



УДК 616-00
DOI: 10.35693/2500-1388-2023-8-4-259-265



Ремоделирование левого желудочка у женщин перименопаузального возраста

© Л.Р. Зеленцова, Г.Э. Кузнецов, Л.Р. Тенчурина, И.С. Митрофанова, И.А. Кривотулова
ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет»
Минздрава России (Оренбург, Россия)

Аннотация

Цель – выявить особенности структурно-функционального состояния левого желудочка и ряда показателей провоспалительного статуса у женщин перименопаузального возраста.

Материал и методы. В одномоментное поперечное исследование были включены 80 женщин в возрасте от 45 до 55 лет, разделенные в 2 группы: группу менопаузального перехода и группу ранней постменопаузы по классификации STRAW+10. Были проведены антропометрические измерения; анализы крови на гомоцистеин С, интерлейкин-6 (ИЛ6), С-реактивный белок (СРБ); эхокардиография по стандартной методике.

Результаты. В ходе исследования было установлено следующее.
1. У женщин в ранней постменопаузе выше уровень СРБ по сравнению с женщинами в менопаузальном переходе, 4,5 (1,5; 8,0) мг/л против 2,5 (0,6; 7,4) мг/л. У женщин с ожирением уровень ИЛ6 выше, чем у женщин без него вне зависимости от менопаузального статуса, 1,8 (0,6; 2,8) пг/мл против 0,6 (0,2; 1,3) пг/мл.

2. Распределение участниц по типу ремоделирования миокарда не отличалось в группах сравнения.

3. Наличие артериальной гипертензии и менопаузы имело связь с гипертрофией миокарда.

4. Выявлены значимые различия в распределении по геометрии миокарда у женщин с ожирением и избыточной массой тела по сравнению с женщинами с нормальным индексом массы тела (ИМТ) вне зависимости от менопаузального статуса.

5. Выявлена значимая прямая корреляционная взаимосвязь между структурными и объемными показателями левого желудочка (ЛЖ) и возрастом, артериальным давлением, ИМТ, отношением окружности талии к окружности бедер. Положительная корреляционная взаимосвязь выявлена между уровнем провоспалительных маркеров и структурными параметрами ЛЖ.

Заключение. У женщин перименопаузального возраста выявлено ремоделирование миокарда, не объяснимое традиционными факторами риска. Активация системного воспалительного ответа при менопаузе и ожирении сопровождается патологическим ремоделированием и гипертрофией миокарда.

Ключевые слова: перименопаузальный возраст, ремоделирование миокарда, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, провоспалительные цитокины.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Зеленцова Л.Р., Кузнецов Г.Э., Тенчурина Л.Р., Митрофанова И.С., Кривотулова И.А. Ремоделирование левого желудочка у женщин перименопаузального возраста. *Наука и инновации в медицине.* 2023;8(4):259-265.
doi: 10.35693/2500-1388-2023-8-4-259-265

Сведения об авторах

Зеленцова Л.Р. – ассистент кафедры внутренних болезней; врач-эндокринолог. ORCID: 0000-0002-1854-7819 E-mail: Lili2410@yandex.ru

Кузнецов Г.Э. – д-р мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней, врач-кардиолог. ORCID: 0000-0001-6773-6184 E-mail: girshkuz@mail.ru

Тенчурина Л.Р. – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней, врач-кардиолог, врач ультразвуковой диагностики. ORCID: 0000-0002-5237-1044 E-mail: l.r.tenchurina@orgma.ru

Митрофанова И.С. – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней, врач-кардиолог. ORCID: 0009-0004-0962-7923 E-mail: ogma.mitrofanova@gmail.com

Кривотулова И.А. – канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры внутренних болезней, врач-ревматолог, врач ультразвуковой диагностики. ORCID: 0000-0002-1530-4205 E-mail: irinka-1992@mail.ru

Автор для переписки

Зеленцова Лилия Раильевна

Адрес: Оренбургский государственный медицинский университет, ул. Советская, 6, г. Оренбург, Россия, 460000.

E-mail: Lili2410@yandex.ru

Ограничения исследования. При оценке параметров использованы не все существующие факторы риска ССЗ, в частности, уровень мочевой кислоты, частота сердечных сокращений не изучались. При оценке провоспалительного статуса изучались только 3 биомаркера. В исследуемых группах пациентки принимали только ингибиторы АПФ при АГ, данных на фоне приема иных лекарственных средств получено не было. Не оценивалось влияние приема ингибиторов АПФ на исследуемые лабораторно-инструментальные параметры.

АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; АПФ – ангиотензин-превращающий фермент; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИЛ – интерлейкин; ИММ – индекс массы миокарда левого желудочка; ИМТ – индекс массы тела; ИОТС – индекс относительной толщины стенки левого желудочка; КДО – конечный диастолический объем; КДР – конечный диастолический размер; КСО – конечный систолический объем; КСР – конечный систолический размер; ЛЖ – левый желудочек; МС – систолический миокардиальный стресс; ОБ – окружность бедер; ОТ – окружность талии; ОТС – относительная толщина стенки левого желудочка; СРБ – С-реактивный белок; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ТЗСПЛЖд – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу; ТЗСПЛЖс – толщина задней стенки левого желудочка в систолу; ТМЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; ТМЖПс – толщина межжелудочковой перегородки в систолу; ФВ – фракция выброса; ФНОα – фактор некроза опухоли α; ЭхоКГ – эхокардиография.

Рукопись получена: 14.05.2023

Рецензия получена: 22.06.2023

Решение о публикации принято: 17.07.2023

Left ventricular remodeling in perimenopausal women

© Liliya R. Zelentsova, Grigoriy E. Kuznetsov, Lerida R. Tenchurina,
Irina S. Mitrofanova, Irina A. Krivotulova
Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)

Abstract

Aim – to reveal specific features of the left ventricle (LV) structural and functional state and the pro-inflammatory status indicators in women of perimenopausal age.

Material and methods. The cross-sectional study included 80 women (age 45 to 55 years) who were divided into 2 groups: a menopausal transition group and an early postmenopausal group according to the STRAW +

10 classification. Anthropometric measurements were taken; blood tests for homocysteine C, interleukin-6 (IL6), C-reactive protein (CRP), and echocardiography were performed according to the standard technique.

Results. The study findings were as follows: 1. women in early postmenopause had higher levels of CRP when compared with women in the menopausal transition (4.5 (1.5; 8.0) mg/l versus 2.5 (0.6; 7.4) mg/l), in obese women, the level of IL6 was higher than in normal-weight women

regardless of menopausal status (1.8 (0.6; 2.8) pg/ml versus 0.6 (0.2; 1.3) pg/ml); 2. the distribution of participants according to the type of myocardial remodeling did not differ in the comparison groups; 3. the presence of arterial hypertension and menopause was associated with myocardial hypertrophy; 4. significant differences were found in the distribution of myocardial geometry in women with obesity and overweight when compared to women with a normal body mass index (BMI) regardless of menopausal status; 5. significant direct correlation was registered between the structural and volume parameters of the LV and age, blood pressure, BMI, waist to hips circumference ratio. A positive correlation was found between the level of pro-inflammatory biomarkers and structural parameters of LV.

Conclusion. In women of perimenopausal age, a myocardial remodeling was revealed that could not be explained by traditional risk factors. The activation of the systemic inflammatory response in menopause and obesity was accompanied by the pathological LV remodeling and myocardial hypertrophy.

Keywords: perimenopausal age, myocardial remodeling, risk factors for cardiovascular disease, pro-inflammatory cytokines.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Zelentsova LR, Kuznetsov GE, Tenchurina LR, Mitrofanova IS, Krivotulova IA. **Left ventricular remodeling in perimenopausal women.** *Science and Innovations in Medicine.* 2023;8(4):259-265. doi: 10.35693/2500-1388-2023-8-4-259-265

Study Limitations. When evaluating the parameters, not all existing CVD risk factors were used, in particular, uric acid levels and heart rate were not studied. Only 3 biomarkers were used for the pro-inflammatory status assessment. In the study groups, patients took only ACE inhibitors for hypertension, no data were obtained for other medications. The effect of ACE inhibitors on the studied laboratory and instrumental parameters was not evaluated.

Information about authors

Liliya R. Zelentsova – assistant of the Department of Internal Medicine, endocrinologist. ORCID: 0000-0002-1854-7819. E-mail: Lili2410@yandex.ru
Grigoriy E. Kuznetsov – PhD, Professor, Department of Internal Medicine, cardiologist. ORCID: 0000-0001-6773-6184 E-mail: girshkuz@mail.ru

Lerida R. Tenchurina – PhD, Associate professor, Department of Internal Medicine, cardiologist, ultrasound diagnostics doctor. ORCID: 0000-0002-5237-1044 E-mail: l.r.tenchurina@orgma.ru

Irina S. Mitrofanova – PhD, Associate professor of the Department of Internal Medicine, cardiologist. ORCID: 0009-0004-0962-7923 E-mail: ogma.mitrofanova@gmail.com

Irina A. Krivotulova – PhD, senior lecturer of the Department of Internal Medicine, rheumatologist, ultrasound diagnostics doctor. ORCID: 0000-0002-1530-4205 E-mail: irinka-1992@mail.ru

Corresponding Author

Liliya R. Zelentsova
Address: Orenburg State Medical University,
6 Sovetskaya st., Orenburg, Russia, 460000.
E-mail: Lili2410@yandex.ru

Received: 14.05.2023

Revision Received: 22.06.2023

Accepted: 17.07.2023

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются главной причиной инвалидизации и смертности как среди мужчин, так и среди женщин в развитых странах мира [1]. Известно, что риск развития ССЗ увеличивается с возрастом и с наступлением менопаузы у женщин [2].

Ремоделирование миокарда сопровождает многие ССЗ, а в некоторых случаях и предшествует их клинической манифестации. По современным данным, ремоделирование миокарда представляет собой каскад изменений на молекулярном и клеточном уровнях, приводящих к прогрессирующим структурно-анатомическим преобразованиям. Этиология данных процессов многофакторна, а вклад каждого отдельного фактора изучен недостаточно в связи со сложностью выделения изолированных фенотипов среди пациентов. Установлена связь между ремоделированием миокарда левого желудочка и наличием артериальной гипертензии (АГ), ожирения, неалкогольной жировой болезни печени, нарушения ритма сердца, ишемической болезни сердца. При этом у женщин можно выделить ряд отдельных факторов, связанных с ремоделированием миокарда [3].

Существенный вклад вносит гипоестрогемия и относительная гиперандрогения у женщин в менопаузе. Исследования на животных с искусственной гипоестрогемией показали более быстрое развитие гипертрофии миокарда, а введение эстрогенов замедляло данный процесс [4]. Однако не все подобные исследования приходят к такому выводу [5]. Хотя исследования на животных открывают потенциальные механизмы ремоделирования сердечно-сосудистой системы, опосредованные половыми гормонами, эти модели часто используют изолированное изменение одного полового гормона и, следовательно, не являются оптимальным отражением сложных гормональных изменений у женщин в перименопаузе и постменопаузе. Поэтому к экстраполяции на состояние человека следует подходить с осторожностью.

По данным исследования З.М. Пустотиной и соавт. (2013), у женщин в состоянии хирургической менопаузы

нарушение архитектуры миокарда (преимущественно концентрическая гипертрофия и концентрическое ремоделирование левого желудочка) выявлялось чаще, чем у женщин сопоставимого возраста, принимавших заместительную гормональную терапию, и у женщин контрольной группы без гормональных нарушений. Также авторы отмечают, что ремоделирование миокарда наблюдалось как у пациенток с АГ, так и без нее, и зависело от наличия микроциркуляторных расстройств [6]. В то же время исследования эффектов заместительной гормональной терапии на ремоделирование миокарда дают неоднозначные результаты [7, 8]. Является ли ассоциация между гипоестрогемией и ремоделированием миокарда независимой от иных факторов риска ССЗ, остается неясным.

Одним из патологических механизмов, ведущих к прогрессированию ССЗ в данный период у женщин, является активация провоспалительных цитокинов [9]. По данным разных авторов, уровни интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ1, ИЛ6, ИЛ18, фактора некроза опухоли α (ФНО α) выше у женщин в менопаузе [9]. Влияние данных факторов на сердце изучено в условиях их патологической активации в случае инфаркта миокарда. Известно, что действие провоспалительных цитокинов, в частности ФНО α , ИЛ6, ИЛ1 β , вносит вклад в цитотоксическое повреждение и ремоделирование миокарда [10]. Современные исследования показывают связь полиморфизма генов цитокинов со структурно-геометрическими показателями сердца [11], однако данные молекулярно-генетических исследований остаются противоречивыми.

Имеются данные о ремоделировании сердца у женщин пожилого возраста без наличия АГ, объясняющиеся повышением объемной фракции интерстициального коллагена [12], однако исследования в разных возрастных группах и оценка связи ремоделирования сердца с менопаузальным статусом не проводились. Указанные нарушения структуры и функции миокарда, ассоциированные с изменениями гормонального фона, могут являться частью патофизиологического механизма инициации и прогрессирования кардиоваскулярной патологии у женщин [13]. В то же время

вопрос о связи менопаузального статуса и субклинического воспаления с ремоделированием миокарда остается до конца решенным.

■ ЦЕЛЬ

Выявить особенности структурно-функционального состояния левого желудочка и ряда показателей провоспалительного статуса у женщин перименопаузального возраста.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В одномоментное поперечное исследование были включены 80 женщин в возрасте от 45 до 55 лет. На этапе скрининга все участницы были осмотрены гинекологом, исключены гинекологические заболевания, установлен менопаузальный статус. Женщины распределялись в 2 равные группы: менопаузального перехода (вариабельность длительности менструального цикла, различие в длительности соседних циклов более 7 дней, интервалы аменореи более 60 дней) и ранней постменопаузы (длительность менопаузы от 1 до 2 лет, последний менструальный цикл определялся ретроспективно) по классификации STRAW+10.

Пациентки включались в исследование при соблюдении правил надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), при условии подписания ими информированного согласия. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (протокол заседания локального этического комитета ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России № 234 от 23.09.2019).

Объем исследования был рассчитан в программе Statistica 12.0 для Windows с использованием модуля «Анализ мощности – оценка объема выборки» для двух пропорций с использованием z-критерия.

Критерии исключения: сердечно-сосудистая патология, связанная с атеросклерозом и выявленная клинически, сахарный диабет 1 и 2 типов, ревматические заболевания, гинекологические заболевания, климактерический синдром, больные, перенесшие хирургические операции или инфекции в течение последних 8 недель, иммунодефицит первичный и вторичный, хронические инфекции в стадии обострения, заболевания печени и почек в стадии декомпенсации, онкологические заболевания различной локализации, злоупотребление алкоголем, прием заместительной менопаузальной терапии, прием гормональных контрацептивов; отсутствие менструации более 2 лет.

Были проведены следующие действия.

1. Сбор анамнеза, клинический осмотр с оценкой антропометрических показателей (рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), соотношение ОТ/ОБ), измерением артериального давления (АД).

2. Оценка гомоцистеина С, ИЛ6, С-реактивного белка (СРБ) высокочувствительным методом с помощью иммуноферментного анализа на микропланшетном фотометре Bio-Rad Model 680 с помощью коммерческих наборов Axis-Shield Diagnostics Ltd. (Великобритания), «Вектор-Бест» (Россия) соответственно. С помощью автоматического биохимического анализатора определялся уровень общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, липопротеидов высокой плотности, триацилглицеридов, глюкозы, креатинина в сыворотке крови участниц.

3. Эхокардиография (ЭхоКГ) на аппарате Philips EPIQ 7 с определением морфологических и функциональных параметров в соответствии с Рекомендациями по количественной оценке структуры и функции камер сердца Европейской эхографической ассоциации и Американского эхографического общества. Исследование проводилось по общепринятой методике. Регистрация велась в М-модальном, двухмерном (В) и доплеровском (D) импульсно-волновом и постоянно-волновом режимах. Использовались датчики 2,4 МГц и 3,5 МГц. На основании показателей индекса относительной толщины стенки левого желудочка (ИЮТС) и индекса массы миокарда левого желудочка (ИММ) оценивали структурно-геометрическую модель левого желудочка (ЛЖ). Выделяли нормальную геометрию ЛЖ, концентрическое ремоделирование, концентрическую гипертрофию, эксцентрическую гипертрофию.

Избыточная масса тела определялась при ИМТ выше 25 кг/м². Ожирение определялось при ИМТ выше 30 кг/м². АД устанавливалась при наличии в анамнезе повышения АД, измеренного в медицинском учреждении, выше 140 и/или 90 мм рт. ст. на двух разных визитах. В соответствии с классификацией Российского кардиологического общества АД 1-й степени устанавливалась при систолическом артериальном давлении (САД) 140–159 мм рт. ст. и/или диастолическом артериальном давлении (ДАД) 90–99 мм рт. ст., АД 2-й степени – при САД 160–179 мм рт. ст. и/или ДАД 100–109 мм рт. ст., АД 3-й степени – при САД выше 180 мм рт. ст. и/или ДАД выше 110 мм рт. ст. при отсутствии лечения. С учетом стадии ГБ, наличия факторов риска, степени АД, поражения органов, обусловленного гипертензией, и наличия сопутствующих заболеваний проведена оценка сердечно-сосудистого риска согласно Клиническим рекомендациям «Артериальная гипертензия у взрослых» (2020). Оценка 10-летнего риска фатальных ССЗ проводилась по шкале SCORE для стран очень высокого риска, согласно Европейским рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (2016).

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программного пакета Statistica 12.0 для Windows. Для оценки качественных признаков рассчитывались относительные величины, в работе приведены данные об абсолютных значениях и процентах от общего числа. Для оценки уровня статистической значимости межгрупповых различий при оценке качественных данных использовался расчет критерия χ^2 Пирсона, при малых ожидаемых частотах использованы критерий Фишера и поправка Йетса. Распределение количественных признаков не подчинялось закону нормального распределения, количественные данные представлены в виде медианы (1 квартиль; 3 квартиль). Для оценки значимости различий между значениями при оценке количественных данных использовался U-критерий Манна – Уитни. При проверке гипотез за критический уровень значимости p принято значение 0,05. Для оценки связи между количественными данными использован критерий Спирмена, между качественными данными – критерий V Крамера, критический уровень значимости $p < 0,05$.

В группу менопаузального перехода вошли 40 женщин, средний возраст 49 (47; 51) лет, в группу ранней

Параметр	Группа менопаузального перехода n= 40	Группа ранней постменопаузы n= 40	p
ИМТ, кг/м ²	25,8 (22,4; 29,7)	26,8 (24,6; 30,5)	0,173
ОТ/ОБ	0,79 (0,75; 0,84)	0,84 (0,8; 0,89)	0,001
САД, мм рт. ст.	120 (110; 130)	125 (115; 137,5)	0,199
ДАД, мм рт. ст.	78 (72; 81,5)	80 (75; 87,5)	0,143

Таблица 1. Клинические показатели групп исследования

Table 1. Clinical characteristics of the study groups

Параметр	Группа менопаузального перехода n= 40	Группа ранней постменопаузы n= 40	p
СРБ, мг/л	2,5 (0,6; 7,4)	4,5 (1,5; 8,0)	0,032
ИЛ6, пг/мл	1,1 (0,5; 2,0)	0,6 (0,3; 1,7)	0,079
Гомоцистеин, мг/л	13,5 (11,0; 17,0)	14,5 (11,4; 18,2)	0,427

Таблица 2. Маркеры воспалительной реакции групп исследования

Table 2. Inflammatory response markers of the study groups

постменопаузы вошли 40 женщин, средний возраст 50 (49; 51) лет; $p=0,176$. Менопауза у всех обследованных была естественной, средний возраст нахождения в менопаузе 1,6 года. Курили в группе менопаузального перехода 3 (7,5%) женщины, в группе ранней постменопаузы 4 (10%) женщины; χ^2 Пирсона= 0,16, $сс=1$, $p=0,692$. Все участницы относились к группе низкого риска по шкале SCORE. АГ 1 ст. выявлена у 5 (12,5%) женщин группы менопаузального перехода и у 8 (20%) женщин группы ранней менопаузы. АГ 2 ст. выявлена у 2 (5%) женщин группы менопаузального перехода и у 4 (10%) женщин группы ранней постменопаузы; χ^2 Пирсона= 1,72, $сс=1$, $p=0,189$. Среди обследованных 5 женщин с АГ относились к группе умеренного риска (риск 2), 14 женщин с АГ – к группе высокого риска (риск 3). Женщины, страдающие АГ, получали адекватную терапию препаратами группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Избыточная масса тела выявлена у 13 (32,5%) женщин группы менопаузального перехода и у 16 (40%) женщин группы ранней постменопаузы, ожирение 1-2 степени выявлено у 10 (25%) женщин группы менопаузального перехода и у 13 (32,5%) женщин группы ранней менопаузы; χ^2 Пирсона= 0,55, $сс=1$, $p=0,459$. Иных сопутствующих заболеваний выявлено не было.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические параметры групп исследования приведены в **таблице 1**. Значимых различий в ИМТ и АД выявлено не было, у женщин группы ранней постменопаузы медиана параметра ОТ/ОБ была статистически значимо больше, чем у женщин группы менопаузального перехода.

Уровни маркеров воспалительной реакции групп исследования приведены в **таблице 2**. Уровень СРБ в группе менопаузального перехода оказался ниже, чем в группе ранней постменопаузы. Отличий в уровнях ИЛ6 и гомоцистеина в группах исследования не было. При анализе выявлено, что вне зависимости от менопаузального статуса у женщин с ожирением уровень ИЛ6 выше, чем у женщин без ожирения, соответственно 1,8 (0,6; 2,8) пг/мл и 0,6 (0,2; 1,3) пг/мл; $p=0,003$.

Параметр	Группа менопаузального перехода n= 40	Группа ранней постменопаузы n= 40	p
ТМЖПс, мм	12,0 (11,0; 13,0)	12,0 (11,0; 13,0)	0,204
ТМЖПд, мм	9,0 (8,0; 10,0)	10,0 (9,0; 11,0)	0,007
ТЗСЛЖс, мм	12,0 (11,0; 13,0)	13,0 (12,0; 13,0)	0,036
ТЗСЛЖд, мм	9,0 (8,0; 10,0)	10,0 (8,0; 10,0)	0,151
КДР, мм	47,5 (45,0; 50,0)	50,0 (47,5; 53,0)	0,019
КСР, мм	30,0 (29,0; 33,0)	32,0 (30,0; 34,0)	0,067
КДО, мл	103,5 (90,3; 121,0)	118,0 (105,0; 138,0)	0,016
КСО, мл	35,5 (32,0; 46,1)	40,8 (36,5; 48,0)	0,090
ФВ, %	64,0 (62,0; 67,5)	64,0 (62,0; 67,0)	0,850
ОТС	0,37 (0,32; 0,42)	0,38 (0,36; 0,42)	0,613
ИММ, г/м ²	84,5 (78,7; 93,1)	94,6 (84,9; 109,8)	0,004
МС, дин/см ²	176,5 (149,6; 228,6)	196,9 (160,1; 259,5)	0,051
ФВ/МС	0,36 (0,28; 0,41)	0,34 (0,25; 0,41)	0,086

Таблица 3. Показатели ЭхоКГ групп исследования

Table 3. Echocardiography parameters of the study groups

Морфофункциональные данные, полученные в результате ЭхоКГ, представлены в **таблице 3**. Толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖПд), толщина задней стенки левого желудочка в систолу (ТЗСЛЖс), конечный диастолический размер (КДР), конечный диастолический объем (КДО), ИММ были статистически значимо больше в группе ранней постменопаузы, чем в группе менопаузального перехода.

Распределение участниц по геометрии миокарда представлено на **рисунке 1**, отличия не носили статистически значимый характер: χ^2 Пирсона= 7,29, $сс=3$, $p=0,057$.

Выявлена значимая связь между наличием АГ и гипертрофией миокарда по данным ЭхоКГ, коэффициент V Крамера 0,24, $p=0,040$, между наличием менопаузы и гипертрофией миокарда по данным ЭхоКГ, коэффициент V Крамера 0,29, $p=0,009$. Обнаружена связь между наличием избыточной массы тела, ожирения и типом ремоделирования миокарда, коэффициент V Крамера 0,37, $p=0,003$.

Статистический анализ показал, что у женщин с избыточной массой тела и ожирением вне зависимости от

	Возраст	САД	ДАД	ИМТ	ОТ/ОБ	Гомоцистеин	СРБ
ТМЖПд	0,31*	0,28*	0,27*	0,28*	0,56*	0,13	0,15
ТМЖПс	0,13	0,16	0,25*	0,31*	0,28*	0,12	0,09
ТЗСЛЖд	0,23*	0,46*	0,41*	0,53*	0,52*	0,23*	0,17
ТЗСЛЖс	0,19	0,23*	0,29*	0,37*	0,37*	0,21	0,15
КДР	0,33*	0,26*	0,36*	0,54*	0,15	0,17	0,18
КСР	0,23*	0,30*	0,38*	0,58*	0,17	0,23*	0,25*
КДО	0,34*	0,29*	0,37*	0,55*	0,16	0,16	0,20
КСО	0,28*	0,25*	0,35*	0,54*	0,19	0,26*	0,18
ФВ	0,08	-0,19	-0,23*	-0,34*	-0,18	-0,20	-0,19
ОТС	0,08	0,31*	0,23*	0,20	0,43*	0,13	0,08
ИММ	0,45*	0,42*	0,41*	0,46*	0,43*	0,19	0,19
МС	0,35*	0,78*	0,65*	0,58*	0,47*	0,29*	0,28*
ФВ/МС	-0,30*	-0,74*	-0,65*	-0,62*	-0,46*	-0,30*	-0,29*

Примечания: * – достоверное наличие корреляции, определенное по критерию корреляции Спирмена, $p<0,05$.

Таблица 4. Коэффициенты Спирмена (ρ) между структурно-геометрическими параметрами миокарда и изученными показателями

Table 4. Spearman coefficients (ρ) between the structural and geometric parameters of the myocardium and the studied parameters

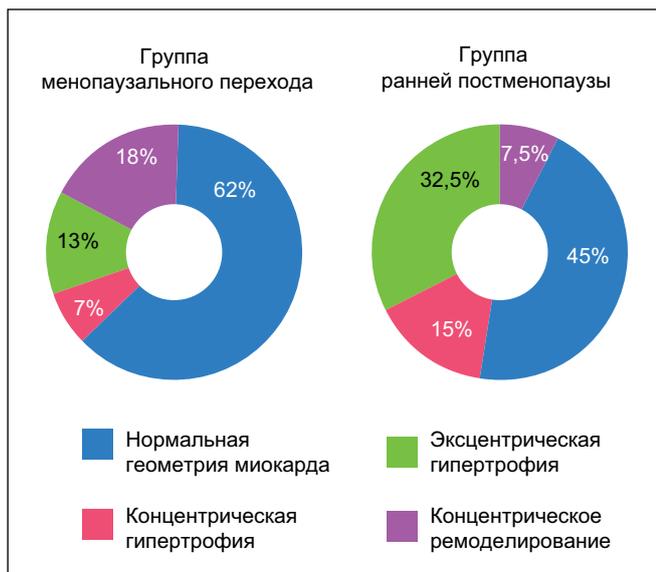


Рисунок 1. Распределение участниц по структурно-геометрической модели миокарда.

Figure 1. Distribution of participants according to the myocardium structure and geometry model.

менопаузального статуса (n= 52) нормальная геометрия миокарда встречалась в 42,3% случаев, концентрическое ремоделирование – в 11,5% случаев, концентрическая гипертрофия – в 17,3% случаев, эксцентрическая гипертрофия – в 28,9% случаев, в то время как у женщин с нормальным ИМТ (n= 28) нормальная геометрия миокарда выявлялась в 75% случаев, концентрическое ремоделирование – в 14,3% случаев, эксцентрическая гипертрофия – в 10,7 % случаев, концентрическая гипертрофия не была выявлена, χ^2 Пирсона= 14,32, $ss=3$, $p= 0,003$. Наличие АГ на распределение участниц не влияло.

Как показано в таблице 4, выявлена достоверная прямая корреляционная взаимосвязь между показателями

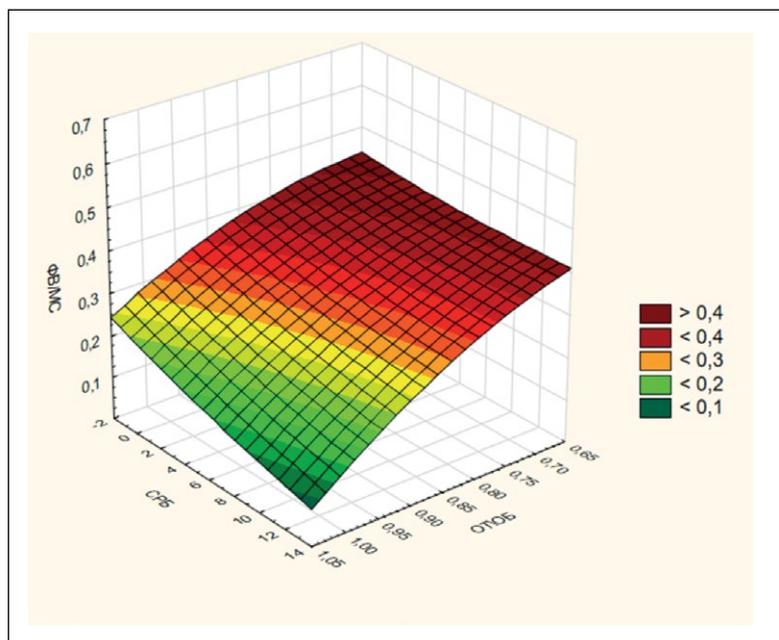


Рисунок 2. Взаимосвязь провоспалительного (СРБ), метаболического статуса (ОТ/ОБ) и сократимости миокарда (ФВ/МС).

Figure 2. The relationship of proinflammatory (CRP), metabolic status (WC/HC) and myocardial contractility (EF/MS).

толщины стенок ЛЖ, МЖП, объемом, размерами ЛЖ, ИММ, систолическим миокардиальным стрессом (МС) и возрастом, АД, ИМТ, ОТ/ОБ. Значимая отрицательная корреляционная связь выявлена между соотношением фракции выброса к миокардиальному стрессу (ФВ/МС) и возрастом, АД, антропометрическими данными, гомоцистеином, СРБ. Положительная корреляционная взаимосвязь выявлена между уровнем гомоцистеина и ТЗСЛЖД, КСР, КСО, МС. ИЛ6 значимо не коррелировал ни с одним из изученных параметров. СРБ имел положительную корреляционную связь с КСР и МС.

Существенным для оценки связи между структурой и функцией миокарда является показатель ФВ/МС, который отражает адекватность нагрузки, испытываемой миокардом, при конкретной геометрической модели сердца. Как видно из рисунка 2, нагрузка на миокард повышается как при прогрессировании абдоминального ожирения (ОТ/ОБ), так и при увеличении провоспалительной активности плазмы (СРБ), при этом данные факторы являются взаимоотяжеляющими. Отметим, что, по нашим данным, у женщин в ранней постменопаузе повышается как СРБ, так и соотношение ОТ/ОБ, что ведет к снижению адекватности нагрузки на миокард и провоцирует дальнейшее его ремоделирование и последующее нарушение функций.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам нашей работы, у женщин обеих групп преобладала нормальная геометрия миокарда, а наличие менопаузы связано с гипертрофией миокарда по данным ЭхоКГ. Следует обратить внимание, что распространенность АГ – признанного фактора ремоделирования миокарда – ниже, чем распространенность нарушений структурно-геометрической модели миокарда. Сходные результаты получены Е.Б. Прокофьевой и соавт. (2011). По данным их работы, менопауза является самостоятельным фактором риска гипертрофии ЛЖ у женщин с АГ и без нее для женщин в до- и постменопаузальном периоде [14].

Отдельный интерес представляет тип ремоделирования миокарда. Так, по данным М.С. Литвиновой и соавт. (2022), для пациентов с неконтролируемой резистентной АГ более характерна концентрическая гипертрофия левого желудочка, реже встречалась эксцентрическая гипертрофия [15]. Аналогичные данные получены в ряде работ, изучавших когорты пациентов с АГ с наличием или отсутствием ожирения и избыточной массы тела [16, 17]. По данным нашей работы, у женщин перименопаузального возраста вне зависимости от менопаузального статуса чаще встречалась эксцентрическая гипертрофия миокарда, реже – концентрическая гипертрофия. Известно, что развитие разных типов ремоделирования миокарда при АГ связано не только с адаптивным ответом на повышенную нагрузку, но и с влиянием на сердце многочисленных нейрогуморальных факторов, степень активности которых может быть генетически обусловленной. В процессе поиска генов-кандидатов, ответственных за различные

типы ремоделирования миокарда, наибольшее внимание привлекают гены, кодирующие компоненты ренин-ангиотензиновой системы, гены ключевых симпатических рецепторов, а также гены, дефекты которых могут приводить к дисфункции эндотелия [18].

Выявлена связь между наличием избыточной массы тела и ожирения и ремоделированием миокарда у женщин вне зависимости от менопаузального статуса. Эти данные подтверждаются наличием прямой корреляции между ИМТ и структурными (ОТС) и функциональными (МС) показателями миокарда. Согласно концепции R.S. Vassan (2003), у лиц с ожирением рост преднагрузки за счет увеличения притока крови, а также рост постнагрузки за счет увеличенного периферического сопротивления в совокупности с повышением тонуса симпатoadренальной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, инсулинорезистентностью, активацией провоспалительных и протромботических факторов, ведут к гипертрофии ЛЖ [19].

Согласно исследованию А.Н. Шишкина и соавт. (2013), для женщин перименопаузального возраста гипертрофия ЛЖ была тесно связана с ИМТ, с увеличением степени ожирения увеличивалась частота встречаемости концентрической гипертрофии миокарда [20]. Аналогичные данные получены В.Н. Кандиловой (2020) на мужской и женской выборке с АГ: было показано, что наличие ожирения приводит к учащению случаев формирования ремоделирования миокарда [21].

По данным нашего исследования, статистической разницы в уровне ИЛ6 и гомоцистеина у женщин группы менопаузального перехода и ранней постменопаузы не выявлено, что, возможно, определяется коротким временем нахождения в менопаузе женщин второй группы. Однако нами было выявлено, что уровень СРБ у женщин в ранней менопаузе выше, чем у женщин в менопаузальном переходе. Точные механизмы влияния гипозэстрогемии на уровень провоспалительных цитокинов все еще не до конца изучены. Имеются данные, что во время менопаузы происходит модуляция эстрогеновых рецепторов, факторов транскрипции, снижение активности NO, антиоксидантных систем и изменение функции иммунных клеток [22]. К патологическим механизмам, ведущим к нарушению структуры и функции миокарда, также относят нарушение транспорта кальция, сбой в регуляции синтеза

и деградации фибриллярного коллагена, активацию провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α , интерлейкины 1, 6, 8 и др.), увеличение жесткости цитоскелета кардиомиоцитов, активацию системы комплемента и белков острой фазы [23, 24], что также имеет место в перименопаузальном периоде [2].

При анализе данных без учета менопаузального статуса было продемонстрировано, что у женщин с ожирением концентрация ИЛ6 выше, чем без ожирения, разницы в концентрации остальных анализируемых маркеров воспаления выявлено не было. Т.И. Романцева и соавт. (2019) отмечают, что при ожирении жировая ткань подвергается патологическому ремоделированию и гипертрофии, что ведет к выработке большого количества провоспалительных цитокинов, включая ФНО α , ИЛ6, ИЛ8, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, СРБ и др. [25].

В.А. Ионин и соавт. (2021) показали, что концентрация воспалительных биомаркеров (СРБ, ИЛ6, ФНО α) у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом выше, чем у пациентов с изолированной фибрилляцией предсердий, а концентрация СРБ положительно коррелирует с объемами правого и левого предсердий, ОТ, толщиной эпикардального жира, корреляция ИЛ6 и ФНО α со структурными показателями миокарда отмечена в меньшей степени [26]. В нашей работе уровень СРБ также положительно коррелировал со структурными показателями ЛЖ.

■ ВЫВОДЫ

Таким образом, у женщин перименопаузального возраста выявлено ремоделирование миокарда, не объяснимое традиционными факторами риска.

Активация системного воспалительного ответа при менопаузе и ожирении сопровождается патологическим ремоделированием и гипертрофией миокарда.

Для уточнения роли других факторов риска ССЗ, сопутствующих заболеваний, медикаментозной терапии на лабораторно-инструментальные показатели состояния сердечно-сосудистой системы у женщин перименопаузального возраста и дальнейший прогноз требуются дополнительные исследования. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Shapovalova EB, Maksimov SA, Artamonova GV. Sexual and gender differences in cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(4):99-104. (In Russ.). [Шаповалова Э.Б., Максимов С.А., Артамонова Г.В. Половые и гендерные различия сердечно-сосудистого риска. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(4):99-104]. doi: 10.15829/1560-4071-2019-4-99-104
2. Savonito S, Ferri LA, Colombo D. Perimenopause vasomotor symptoms, coronary atherosclerosis and risk of myocardial infarction during menopause: the cardiologist's perspective. *Menopause review*. 2018;17(2):53-56. doi: 10.5114 / pm.2018.773013
3. Краева ОА, Bashmakova NV. Issues of cardiac remodeling. *Treatment and prevention*. 2020;10(4):83-88. (In Russ.). [Краева О.А., Башмакова Н.В. Вопросы ремоделирования сердца. *Лечение и профилактика*. 2020;10(4):83-88].

4. Kararigas G, Fliegner D, Gustafsson J-A, et al. Role of the estrogen/estrogen-receptor-beta axis in the genomic response to pressure overload-induced hypertrophy. *Physiol Genomics*. 2011;43(8):438-446.
5. Maluleke TT, Millen AME, Michel FS. The effects of estrogen deficiency and aging on myocardial deformation and motion in normotensive female rats. *Menopause*. 2022;29;1:89-95. doi: 10.1097/GME.0000000000001884
6. Pustotina ZM, Lazareva NV. Remodeling of the left ventricle in women with surgical menopause. *Journal of Heart failure*. 2013;14(1):29-33. (In Russ.). [Пустотина З.М., Лазарева Н.В. Ремоделирование левого желудочка у женщин с хирургической менопаузой. *Журнал Сердечная недостаточность*. 2013;14(1):29-33].
7. Boardman HMP, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;3:CD002229. doi: 10.1002/14651858

8. Gerval MO, Stevenson JC. Establishing the risk related to hormone replacement therapy and cardiovascular disease in women. *Clinical Pharmacist*. 2017;9(1). doi: 10.1211/CP.2017.20202066
9. Karagodin VP, Bobryshev YuV, Orekhov AN. Inflammation, immunocompetent cells, cytokines - role in atherogenesis. *Pathogenesis*. 2014;12(1):21-35. (In Russ.). [Карагодин В.П., Бобрышев Ю.В., Орехов А.Н. Воспаление, иммунокомпетентные клетки, цитокины – роль в атерогенезе. *Патогенез*. 2014;12(1):21-35].
10. Frangogiannis NG. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodeling. *Nature Reviews Cardiology*. 2014;11:255-265. doi: 10.1038/nrcardio.2014.28
11. Nikolaeva AM, Babushkina NP, Ryabov VV. Some pro- and anti-inflammatory cytokines, their genetic polymorphism and postinfarct cardiac remodeling. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):4007. (In Russ.). [Николаева А.М., Бабушкина Н.П., Рябов В.В. Некоторые про- и противовоспалительные цитокины, полиморфные варианты их генов и постинфарктное ремоделирование сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):4007]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4007
12. Savich VV. Rigid-elastic transformations and features of heart remodeling in arterial hypertension in elderly women. *Russian Journal of Cardiology*. 2021.S5:31-32. (In Russ.). [Савич В.В. Жестко-эластические трансформации и особенности ремоделирования сердца при артериальной гипертензии у женщин пожилого возраста. *Российский кардиологический журнал*. 2021.S5:31-32].
13. Serezhina EK, Obrezan AG. The effect of sex and age hormonal changes on the development of heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3710. (In Russ.). [Сережина Е.К., Обрезан А.Г. Влияние половозрастных гормональных изменений на формирование и развитие сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(6):3710]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3710
14. Prokofieva EB, Avantadilov AG. Left ventricular hypertrophy in women with and without arterial hypertension in pre- and postmenopausal periods. *Problems of women's health*. 2011;6(2):16-21. (In Russ.). [Прокофьева Е.Б., Авантадилов А.Г. Гипертрофия левого желудочка у женщин с артериальной гипертензией и без нее в до- и постменопаузальный периоды. *Проблемы женского здоровья*. 2011;6(2):16-21].
15. Litvinova MS, Khaisheva LA, Shlyk SV. Myocardial remodeling and fibroblast growth factor in patients with resistant hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4S):5056. (In Russ.). [Литвинова М.С., Хаишева Л.А., Шлык С.В. Ремоделирование миокарда и фактор роста фибробластов у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4S):5056]. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5056
16. Galikhanova LI, Sagadeeva EG, Mutalova EG. Myocardial remodeling in obese young women. *Bashkortostan Medical Journal*. 2019;14(3):9-15. [Галиханова Л.И., Сагадеева Э.Г., Муталова Э.Г. Ремоделирование сердца у молодых женщин с ожирением. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2019;14(3):9-15].
17. Solodyannikova YuM, Solovyanovich EV, Trushcheleva TP, et al. Remodeling of the left ventricular myocardium in military personnel with arterial hypertension. *Military medical journal*. 2021;342(8):33-37. (In Russ.). [Солодянникова Ю.М., Соловьянович Е.В., Трущелева Т.П., и др. Ремоделирование миокарда левого желудочка у военнослужащих с артериальной гипертензией. *Военно-медицинский журнал*. 2021;342(8):33-37].
18. Krivoshchekov SG, Suvorova IYu, Maksimov VN, et al. Genetic polymorphism and myocardial remodeling in hypertension. *Journal of medical and biological research*. 2016;2:90-101. (In Russ.). [Кривошеков С.Г., Суворова И.Ю., Максимов В.Н., и др. Полиморфизм генов и ремоделирование миокарда при гипертонической болезни. *Журнал медико-биологических исследований*. 2016;2:90-101]. doi: 10.17238/issn2308-3174.2016.2.90
19. Vassan RS. Cardiac function and obesity. *Heart*. 2003;89:1127-29.
20. Shishkin AN, Khudyakova NV, Temnaya NV, et al. Effect of obesity on myocardial remodeling in perimenopausal women. *Bulletin of St. Petersburg University. The medicine*. 2013;4:13-22. (In Russ.). [Шишкин А.Н., Худякова Н.В., Темная Н.В., и др. Влияние ожирения на ремоделирование миокарда у женщин в перименопаузе. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2013;4:13-22].
21. Kandilova VN. Remodeling of the heart and blood vessels in arterial hypertension: the role of concomitant obesity. *Clinician*. 2020;14(1-2):62-72. (In Russ.). [Кандилова В.Н. Ремоделирование сердца и сосудов при артериальной гипертензии: роль сопутствующего ожирения. *Клиницист*. 2020;14(1-2):62-72].
22. Cheng S, Xanthakis V, Sullivan LM, et al. Correlates of echocardiographic indices of cardiac remodeling over the adult life course: longitudinal observations from the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;122:570-578. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.937821
23. Drapkina OM, Palatkina LO. New accents in the study of the pathogenesis of chronic heart failure with preserved ejection fraction: focus on markers of inflammation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(3):317-321. (In Russ.). [Драпкина О.М., Палаткина Л.О. Новые акценты в изучении патогенеза хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: фокус на маркеры воспаления. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(3):317-21].
24. Sabbatini A, Kararigas G, et al. Menopause-Related Estrogen Decrease and the Pathogenesis of HFpEF. *J Am Coll Cardiol*. 2020;7(9):1074-1082. doi: 10.1016/j.jacc.2019.12.049
25. Romantsova TI, Sych YuP. Immunometabolism and meta-inflammation in obesity. *Obesity and metabolism*. 2019;16(4):3-17. (In Russ.). [Романцова Т.И., Сыч Ю.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(4):3-17]. doi: 10.14341/omet12218
26. Ionin VA, Baraschkova EI, Zaslavskaya EL, et al. Biomarkers of inflammation, parameters characterizing obesity and cardiac remodeling in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):4343. (In Russ.). [Ионин В.А., Барашкова Е.И., Заславская Е.Л., и др. Биомаркеры воспаления, параметры, характеризующие ожирение и ремоделирование сердца, у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):4343]. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4343