП, вік, індекс маси тіла мають вплив на фракцію викиду у здорових жінок в період ранньої фізіологічної постменопаузи;

індекс міокардіального пошкодження пов'язаний з рівнем холестерину ЛПВП, фолікулостимулюючого гормону, частотою серцевих скорочень, рівнем АпоВ і тяжкістю симптомів менопаузи.

Список літератури

1. Losert W. Progestogens with antimineralocorticoid activity / W. Losert, J. Casals-Stenzel, M. Buse // *Arzneimittelforschung*.— 1985.— Vol. 35(2).— P. 459–471.
2. Archer D. F. Drospirenon and estradiol: a new option for the postmenopausal women / D. F. Archer // *Climacteric*.— 2007.— Vol. 10, Suppl. 1.— P. 3–10.
3. Progesterone regulates cardiac repolarization through a nongenomic pathway: an in vitro patch-clamp and computational modeling study / H. Nakamura, J. Kurokawa, C. X. Bai [et al.] // *Circulation*.— 2007.— № 116 (25).— P. 2913–2922.
4. Inhibition of apoptosis by progesterone in cardiomyocytes / S. Morrissy, B. Xu, D. Aguilar et al. // *Aging Cell*.— 2010.— № 9 (5).— P. 799–809.
5. Furukawa T. Non-genomic regulation of cardiac ion channels by sex hormones / T. Furukawa, J. Kurokawa // *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets*.— 2008.— № 8 (4).— P. 245–251.
6. Сметник В. П. Медицина климактерія / В. П. Сметник.— М.: Медпресс, 2006.— 847 с.
7. Funder J. W. Why are mineralocorticoid receptors so nonselective? // *Curr. Hypertens. Rep.*— 2007.— № 9 (2).— P. 112–216.
8. Polycystic ovary syndrome: Implications of measurement of plasma aldosterone, renin activity and progesterone / D. Armanini, L. Bordin, G. Donà [et al.] // *Steroids*.— 2012.— № 77 (6).— P. 655–658.
9. Oelkers W. Drospirenone — a new progestogen with antimineralocorticoid activity, resembling natural progesterone // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*.— 2000.— Vol. 5, Suppl. 3.— P. 17–24.
10. Wenner M. M. Blood pressure and water regulation: understanding sex hormone effects within and between men and women / M. M. Wenner, N. S. Stachenfeld // *J. Physiol.*— 2012.— Vol. 1, Suppl. 590 (Pt 23).— P. 5949–5961.
11. Genazzani A. R. Drospirenon and its antialdosterone properties / A. R. Genazzani, P. Mannella, T. Simoncini // *Climacteric*.— 2007.— № 10, Suppl 1.— P. 11–18.
12. Boschitsch E. Hypertension in women: the role of progesterone and aldosterone / E. Boschitsch, S. Mayerhofer, D. Magometchnigg // *Climacteric*.— 2010.— № 13 (4).— P. 307–313.
13. Levels of endogenous gonadal hormones and their relationship with selected coronary artery disease risk factors among young women post myocardial infarction / U. Ablewska, K. Jankowski, E. Rzewuska [et al.] // *Acta Biochim. Pol.*— 2011.— № 58 (3).— P. 385–389.

ПРОГЕСТЕРОН І ЙОГО ВПЛИВ НА СЕРЦЕВО-СУДИННУ СИСТЕМУ ЖІНКИ В ПЕРІОД РАННЬОЇ ПОСТМЕНОПАУЗИ

А. С. ІСАЄВА

Вивчено зв'язок між рівнем прогестерону і характеристиками стану серцево-судинної системи: рівнем систолічного й діастолічного артеріального тиску, фракцією викиду, електрокардіографічним індексом міокардіального пошкодження. Показано відсутність достовірного зв'язку між досліджуваними показниками та рівнем прогестерону в жінок у постменопаузі. Виявлено, що холестерин ЛПВП, вік, індекс маси тіла мали визначальний вплив на фракцію викиду

в здорових пацієнток у ранній фізіологічній постменопаузі. Індекс міокардіального пошкодження був пов'язаний з рівнем холестерину ЛПВЩ, фолікулостимулюючим гормоном, частотою серцевих скорочень, рівнем АпоВ і тяжкістю симптомів менопаузи.

Ключові слова: клімактеричний період, менопауза, прогестерон, серцево-судинна система.

PROGESTERONE AND ITS INFLUENCE ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN WOMEN IN EARLY POSTMENOPAUSAL PERIOD

A. S. ISAYEVA

The relationship between progesterone levels and the characteristics of the cardiovascular system (the level of systolic and diastolic blood pressure, ejection fraction, electrocardiographic index of myocardial damage) was investigated. Absence of significant association between the investigated parameters and the level of progesterone in postmenopausal women was shown. It was found out that HDL cholesterol, age and body mass index had a decisive influence on the ejection fraction in healthy patients in early physiological menopause. The index of myocardial damage was associated with the level of HDL cholesterol, follicle stimulating hormone, heart rate, ApoB level and severity of menopausal symptoms and signs.

Key words: climax, menopause, progesterone, cardiovascular system.

Поступила 20.02.2013