

На правах рукописи

РОЖКОВА ОЛЬГА ВЛАДИМИРОВНА

**АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА
РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2017 год

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

Балан Вера Ефимовна;
Ткачева Ольга Николаевна.

Официальные оппоненты:

Кузнецова Ирина Всеволодовна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета, профессор;

Котовская Юлия Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации, кафедра кардиологии и персонифицированной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников медицинского института, заведующая.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2018 г. в ____ ч. на заседании диссертационного совета Д 208.048.01 при Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области (101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (<http://moniiag.ru>) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Зайдиева Янсият Зайдилаевна

Актуальность проблемы

По данным последнего доклада ВОЗ от 2012 г. сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире.

На долю неинфекционных хронических заболеваний в мире приходится 68% всех случаев смерти и 48% из них составляет сердечно-сосудистая смертность (ССС), в Европе – 87% и 58%, в РФ – 82% и 62% соответственно (World health statistics 2014). В Европе смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у женщин до 75 лет составляет 42% всех смертей и 38% смертей у мужчин.

У современной пятидесятилетней женщины риск развития в последующем ишемической болезни сердца (ИБС) составляет ~ 45% и смертность – около 30%.

У женщин перименопаузального возраста, страдающих симптомами климактерического (менопаузального) синдрома, частота развития артериальной гипертензии возрастает до 52,4%. Это, в свою очередь, повышает риск развития ИБС в 3 раза, инсульта – в 7 раз. С каждым последующим десятилетием жизни частота смерти женщин от сердечно-сосудистых заболеваний возрастает в 3–5 раз.

В связи с этим большое значение приобретает выявление факторов риска до и на ранних этапах развития сердечно-сосудистой патологии. Основные усилия специалистов направлены на модифицируемые (традиционные) факторы риска, такие как: курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, избыточная масса тела.

Продолжительность жизни женщины неразрывно взаимосвязана с ее репродуктивным здоровьем. Учитывая эти данные, особый интерес представляет выявление акушерско-гинекологических факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые обозначены как специфические и неразрывно связаны с ее репродуктивной и генеративной функцией.

К специфическим факторам риска, предположительно оказывающих влияние на продолжительность жизни и развитие ССЗ относят: возраст менархе, количество беременностей, их течение, количество родов в анамнезе, искусственное прерывание и невынашивание беременности, наступление менопаузы. Возможно,

раннее выявление всех этих факторов в совокупности играет большую роль в предупреждение развития ССЗ. Основным показателем возрастных изменений сердечно-сосудистой системы принято считать степень выраженности старения сосудов. Старение сосудистой системы связано с различными структурными и функциональными изменениями.

Более глубокий уровень старения сосудов – клеточное старение, т.е. потеря способности клеток к делению. Большое внимание уделяется клеточным маркерам старения организма, к которым в числе прочих относят концевые участки хромосом – теломеры. Одна из основных теорий клеточного старения связана с укорочением длины теломер.

Теломера – элемент эукариотической хромосомы, расположенный на ее конце. Она необходима, как полагают, для стабильности хромосомы в ее митотическом цикле. Укорочение теломеры приводит к развитию репликативного старения, и ее длина служит индикатором нормального старения клетки. Основным механизмом поддержания длины теломер заключается в достраивании теломерных повторов дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) ферментом теломеразой.

Сокращение длины теломер является признаком многих возраст-ассоциированных заболеваний. В настоящее время во многих исследованиях доказано, что для сахарного диабета 2-го типа и нарушенной толерантности к глюкозе характерно укорочение длины теломер (Adaikalakoteswari A., et al., 2007).

В проведенных ранее работах показано, что в клетках человека с возрастом происходит укорочение теломер (Aviv A., Chen W., Gardner J.P., 2009; Steenstrup T., Hjelmborg J.V., Mortensen L.H., et al., 2013). Одной из основных причин укорочения теломер является окислительный стресс и все взаимосвязанные с ним состояния (ожирение, курение, хронический стресс). Уменьшение длины теломер связано с развитием ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью. Длина теломер является прогностически значимым фактором смертности от ССЗ и других неинфекционных заболеваний. Возможно, именно длина теломер и активность теломеразы играют ведущую роль в определении продолжительности жизни.

Процесс клеточного старения изучался в основном в экспериментах на животных и в культурах клеток, клинические исследования единичны.

Дальнейшие клинические исследования позволят определить взаимосвязь специфических для женщин факторов риска развития ССЗ с биологией теломер, что позволит разработать эффективные меры профилактики, а возможно и внести вклад в увеличение продолжительности жизни женщин.

Степень разработанности темы исследования

Изучению биологии теломер посвящено значительное количество исследований в области кардиологии и онкологии, однако исследований, посвященных взаимосвязи специфических для женщин факторов риска развития ССЗ с длиной теломер и активностью теломеразы (теоретически на возможную продолжительность жизни женщины) не проводилось. На сегодняшний день показано, что биология теломер может рассматриваться как один из основных маркеров развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин. Нами впервые установлена и проведена оценка взаимосвязи длины теломер и активности теломеразы со специфическими для женщин факторами риска развития ССЗ.

Выявлена достоверная взаимосвязь длины теломер с ранним возрастом менархе, набранным весом во время беременности 12 кг и более и наступлением менопаузы. Предложен комплекс профилактических мероприятий для поддержания стабильности биологии теломер.

Цель исследования

Разработать комплекс профилактических мероприятий для поддержания стабильности биологии теломер, путем изучения ее взаимосвязи со специфическими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин.

Задачи исследования

1. Уточнить связь между специфическими и традиционными факторами риска развития ССЗ у женщин в разных возрастных группах, путем корреляционного и дисперсионного анализов.
2. Провести оценку взаимосвязи специфических для женщин факторов риска развития ССЗ, длиной теломер и активностью теломеразы.
3. Определить влияние возрастных особенностей изменений уровней половых гормонов на развитие артериальной гипертензии, дислипидемии, нарушений углеводного обмена.
4. Оценить возможную связь гормональных изменений у женщин с длиной теломер и активностью теломеразы.
5. По результатам проведенного исследования обосновать комплекс профилактических мероприятий для снижения сердечно-сосудистого риска и поддержания стабильности биологии теломер.

Научная новизна исследования

Впервые в России выделены и изучены специфические для женщин факторы риска развития ССЗ. Самыми значимыми из них являются: раннее менархе, прибавка веса во время беременности 12 кг и более, гестационная артериальная гипертензия, наступление менопаузы. Впервые показана и изучена взаимосвязь специфических и традиционных факторов риска развития ССЗ у женщин. Установлена взаимосвязь биологии теломер (длина теломер и активность теломеразы) со специфическими для женщин факторами риска развития ССЗ и половыми гормонами. Продемонстрирована возможность использования длины теломер как одного из основных маркеров развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин. Показано, что наступление менопаузы можно рассматривать как триггерный механизм в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.

Теоретическая и практическая значимость работы

Длина теломер и активность теломеразы являются одними из значимых и доступных показателей состояния сосудистого старения, которые можно рассматривать как важнейшие маркеры развития сердечно-сосудистых заболеваний.

На основании проведенного исследования выявлены специфические факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, к которым относятся: ранний возраст менархе, набранный вес 12 кг и более во время беременности, гестационная артериальная гипертензия, наступление менопаузы. Установлена взаимосвязь длины теломер со специфическими факторами риска развития ССЗ с: ранним менархе, набранным весом во время беременности 12 кг и более и наступлением менопаузы, что позволяет предположить, что длина теломер может претендовать на роль раннего маркера развития ССЗ у женщин. Возможно, выявляя установленные факторы еще на ранних этапах репродуктивного развития, мы сможем влиять на продолжительность жизни конкретной женщины.

Особое внимание гинекологам, эндокринологам и кардиологам должно быть уделено здоровью женщин в возрастной группе после 45 лет и наступлению менопаузы, в связи с возрастанием риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в 2 раза. Снижению частоты развития ССЗ у женщин могут способствовать следующие профилактические мероприятия: коррекция избыточного веса девочек к моменту наступления менархе и веса набранного во время беременности (более 12 кг), контроль и стабилизация АД во время беременности, применение менопаузальной гормональной терапии (МГТ).

Методология и методы исследования

Комплексное обследование включало сбор и анализ анамнестических данных (начало менархе, количество беременностей, течение беременности, количество родов в анамнезе, количество аборт, невынашивание, наступление менопаузы), объективный осмотр (антропометрические измерения), выявление и определение традиционных факторов риска развития ССЗ у женщин в разных возраст-

ных группах. Оценивались результаты общепринятого клинического и лабораторного обследований, а также инструментальных методов исследования (данные ультразвукового исследования органов малого таза и молочных желез, маммографии, онкоцитологического исследования соскоба из шейки матки).

Нами проводилось измерение относительной длины теломер на геномной ДНК методом ПЦР в реальном времени. Осуществлялось определение активности теломеразы на чисто выделенной моноцитарной фракции клеток крови (примесь эритроцитов мешает анализу), 10000 клеток на анализ.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Частота традиционных факторов риска развития ССЗ у женщин тесно связана с возрастом и составляет до 45 лет 22%, а после 45 лет возрастает в 2 раза (44%). Выделены специфические для женщин факторы риска развития ССЗ. Наиболее значимыми из них являются: ранний возраст менархе, гестационная артериальная гипертензия, набранный вес во время беременности 12 кг и более, наступление менопаузы. Установлена корреляционная взаимосвязь специфических и традиционных для женщин факторов риска развития ССЗ.

2. Длина теломер достоверно связана с возрастом и укорачивается после 45 лет. Основными специфическими для женщин факторами риска развития ССЗ, с которыми выявлена связь длины теломер являются: раннее менархе, набранный вес во время беременности 12 кг и более, наступление менопаузы. Корреляционная зависимость активности теломеразы установлена только с набранным весом во время беременности 12 кг и более.

3. Показана важная роль уровней половых гормонов и уменьшения длины теломер в риске развития ССЗ. Изменения уровней ФСГ, ЛГ и эстрадиола до перименопаузальных значений коррелируют с традиционными факторами риска развития ССЗ, со значениями: общего ХС, ХС-ЛПНП, триглицеридов, уровня САД, гликированного гемоглобина, глюкозы венозной плазмы и ИМТ. При про-

ведении множественной линейной регрессии установлена разнонаправленная зависимость длины теломер от уровней половых гормонов.

4. Комплекс профилактических мероприятий по снижению риска развития ССЗ помимо общепринятых должен включать: коррекцию избыточного веса девочек к моменту наступления менархе, контроль веса и АД во время беременности, применение менопаузальной гормональной терапии.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности полученных результатов достигнута за счет использования адекватной программы и объема исследования, современных методов диагностики, использования адекватных и многочисленных статистических методов, позволивших выделить не только традиционные, но и специфические для женщин факторы риска ССЗ на доклиническом этапе. Разработан способ прогнозирования изменения биологии теломер и взаимосвязи специфических и традиционных факторов риска развития ССЗ у женщин в разных возрастных группах. Для оценки эффективности предлагаемых методов обследовано 162 пациентки с соблюдением всех предусмотренных законом юридических аспектов.

Апробация диссертации проведена 28.03.2017 г. на заседании ученого совета ГБУЗ МО МОНИИАГ.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Личный вклад автора состоит в выбранном направлении исследования, постановке цели и задач, в сборе анамнестических данных по индивидуально разработанной анкете, самостоятельном проведении всех исследований. Автором самостоятельно проводились систематизация, статистическая обработка, анализ полученных результатов, определение научной новизны и практической значимости работы. Лично автором подготовлены и опубликованы научные работы по теме диссертации.

Внедрение результатов работы в практическое здравоохранение

С 2017 года в ФГБУЗ ЦКБ РАН успешно применяется научно-практическая разработка поликлинического отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ «Акушерско-гинекологические факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний». В результате внедрения научно-практической разработки установлен риск развития ССЗ у женщин репродуктивного, пери- и постменопаузального периодов. Были разработаны профилактические мероприятия для снижения сердечно-сосудистого риска у конкретной женщины. Результаты исследования и основные практические рекомендации используются при обучении клинических ординаторов, аспирантов и практических врачей Москвы, Московской области и Российской Федерации.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, из них в изданиях, рекомендованных Перечнем ВАК Минобрнауки РФ – 6.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 149 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы (1 глава), собственных исследований (2, 3 главы), обсуждения результатов (4 глава), выводов, практических рекомендаций. Работа содержит таблицы (17). Список литературы состоит из 249 источников, из них отечественных – 74 и зарубежных – 175.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы исследования

В соответствии с определенной целью и поставленными задачами исследования на базах поликлинического отделения ГБУЗ МО «Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии» и отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ГНИЦ ПМ МЗ РФ, проведено одномоментное исследование 303 амбулаторных историй болезни женщин. Объектом исследования стали женщины в возрасте от

35 до 65 лет без клинических проявлений заболеваний со стороны сердечно-сосудистой системы и репродуктивных органов, обратившихся в ГБУЗ МО «МОНИИАГ» и ГНИЦ ПМ для профилактического консультирования и обследования. Предварительный скрининг состоял из двух этапов. Выделив, и сопоставив, все факторы риска и критерии исключения для дальнейшего обследования и изучения отобраны 162 истории болезни женщин.

Для получения репрезентативной выборки по возрасту набор участников исследования проводился исходя из деления их на 2 возрастные группы: 35–45 лет и 46–65 лет.

1-ю группу составили 39 пациенток репродуктивного и позднего репродуктивного периодов в возрасте от 35 до 45 лет (средний возраст $40,33 \pm 3,33$ года).

Во 2-ю группу вошли 123 пациентки в пери- и постменопаузе, с длительностью менопаузы $5,77 \pm 6,81$ лет, в возрасте от 46 до 65 лет, ($57,30 \pm 6,10$ лет). В обеих группах проводилось детальное клинико-лабораторное обследование пациенток, изучалась связь специфических и традиционных факторов риска развития ССЗ и биологии теломер.

Методы исследования

В данной работе применялись следующие методы исследования:

I. Клинико-anamnestическое обследование:

1. Анамнез пациентки (оценка репродуктивного анамнеза и факторов риска развития ССЗ как специфических, так и традиционных).
2. Объективное обследование, включая антропометрические данные (определение роста, массы тела, ИМТ, окружности талии), оценка уровня АД (мм рт. ст.) и ЧСС (уд/мин).
3. Анкетирование по шкале SCORE.

II. Лабораторные методы исследования:

1. Клинический анализ крови.

2. Биохимический анализ крови (креатинин, мочеви́на, калий, натрий, АСТ, АЛТ, ЛДГ, билирубин, глюкоза натощак, общий холестерин, триглицериды, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП).
3. Гемостазиограмма (АЧТВ, тромбиновое время, протромбиновое время, МНО, фибриноген, антитромбин III, протеин С, S, Д-димер).
4. Гормональное обследование (ФСГ, ЛГ, Эстрадиол, Пролактин, ГСПГ, Тестостерон, Свободный тестостерон, Дегидротестостерон, АМГ, ТТГ, Т4свободный, АТ-ТПО).
5. Цитологическое исследование соскоба из шейки матки (мазок из шейки матки по методу Папаниколау).
6. Пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ).
7. Тест на беременность (по показаниям).
8. Определение длины теломер на геномной ДНК методом ПЦР в реальном времени.
9. Определение активности теломеразы методом ПЦР в реальном времени.

III. Инструментальные методы исследования:

1. Ультразвуковое исследование органов малого таза.
2. Маммография.
3. Ультразвуковое исследование молочных желез.
4. Регистрация ЭКГ.

Исследование проводилось в 2 этапа.

На первом этапе проводился сбор анамнеза, объективный осмотр, включая антропометрические измерения, оценка репродуктивного анамнеза, выявление и определение факторов риска развития ССЗ у женщин в разных возрастных группах. Проводилась оценка специфических и традиционных факторов риска развития ССЗ у женщин в разных возрастных группах.

К учитываемым специфическим факторам риска развития ССЗ у женщин относились:

- возраст менархе, различают раннее, нормальное и позднее менархе (раннее менархе от 9–11 лет, нормальный возраст менархе (12–15 лет) и позднее менархе от 15–17 лет);
- количество беременностей и их исход;
- течение беременности: гестационная артериальная гипертензия, набранный вес 12 кг и более во время беременности (у 107 женщин наблюдался избыточный ИМТ 25,0–29,9 кг/м² до беременности), гестационный сахарный диабет (ГСД), крупный плод (вес ребенка ≥ 4 кг);
- количество родов в анамнезе;
- количество абортотв;
- невынашивание беременности;
- наступление менопаузы.

К традиционным факторам риска развития ССЗ относились:

- артериальная гипертензия 1 степени (уровень АД 140/90–159/99 мм рт. ст.);
- ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м², но менее 40 кг/м² и/или окружность талии ≥ 80 см);
- дислипидемия (общий ХС > 5 ммоль/л, ХС-ЛПВП $< 1,2$ ммоль/л, триглицериды $> 1,7$ ммоль/л);
- гликемия венозной плазмы $\geq 6,1$ ммоль/л, но менее 7,0 ммоль/л.

На втором этапе проводились лабораторные и инструментальные методы исследования.

Статистические методы обработки полученных данных

Статистическая обработка полученных данных проведена при помощи пакета прикладных Statistica 10 фирмы StatSoft. Было получено графическое представление, позволяющее визуально оценить близость распределения к нормальному. На следующем этапе проводился анализ однородности выборки, то есть оценивалась возможность сопоставимости групп. На начальном этапе был проведен анализ распределения исследуемых параметров, в ходе которого путем использования процедур описательной статистики были получены следующие чис-

ловые характеристики выборки: число наблюдений, среднее, минимальное, максимальное значения, стандартное (среднее квадратическое) отклонение. Для сравнения средних по независимым выборкам использовался t-критерий Стьюдента. При сравнении выборочных средних трех и более совокупностей, использовался дисперсионный анализ по методу Р.А. Фишера. Какие пары различаются, более четко высчитывалось при помощи теста наименьшего значимого различия. Проводился также корреляционный анализ: линейные корреляции Пирсона, ранговые корреляции Спирмена, а также проводился множественный линейный регрессионный анализ с построением регрессионных моделей. При этом оценивался и уровень значимости p . При оценке достоверности выявленных различий и связей статистически достоверными считали различия $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст обследованных женщин составил $53,22 \pm 9,16$ лет. Пациентки были сопоставимы по основным антропометрическим показателям, сопутствующей экстрагенитальной патологии, по данным образа жизни (курение, соблюдение диеты и адекватная физическая нагрузка).

В опубликованных исследованиях значительное место уделяется изучению пери- и постменопаузальному периодам жизни как специфическому фактору риска развития ССЗ у женщин. Однако есть и другие, не менее значимые критические периоды и факторы в жизни женщины, также связанные с гормональными изменениями, например, возраст менархе, наступление беременности, роды, различные эндокринные нарушения. В недавно опубликованных рекомендациях Американской ассоциации кардиологов, посвященных профилактике ССЗ у женщин, акцентировалось внимание на том, что определенные нарушения, связанные с беременностью, могут свидетельствовать о наличии латентных сердечно-сосудистых и метаболических нарушениях и, независимо от других факторов риска, являться неблагоприятными для здоровья в будущем.

При оценке специфических факторов риска развития ССЗ нами показано, что возраст менархе колебался от 9 до 17 лет и составил в среднем $12,76 \pm 1,42$ года.

Гестационный СД в анамнезе встретился у 5 (3,1%) женщин, 1 и более беременностей в жизни были у 148 (91,3%) пациенток, гестационная артериальная гипертензия у 22 (13,58%) женщин, набранный вес во время беременности более 12 кг отмечен у 62 (38,27%) женщин, вес ребенка при рождении 4 кг и более встретился у 25 (29,08%) женщин, количество родов – 1 и более у 139 (85,8%) пациенток, 1 и более искусственное прерывание беременности было у 133 (82,09%) женщин, невынашивание беременности у 21 (12,96%) женщины, постменопауза различной продолжительности была у 110 (67,9%) женщин. Таким образом, репродуктивный период у большинства обследованных женщин был осложнен различной патологией женщин.

Нами проведена оценка частоты встречаемости традиционных факторов риска развития ССЗ у женщин в разных возрастных группах.

При оценке традиционных факторов ССЗ установлено, что АГ в 3,8 раз чаще выявлялась во 2-й группе женщин (29,3%, $n=36$), в сравнении с 3 (7,69%) пациентками 1-й группы. Ожирение ($ИМТ \geq 30$ кг/м² и/или окружность талии ≥ 80 см) во 2-й группе женщин (33 пациентки, 26,83%) отмечалось в 1,5 раза чаще чем у пациенток 1-й группы (7 женщин, 17,95%). Увеличение индекса ОТ/ОБ выявлено у 46,3% (57 пациенток) во 2-й группе и у 23,08% (9 пациенток) в 1-й группе. Повышение уровня гликированного гемоглобина установлено только у 20 (16,3%) женщин 2-й группы. В 3 раза чаще встречалась гипергликемия венозной плазмы натощак у женщин во 2-й группе (30 женщин, 24,39%) в сравнении с женщинами из 1-й группы (3 пациентки, 7,69%). Повышение уровня общего ХС, также отмечено преимущественно во 2-й группе пациенток (95 женщин, 77,24%), в сравнении с 1-й (21 женщина, 53,8%). Также с возрастом и наступлением менопаузы увеличивается уровень ХС-ЛПНП у 97 (78,86%) женщин во 2-й группе в сравнении с 22 (56,41%) женщинами 1-й группы. У пациенток 2-й группы в 2,3 раза чаще встречался более низкий уровень ХС-ЛПВП (44 пациентки, 35,77%), чем в 1-й

группе (6 женщин, 15,38%). Также, достоверно чаще у женщин 2-й группы определяется гипертриглицеридемия (21,14%, n=26), в сравнении с 1-й группой пациенток (5,13%, n=2). В каждой группе исследуемых наблюдалось менее 10 курящих женщин, поэтому данный параметр нами в дальнейшем не учитывался.

Таким образом, частота всех традиционных факторов риска развития ССЗ резко возрастает после 45 лет, что увеличивает риск развития ССЗ в 2 раза и составляет 44% по сравнению с более молодыми пациентками 1-й группы (22%), и подтверждает многочисленные данные современной литературы (Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M., et al., 2012; Nichols M., Townsend N., Luengo-Fernandez R., et al., 2012;).

При проведении дисперсионного и корреляционного анализов установлен ряд взаимосвязей между традиционными и специфическими факторами риска развития ССЗ.

Длина теломер была измерена у 158 женщин. Средняя длина теломер у женщин в возрасте 35–65 лет составила $9,83 \pm 0,48$ усл. ед, в 1-й группе (n=37) – $9,98 \pm 0,42$ усл. ед, во 2-й группе (n=121) женщин $9,78 \pm 0,48$ усл. ед. Установлено достоверное различие длины теломер у женщин в разных возрастных группах. Короче теломеры были у женщин во 2-й группе ($p < 0,05$). Активность теломеразы исследована у 99 женщин. Средняя активность теломеразы у обследованных женщин составила $0,57 \pm 0,43$, в 1-й группе (n=37) $0,69 \pm 0,66$, во 2-й группе (n=62) $0,54 \pm 0,33$, ($p=0,14$).

При проведении дисперсионного и корреляционного анализов, множественной линейной регрессии, нами установлена статистически значимая связь длины теломер с возрастом менархе, набранным весом 12 кг и более во время беременности, наступлением менопаузы (таблица 1).

Таблица 1. Взаимосвязь возраста менархе с длиной теломер

Возраст менархе	Длина теломер, усл.ед			p
	Раннее менархе (n=48) ±SE	Средний возраст менархе (n=99) ±SE	Позднее менархе (n=11) ±SE	
Общая группа (n=158)	9,62±0,07	9,90±0,05	9,72±0,14	<0,05
1-я группа (n=37)	9,95±0,17	9,99±0,08	9,90±0,25	0,93
2-я группа (n=121)	9,69±0,07	9,86±0,06	9,52±0,17	0,06

Примечание: SE – стандартная ошибка.

Таким образом, наши данные показали, что возраст наступления менархе взаимосвязан с длиной теломер. Для подтверждения связи возраста менархе и длины теломер мы провели тест наименьшего значимого различия. Достоверное различие длины теломер выявлено только между ранним и средним возрастом менархе ($p=0,04$). При проведении корреляционного анализа выявлена положительная корреляционная зависимость между возрастом менархе и длиной теломер ($r=0,20$, $p < 0,05$).

При проведении множественной линейной регрессии в качестве зависимой переменной была выбрана длина теломер. Независимыми переменными были возраст, традиционные и специфические для женщин факторы риска развития ССЗ (начало менархе, количество родов, количество аборт, крупный плод, гестационная артериальная гипертензия и набранный вес во время беременности 12 кг и более, невынашивание беременности, наступление менопаузы). Установлено, что возраст, уровень глюкозы венозной плазмы и набранный вес во время беременности 12 кг и более являются достоверно действующими независимым предикторами изменения длины теломер (таблица 2).

Таблица 2. Многомерный регрессионный анализ длины теломер в зависимости от возраста, традиционных и специфических факторов риска развития ССЗ у женщин

Предиктор	$\beta \pm SE$	t	P	R ²
Модель 1. Длина теломер – зависимая переменная				
Возраст, лет	-0,012±0,004	-2,89163	0,004	0,0574
Набранный вес во время беременности 12 кг и более	-0,212±0,079	-2,66241	0,008	
Крупный плод, кг	0,004±0,004	1,09	0,275	
Модель 2. Длина теломер – зависимая переменная				
Уровень глюкозы венозной плазмы, ммоль/л	-0,05890±0,030231	-1,94815	0,05	0,0751
Возраст, лет	-0,00766±0,004379	-1,74801	0,08	
Набранный вес во время беременности 12 кг и более	-0,16705±0,078551	-2,12660	0,03	
Общий холестерин, ммоль/л	-0,03667±0,032484	-1,12871	0,26	

Примечание: SE– стандартная ошибка; β –коэффициент регрессии.

Можно сделать вывод, что женщины с набранным во время беременности весом менее 12 кг являются носителями более длинных теломер.

Нами установлено, что менопауза является независимым предиктором изменения длины теломер (таблица 3).

Таблица 3. Многомерный регрессионный анализ длины теломер в зависимости от специфических и традиционных факторов риска развития ССЗ у женщин

Предиктор	$\beta \pm SE$	t	P	R ²
Модель. Длина теломер – зависимая переменная				
Гестационная артериальная гипертензия, мм рт. ст.	-0,714±0,365	-1,95421	0,06	0,0704
Наличие менопаузы	-0,629±0,327	-2,07327	0,03	
Дислипидемия	-0,332±0,295	-1,12482	0,26	

Примечание: SE – стандартная ошибка; β – коэффициент регрессии.

При исследовании и оценке активности теломеразы (у 99 женщин) с учетом специфических для женщин факторов риска развития нами определена ее связь лишь с набранным весом во время беременности 12 кг и более (таблица 4).

Таблица 4. Взаимосвязь набранного веса во время беременности 12 кг и более у женщин с активностью теломеразы

Набранный вес при беременности 12 кг и более	Активность теломеразы		p
	Не более 12 кг±SE	Более 12 кг±SE	
Общая группа	0,58±0,35 (n=62)	0,55±0,54 (n=37)	0,77
1-я группа	0,52±0,34 (n=11)	0,86±0,86 (n=11)	0,24
2-я группа	0,59±0,35 (n=51)	0,42±0,25(n=26)	0,03

Примечание: SE – стандартная ошибка.

Как следует из проведенных исследований, достоверное отличие активности теломеразы у женщин, набравших вес во время беременности 12 кг и более наблюдалось только в 2-й группе ($p < 0,05$). Нами установлена отрицательная кор-

реляционная связь активности теломеразы с набранным весом во время беременности 12 кг и более ($r=-0,28$, $p < 0,05$).

При проведении корреляционного анализа выявлена взаимосвязь уровней половых гормонов (ФСГ, эстрадиол) с традиционными факторами риска развития ССЗ у женщин в разных возрастных группах.

Проведенный анализ уровня ФСГ показал положительные корреляционные связи с уровнями: САД, гликированного гемоглобина, ХС-ЛПНП, общего ХС, триглицеридов в общей и во 2-й группах женщин. В 1-й группе женщин связей не найдено.

Нами выявлены отрицательные корреляционные связи уровня эстрадиола с показателями: САД, индекса ОТ/ОБ, гликированного гемоглобина, общего ХС, ХС-ЛПНП в общей группе женщин и во 2-й с ХС-ЛПНП.

При проведении множественного регрессионного анализа установлена взаимосвязь длины теломер с уровнем ФСГ и эстрадиола (таблица 5).

Таблица 5. Многомерный регрессионный анализ длины теломер в зависимости от уровня половых гормонов

Предиктор	$\beta \pm SE$	T	P	R ²
Модель. Длина теломер – зависимая переменная				
Эстрадиол, пмоль/л	0,000922±0,000398	2,31	0,02	0,0270
Пролактин, мМЕ/л	0,0001±0,00036	0,38	0,70	
ФСГ, МЕ/л	-0,003±0,0017	-1,91	0,05	
ЛГ, МЕ/л	-0,003±0,002	-1,43	0,15	

Примечание: SE – стандартная ошибка; β – коэффициент регрессии.

Таким образом, сокращение длины теломер является признаком многих возраст-ассоциированных заболеваний. Полученные нами результаты проведенного исследования позволяют предположить, что еще одними маркерами сосудистого старения могут быть длина теломер и активность теломеразы.

ВЫВОДЫ

1. Частота традиционных факторов рисков развития ССЗ у женщин тесно связана с возрастом: у пациенток до 45 лет их частота составляет 22%, после 45 лет возрастает в 2 раза (44%). Самыми значимыми из специфических для женщин факторов риска развития ССЗ являются: ранний возраст менархе, гестационная артериальная гипертензия и набранный вес во время беременности 12 кг и более, наступление менопаузы.

2. Установлена корреляционная зависимость специфических и традиционных факторов риска развития ССЗ у женщин. Возраст менархе статистически достоверно взаимосвязан с: ожирением ($r=-0,49$, $p<0,001$), АГ ($r=-0,25$, $p<0,01$), повышенным уровнем гликированного гемоглобина ($r=-0,15$, $p<0,05$). Выявлены прямые корреляционные связи гестационной артериальной гипертензии с: повышенным уровнем гликированного гемоглобина ($r=0,45$, $p<0,05$), гипергликемией венозной плазмы ($r=0,42$, $p<0,05$), АГ ($r=0,24$, $p<0,05$), ожирением ($r=0,23$, $p<0,05$). У женщин, набравших вес во время беременности 12 кг и более выявлены положительные корреляционные связи с: повышенным уровнем гликированного гемоглобина ($r=0,24$, $p<0,05$), ожирением ($r=0,17$, $p<0,05$), гипергликемией венозной плазмы ($r=0,18$, $p<0,05$). У женщин в постменопаузе показана прямая взаимосвязь с: повышенным уровнем гликированного гемоглобина ($r=0,49$, $p<0,05$), гиперхолестеринемией ($r=0,27$, $p<0,05$), АГ ($r=0,17$, $p<0,05$), абдоминальным ожирением ($r=0,16$, $p<0,05$).

3. Укорочение длины теломер взаимосвязано только с тремя специфическими факторами риска развития ССЗ: ранним менархе ($r=0,20$, $p<0,05$), набранным весом во время беременности 12 кг и более ($r=-0,21$, $p<0,01$) и наступлением менопаузы ($r=-0,63$, $p<0,05$). Активность теломеразы взаимосвязана только с весом 12 кг и более, набранным во время беременности ($r=-0,28$, $p<0,05$).

4. Показана важная роль уровней половых гормонов и уменьшения длины теломер в риске развития ССЗ. Изменения уровней ФСГ, ЛГ до перименопаузальных значений имеют прямые корреляционные связи с традиционными факторами риска развития ССЗ со значениями: общего ХС ($r=0,29$, $p<0,001$), ХС-ЛПНП

($r=0,28$, $p<0,001$), триглицеридов ($r=0,19$, $p=0,01$), уровня САД ($r=0,22$, $p<0,01$), гликированного гемоглобина ($r=0,18$, $p=0,01$), глюкозы венозной плазмы ($r=0,19$, $p=0,01$), ИМТ ($r=0,17$, $p<0,05$). Выявлена обратная корреляционная связь между эстрадиолом и: САД ($r=-0,25$, $p=0,001$), индексом ОТ/ОБ ($r=-0,16$, $p<0,05$), общим ХС ($r=-0,17$, $p<0,05$). При проведении множественной линейной регрессии установлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между длиной теломер и уровнем ФСГ ($r=-0,15$, $p=0,05$), положительная с эстрадиолом ($r=0,18$, $p<0,05$).

5. Комплекс профилактических мероприятий по снижению риска развития ССЗ помимо общепринятых должен включать: коррекцию избыточного веса девочек к моменту наступления менархе, контроль веса и АД во время беременности, применение МГТ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Профилактика ССЗ должна начинаться с детства. Предметом пристального внимания гинекологов и эндокринологов должны быть ключевые специфические факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин: возраст менархе и вес к моменту наступления менархе.

Задачей акушеров-гинекологов является обязательная коррекция набора веса более 12 кг во время беременности, коррекция гестационной артериальной гипертензии.

Особое внимание гинекологами, эндокринологами и кардиологами должно быть уделено здоровью женщин после 45 лет, в связи с возрастанием риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в 2 раза.

Длина теломер связана со специфическими для женщин факторами риска развития ССЗ с: ранним менархе, набранным весом во время беременности 12 кг и более и менопаузой, что позволяет предположить, что длина теломер может претендовать на роль раннего маркера ССЗ у женщин. Поэтому выявляя специфические факторы риска развития ССЗ на ранних этапах репродуктивного здоровья, мы можем предположительно влиять на продолжительность жизни конкретной женщины.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Лопатина О.В.** Факторы женского здоровья с точки зрения старения репродуктивной системы и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний / Лопатина О.В., Балан В.Е., Ткачева О.Н., Шарашкина Н.В., Журавель А.С.// **Альманах клинической медицины.** – 2015. – №37. – С. 111–117 (**перечень ВАК РФ**).

2. **Лопатина О.В.** Особенности клеточного старения у женщин в различные периоды жизни / Лопатина О.В., Балан В.Е., Ткачева О.Н., Шарашкина Н.В., Журавель А.С.// **Российский вестник акушера-гинеколога.** – 2015. – Т. 15. – № 2. – С.62–67 (**перечень ВАК РФ**).

3. Журавель А.С. Сосудистое старение у женщин в климактерии и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний / Журавель А.С., Балан В.Е., Ткачева О.Н., Шарашкина Н.В., **Лопатина О.В.**, Ананьев В.А., Орлова С.А.// **Российский вестник акушера-гинеколога.** – 2015. – Т. 15. – №2. – С.56–61 (**перечень ВАК РФ**).

4. Балан В.Е. Эволюция менопаузальной гормонотерапии: от стандартных доз к ультранизким / Балан В.Е., Журавель А.С., **Лопатина О.В.**, Орлова С.А.// **Медицинский совет.** – 2016. – № 2. – С.74–78 (**перечень ВАК РФ**).

5. Балан В.Е. Новые аспекты менопаузальной гормонотерапии: вновь о длительности терапии / Балан В.Е., Журавель А.С., **Лопатина О.В.**, Орлова С.А.// **Медицинский алфавит.** – 2016. – Т. 1. – № 7(207). – С.74–78 (**перечень ВАК РФ**).

6. Балан В.Е. Менопаузальная гормонотерапия или андрогены? / Балан В.Е., Журавель А.С., **Лопатина О.В.**// **Медицинский алфавит.** – 2016. – Т.3. – № 27 (290). – С. 20–25 (**перечень ВАК РФ**).

7. Балан В.Е. Влияние экстракта красного клевера на скорость распространения пульсовой волны у женщин в климактерии. Балан В.Е., Журавель А.С., Рожкова О.В., Рафаэлян И.В.// **Климактерий.** –2016. –№ 3. – С.11–16.