

Рубрика: неинвазивная аритмология

© И.В. НЕЙФЕЛЬД, А.Р. КИСЕЛЕВ, А.С. КАРАВАЕВ, М.Д. ПРОХОРОВ,
И.В. БОБЫЛЕВА, В.И. ГРИДНЕВ, В.Ф. КИРИЧУК, И.Е. РОГОЖИНА, 2014
© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2014

УДК 618.173:612.172.2

DOI: 10.15275/annaritmol.2014.2.4

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ И ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

Тип статьи: оригинальная статья

И.В. Нейфельд¹, А.Р. Киселев², А.С. Караваев³, М.Д. Прохоров⁴, И.В. Бобылева¹, В.И. Гриднев², В.Ф. Киричук¹, И.Е. Рогожина¹

¹ ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава РФ; ул. Большая Казачья, 112, г. Саратов, 410012, Российская Федерация;

² ФГБУ «Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии» Минздрава РФ; ул. Чернышевского, 141, г. Саратов, 410028, Российская Федерация;

³ ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского» Минобрнауки РФ; ул. Астраханская, 83, г. Саратов, 410012, Российская Федерация;

⁴ Саратовский филиал ФГБУН «Институт радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова» РАН; ул. Зеленая, 38, г. Саратов, 410019, Российская Федерация

Нейфельд Ирина Вольдемаровна, канд. мед. наук, доцент;

Киселев Антон Робертович, доктор мед. наук, вед. научн. сотр., e-mail: kiselev@cardio-it.ru;

Караваев Анатолий Сергеевич, канд. физ.-мат. наук, ст. научн. сотр., доцент;

Прохоров Михаил Дмитриевич, доктор физ.-мат. наук, вед. научн. сотр.;

Бобылева Ирина Владимировна, аспирант;

Гриднев Владимир Иванович, доктор мед. наук, руководитель Центра продвижения новых кардиологических информационных технологий;

Киричук Вячеслав Федорович, доктор мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой;

Рогожина Ирина Евгеньевна, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой

Цель. Изучение особенностей вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у женщин в перименопаузе с учетом различий их клинического статуса.

Материал и методы. В одномоментное исследование были включены 185 женщин в постменопаузе ($59,3 \pm 8,5$ года) и 104 женщины с сохраненным менструальным циклом ($45,1 \pm 5,8$ года). Был оценен общий клинический статус, наличие приливов, тяжесть климактерического синдрома (индекс Купермана), уровни половых гормонов (эстрадиол, фолликулостимулирующий гормон, дегидроэпиандростерон сульфат и тестостерон), показатели вариабельности сердечного ритма (средняя частота сердечных сокращений, SDNN, RMSSD, PNN50, коэффициент вариации, а также спектральные мощности низко- и высокочастотного спектральных диапазонов, выраженные в абсолютных единицах и в процентах от общей мощности спектра) и синхронизованности низкочастотных (около 0,1 Гц) колебаний в вариабельности сердечного ритма и фотоплетизмограмме (показатель S).

Результаты. Не было выявлено статистически значимых различий между группами женщин с сохраненным менструальным циклом и в менопаузе по большинству показателей вегетативной регуляции кровообращения (кроме среднего уровня частоты сердечных сокращений). Большинство оцененных показателей вариабельности сердечного ритма коррелировали (коэффициент корреляции r составлял 0,17–0,24) со сроком естественной менопаузы. С давностью наступления хирургической менопаузы коррелировал только показатель синхронизованности колебаний с частотой около 0,1 Гц – S ($r = -0,41$, $p = 0,039$). Также выявлены статистически (но не клинически) значимые корреляции между некоторыми показателями вегетативной регуляции и уровнями половых гормонов.

Заключение. Не было выявлено клинически значимых ассоциаций показателей вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы и характеристик менопаузального статуса женщины (уровни половых гормонов, приливы, индекс Купермана). Однако были показаны статистически (но

не клинически) значимые корреляции ряда показателей вегетативной регуляции с давностью наступления менопаузы (с естественной менопаузой: SDNN, коэффициент вариации, RMSSD, PNN50, мощности низко- и высокочастотного спектрального диапазона, выраженные в абсолютных значениях; с хирургической менопаузой: показатель S) и уровнями половых гормонов.

Ключевые слова: менопауза; половые гормоны; вариабельность сердечного ритма; колебания с частотой около 0,1 Гц; синхронизация; вегетативная дисфункция.

PECULIARITIES OF INDEXES OF AUTONOMIC REGULATION OF BLOOD CIRCULATION AND HEART RATE VARIABILITY IN PERIMENOPAUSAL WOMEN

I.V. Neyfel'd¹, A.R. Kiselev², A.S. Karavaev³, M.D. Prokhorov⁴, I.V. Bobyleva¹, V.I. Gridnev², V.F. Kirichuk¹, I.E. Rogozhina¹

¹ Saratov State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation;

ulitsa Bol'shaya Kazach'ya, 112, Saratov, 410012, Russian Federation;

² Saratov Research Institute of Cardiology of Ministry of Health of the Russian Federation;

ulitsa Chernyshevskogo, 141, Saratov, 410028, Russian Federation;

³ Saratov State University Ministry of Education and Science of the Russian Federation;

ulitsa Astrakhanskaya, 83, Saratov, 410012, Russian Federation;

⁴ Saratov Branch of the Institute of Radio Engineering and Electronics of Russian Academy of Sciences;

ulitsa Zelenaya, 38, Saratov, 410019, Russian Federation

Neyfel'd Irina Vol'demarovna, MD, PhD, Associate Professor;

Kiselev Anton Robertovich, MD, DM, Leading Research Associate, e-mail: kiselev@cardio-it.ru;

Karavaev Anatoliy Sergeevich, Candidate of Physico-Mathematical Sciences, Senior Research Associate, Associate Professor;

Prokhorov Mikhail Dmitrievich, Doctor of Physico-Mathematical Sciences, Leading Research Associate;

Bobyleva Irina Vladimirovna, Postgraduate;

Gridnev Vladimir Ivanovich, MD, DM, Head of Centre of New Cardiological Informational Technologies;

Kirichuk Vyacheslav Fedorovich, MD, DM, Professor, Honored Scientist of Russian Federation, Chief of Chair;

Rogozhina Irina Evgen'evna, MD, DM, Professor, Chief of Chair

Objective. This study deals with investigation of cardiovascular system autonomic control in perimenopausal women taking into account the differences in their clinical status.

Material and methods. We studied 185 perimenopausal women (59.3 ± 8.5 years) and 104 women with conserved menstrual cycle (45.1 ± 5.8 years). We estimated the general clinical status, presence of hot flushes, heaviness of climacteric syndrome (Kupperman index), sex hormone levels (estradiol, follicle stimulating hormone, dehydroepiandrosterone sulfate, and testosterone), indexes of heart rate variability (heart rate, SDNN, CV, RMSSD, PNN50, power of low and high frequency bands in ms² and percents), and index S of synchronization between low-frequency (about 0.1 Hz) oscillations in heart rate variability and photoplethysmograph.

Results. We have not revealed statistically significant differences in the most of indexes of autonomic regulation of blood circulation (except heart rate) between the women groups with conserved menstrual cycle and in menopause. The majority of heart rate variability indexes correlated with the term of natural menopause (correlation coefficient r took values from 0.17 to 0.24). Remoteness of surgical menopause beginning correlated only with index S of synchronization between 0.1 Hz oscillations ($r = -0.41$, $p = 0.039$). Statistically (not clinically) significant correlations were revealed between several indexes of autonomic regulation and sex hormone levels.

Conclusion. We have not revealed clinically significant correlations between the indexes of cardiovascular system autonomic regulation and characteristics of menopausal status in women (sex hormone levels, hot flushes, and Kupperman index). However, we have shown statistically (not clinically) significant correlations between several indexes of autonomic regulation and remoteness of menopause beginning (SDNN, CV, RMSSD, PNN50, power of low and high frequency bands correlated with natural menopause while index S correlated with surgical menopause) and sex hormone levels.

Key words: menopause; sex hormone; heart rate variability; 0.1 Hz oscillations; synchronization; autonomic dysfunction.

Введение

Известно, что клинические проявления климактерического синдрома у женщин ассоциированы с различными вегетативными нарушениями, в том числе на уровне сердечно-сосудистой системы [1]. В частности, приливы и нарушения сна тесно связаны с гиперсимпати-

котонией и снижением парасимпатических влияний на сердце [1, 2].

Изучение вариабельности сердечного ритма (ВСР) является в настоящее время наиболее распространенным подходом к оценке вегетативной дисфункции в системе кровообращения, являющейся доказанным фактором риска раз-

вития неблагоприятных событий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [3–5]. Помимо изучения общепринятых показателей ВСП, оценивающих состояние механизмов вегетативной регуляции преимущественно на уровне функции сердца, в последнее время развиваются новые подходы системного анализа статуса вегетативной регуляции кровообращения. Наша научная группа ранее предложила метод выявления системной дисфункции вегетативной регуляции кровообращения на основе изучения синхронизованности низкочастотных (около 0,1 Гц) колебаний, выявляемых в ритме сердца и фотоплетизмограмме (ФПГ) [3, 4, 6]. В ряде работ показана целесообразность клинического применения предложенного подхода у пациентов с острым коронарным синдромом, перенесенным инфарктом миокарда, а также артериальной гипертонией [7–9].

Различия между женщинами до и после менопаузы по показателям ВСП выявлялись ранее рядом авторов [10, 11]. При этом вегетативный статус женщин может зависеть от различных факторов: возраста, репродуктивного статуса, наличия сердечно-сосудистых заболеваний, проводимой заместительной гормональной терапии и т. д. [4, 12–15]. Однако остается множество нерешенных вопросов в области изучения особенностей вегетативной дисфункции у женщин в постменопаузе. В частности, в доступной литературе имеются противоречивые данные о связи уровня половых гормонов, который может корректироваться у данных женщин при помощи заместительной гормональной терапии, и выраженности вегетативных нарушений, оцениваемых по показателям ВСП [11, 14–16]. Также не уточнено значение других вышеупомянутых факторов в развитии (или коррекции) вегетативной дисфункции у женщин в постменопаузе.

Цель исследования – изучение особенностей вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у женщин в перименопаузальный период, с учетом различий их клинического статуса.

Материал и методы

Объект исследования

В одномоментное исследование было включено 185 женщин с отсутствием менструальной функции – группа *mensis* (–), в возрасте $59,3 \pm 8,5$ года ($M \pm \sigma$), и 104 женщины с сохраненным менструальным циклом – группа *mensis* (+), в возрасте $45,1 \pm 5,8$ года ($M \pm \sigma$). Обе

группы пациенток проходили полное обследование и при необходимости – лечение в клинике Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского. Оценивали уровни следующих половых гормонов: эстрадиола, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), дегидроэпиандростерона сульфата (ДГА-С) и тестостерона.

Критерий включения в исследование: возраст 35–70 лет.

Критерии исключения:

- нарушения сердечного ритма и проводимости, препятствующие анализу ВСП;
- врожденные и приобретенные пороки сердца;
- эндокринные заболевания, кроме сахарного диабета в стадии компенсации;
- прочие хронические заболевания в стадии обострения.

Клиническая характеристика пациенток, включенных в исследование, представлена в таблице 1. Показано, что пациентки группы *mensis* (–) старше группы *mensis* (+), они имеют статистически значимо более высокую частоту встречаемости приливов, стенокардии, артериальной гипертонии и сахарного диабета, а также характерные для менопаузы изменения профиля половых гормонов. Важно отметить, что гипертония, представляющая собой один из ключевых факторов сердечно-сосудистого риска, в два раза чаще встречается у женщин в группе *mensis* (–). Данный факт подтверждается существующими исследованиями [17, 18]. Сахарный диабет, не выявленный ни у одной из пациенток в группе *mensis* (+), встречается примерно у 8% женщин в группе *mensis* (–); другие авторы также отмечали повышенную частоту встречаемости нарушений углеводного обмена у пациенток после менопаузы [19].

В группе *mensis* (–) у 161 женщины мы имели дело с менопаузой естественного течения, а у 26 пациенток – с хирургической. Сравнительная клиническая характеристика данных двух подгрупп представлена в таблице 2. Выявлено, что женщины с хирургической менопаузой моложе. Они имели большую частоту встречаемости приливов, а также ряд отличий в профиле половых гормонов (более низкие значения уровня эстрадиола и тестостерона, более высокие – ФСГ и ДГА-С).

Регистрация биосигналов

Синхронную регистрацию сигналов электрокардиограммы (ЭКГ), ФПГ и механической записи дыхания производили в состоянии покоя

Таблица 1

Клиническая характеристика групп женщин с сохраненным менструальным циклом и менопаузой

Показатель	Mensis (+) (n = 104)	Mensis (–) (n = 187)	p
Возраст, лет	46 (41; 49)	60 (53; 65)	<0,001
<i>Гинекологический статус</i>			
Приливы, %	13,6	57,8	<0,001
Эстрадиол, пмоль/л	133 (121; 146)	74 (68; 84)	<0,001
ФСГ, МЕ/л	27 (24; 37)	80 (73; 85)	<0,001
Тестостерон, нмоль/л	1,7 (1,3; 2,0)	1,3 (1,1; 1,5)	<0,001
ДГА-С, нмоль/л	2,0 (1,2; 2,1)	5,7 (4,8; 5,9)	<0,001
ЗГТ, %	1,9	4,9	0,208
<i>Антропометрические показатели</i>			
Рост, см	164 (160; 167)	163 (159; 165)	0,096
Вес, кг	73 (64; 86)	72 (66; 84)	0,452
ИМТ, кг/м ²	26,5 (24,2; 31,4)	27,1 (25,1; 31,6)	0,155
<i>Сердечно-сосудистый статус</i>			
САД, мм рт. ст.	120 (110; 135)	135 (120; 140)	0,021
ДАД, мм рт. ст.	80 (70; 100)	90 (80; 100)	0,035
ИБС, стенокардия, %	6,7	29,9	<0,001
Перенесенный инфаркт миокарда, %	0	2,7	0,089
Артериальная гипертензия, %	26,9	55,4	<0,001
Перенесенный мозговой инсульт, %	0	2,2	0,131
Сахарный диабет, %	0	8,2	0,032
<i>Образ жизни</i>			
Курение, %	8,7	6,0	0,392

Примечание. Количественные данные представлены в виде Ме (25%; 75%), качественные – в виде частоты встречаемости (%).

ЗГТ – заместительная гормональная терапия; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Таблица 2

Клиническая характеристика групп женщин с естественной и хирургической менопаузой

Показатель	Естественная менопауза (n = 161)	Хирургическая менопауза (n = 26)	p
Возраст, лет	60 (54; 65)	48 (45; 60)	<0,001
<i>Гинекологический статус</i>			
Приливы, %	52,8	92,3	0,001
Эстрадиол, пмоль/л	74 (68; 85)	68 (57; 74)	<0,001
ФСГ, МЕ/л	78 (70; 83)	87 (83; 88)	<0,001
Тестостерон, нмоль/л	1,3 (1,1; 1,6)	1,1 (0,9; 1,2)	<0,001
ДГА-С, нмоль/л	5,5 (4,4; 5,8)	5,9 (5,8; 6,1)	<0,001
ЗГТ, %	4,4	7,7	0,789
<i>Антропометрические показатели</i>			
Рост, см	163 (160; 165)	164 (158; 165)	0,128
Вес, кг	73 (66; 84)	67 (64; 86)	0,191
ИМТ, кг/м ²	27,3 (25,7; 31,6)	25,8 (24,2; 32,0)	0,233
<i>Сердечно-сосудистый статус</i>			
САД, мм рт. ст.	140 (120; 150)	120 (115; 160)	0,054
ДАД, мм рт. ст.	90 (80; 100)	80 (75; 100)	0,526
ИБС, стенокардия, %	30,6	26,9	0,765
Перенесенный инфаркт миокарда, %	3,2	0	0,799
Артериальная гипертензия, %	56,2	53,8	0,847
Перенесенный мозговой инсульт, %	2,5	0	0,841
Сахарный диабет, %	6,9	19,2	0,316
<i>Образ жизни</i>			
Курение, %	3,8	23,1	0,115

(горизонтальное положение тела) с частотой 250 Гц при 12-разрядном разрешении в течение 10 мин. Подготовительный этап перед началом регистрации биосигналов составлял 5 мин, в течение которых испытуемые находились в состоянии покоя в положении лежа. Запись ФПГ, характеризующую кровенаполнение дистального сосудистого русла, выполняли с использованием пульсоксиметрического датчика с дистальной фаланги указательного пальца руки. Все исследования проводили в относительно стандартных условиях спонтанного дыхания (что контролировалось при помощи записи дыхания) в утренние часы (9.00–10.00).

Для дальнейшего анализа отбирали записи ЭКГ и ФПГ без помех, экстрасистол, выраженного линейного тренда и переходных процессов.

Оценка параметров ВСР

При помощи программы «Кардиостат» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2008613910 от 15.08.2008) оценивали следующие временные и спектральные показатели ВСР: средняя частота сердечных сокращений (ЧСС), стандартное отклонение интервалов NN (SDNN), коэффициент вариации (CV), квадратный корень средних квадратов разницы между смежными интервалами NN (RMSSD), пропорция интервалов между смежными интервалами NN, превосходящими 50 мс, к общему количеству интервалов NN в записи (PNN50), спектральные мощности в низкочастотных диапазонах спектра (LF) и высокочастотных (HF), выраженные в абсолютных значениях (мс²) и в процентах от суммарной мощности спектра во всех диапазонах [3, 4].

Оценка синхронизованности колебаний с частотой около 0,1 Гц в сердце и дистальном сосудистом русле

Использовали ранее разработанный метод изучения функционального состояния сердечно-сосудистой системы на основе анализа синхронизованности колебаний с частотой около 0,1 Гц (патент на изобретение № 2374986 от 10.12.2008).

С целью выделения колебаний с частотой около 0,1 Гц из ВСР проводили полосовую фильтрацию последовательности интервалов R–R ЭКГ: удаляли высокочастотные (HF; > 0,15 Гц) и очень низкочастотные (ULF; < 0,05 Гц). Затем вычисляли фазу φ_1 колебаний с частотой около 0,1 Гц в ВСР, используя преоб-

разование Гильберта. Колебания с частотой около 0,1 Гц из сигнала ФПГ выделяли аналогичным образом, вычисляя фазу φ_2 колебаний с частотой около 0,1 Гц в ФПГ. Отметим, что ФПГ мы анализировали как периодический волновой процесс, без изучения отдельных показателей кривой сигнала.

Синхронизацию между колебаниями с частотой около 0,1 Гц, выделенными из последовательности интервалов R–R и из ФПГ, определяли, вычисляя разность фаз:

$$\varphi = \varphi_1 - \varphi_2$$

где φ — относительная фаза. При этом на графике зависимости относительной фазы от времени имеется участок, на котором φ колеблется около некоторого постоянного значения, то есть можно считать, что имеет место фазовая синхронизация. Затем подсчитывали общую длительность всех подобных участков и выражали в процентах от длительности всей записи — определяли суммарный процент синхронизации S . С помощью такого показателя мы характеризовали относительное время синхронизации между колебаниями с частотой около 0,1 Гц в ФПГ и ВСР. Вычисление значений S выполнялось при помощи «Программы для исследования синхронизованности между ритмами сердечно-сосудистой системы человека с контролем статистической значимости результатов (Синхрокард)» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2008613908 от 15.08.2008).

Методы статистического анализа

Предварительно была произведена проверка соответствия изучаемых показателей закону нормального распределения на основе вычисления W-критерия Шапиро–Уилка. Выявлено, что не все показатели имеют нормальное распределение, поэтому дальнейший анализ производили методами непараметрической статистики. Переменные сравнивали на основе критерия Вилкоксона, группы — U-критерия Манна–Уитни. Зависимости между показателями изучали при помощи корреляционного анализа Спирмена и множественного регрессионного анализа (с включением количественных и качественных показателей).

Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона — Me (25%; 75%). Качественные показатели (типа «да/нет») оформлены в виде частот встречаемости, выраженных в процентах.

Таблица 3

**Показатели вегетативной регуляции системы кровообращения
у женщин с сохраненным менструальным циклом и менопаузой**

Показатель	Mensis (+) (n=104)	Mensis (-) (n=187)	p
<i>Временные показатели ВСР</i>			
ЧСС, уд/мин	75 (69; 82)	72 (65; 80)	0,012
SDNN	32,8 (24,0; 48,9)	33,7 (24,9; 53,9)	0,371
CV	4,0 (2,8; 6,0)	4,1 (2,9; 6,6)	0,604
RMSSD	23,1 (13,3; 42,9)	27,3 (16,4; 58,0)	0,080
PNN50	1,5 (0,2; 6,2)	2,3 (0,3; 9,5)	0,159
<i>Спектральные показатели ВСР</i>			
HF, мс ²	75,2 (29,7; 204,2)	102,1 (33,4; 434,5)	0,055
LF, мс ²	106,9 (54,8; 225,7)	116,3 (57,8; 456,8)	0,277
HF, %	23,7 (10,2; 40,7)	26,8 (14,6; 41,0)	0,091
LF, %	27,9 (20,9; 35,1)	28,0 (18,2; 40,9)	0,793
<i>Показатель синхронизации колебаний с частотой около 0,1 Гц в сердце и дистальном сосудистом русле</i>			
S, %	46,9 (40,3; 55,9)	43,6 (34,1; 55,3)	0,087

Статистические расчеты проводились при помощи программного пакета «Statistica» 6,1. Надежность используемых статистических оценок принималась равной не менее 95%.

Результаты

Сравнение групповых значений показателей вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у женщин с сохраненным менструальным циклом в периоде менопаузального перехода

Изучение групповых особенностей характеристик вегетативной регуляции системы кровообращения в группах *mensis (+)* и *mensis (-)* не выявило статистически значимых различий по большинству показателей (табл. 3). Исключение составил только средний уровень ЧСС, имевший несколько более высокие значения у пациенток группы *mensis (+)*.

Также не было выявлено статистически значимых различий по показателям вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы между подгруппами женщин с естественной и хирургической менопаузой.

Корреляционный анализ показателей вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы со сроком менопаузы

При использовании корреляции Спирмена изучена зависимость показателей ВСР и синхронизации колебаний с частотой около 0,1 Гц в ВСР и ФПГ от длительности постменопаузаль-

ного периода среди женщин с естественной и хирургической менопаузой (табл. 4).

Выявлена слабая, но статистически значимая положительная корреляция большинства временных и спектральных показателей ВСР со сроком естественной менопаузы у женщин. Показатель синхронизации *S* не был ассоциирован со сроком менопаузы у данных пациенток.

В подгруппе женщин с хирургической менопаузой значимо отрицательно коррелировал (средняя сила связи) с продолжительностью постменопаузы только показатель синхронизации *S*. Коэффициенты корреляции для других вегетативных показателей не достигли уровня статистической значимости. И если для временных показателей ВСР абсолютные значения данных коэффициентов сопоставимы с таковыми у женщин с естественной менопаузой, при этом их статистическая незначимость может объясняться небольшой численностью подгруппы, то применительно к спектральным оценкам вероятность наличия связи со сроком менопаузы практически равна нулю.

Корреляционный анализ ассоциации показателей вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы с уровнем половых гормонов

В ходе изучения корреляционных взаимосвязей показателей вегетативной регуляции с уровнями половых гормонов у женщин до и после менопаузы был выявлен ряд статистически значимых, но слабых связей (табл. 5). Коэффици-

Таблица 4

**Коэффициенты корреляции показателей вегетативной регуляции
системы кровообращения со сроком менопаузы**

Показатель	Естественная менопауза (n=161)	p	Хирургическая менопауза (n=26)	p
<i>Временные показатели ВСП</i>				
ЧСС, уд/мин	-0,03	0,717	-0,20	0,347
SDNN	0,21	0,006	0,15	0,464
CV	0,22	0,005	0,11	0,609
RMSSD	0,23	0,004	0,20	0,336
PNN50	0,24	0,002	0,06	0,791
<i>Спектральные показатели ВСП</i>				
HF, мс ²	0,22	0,005	-0,01	0,978
LF, мс ²	0,17	0,033	0,06	0,790
HF, %	0,18	0,023	-0,07	0,752
LF, %	-0,07	0,405	-0,09	0,671
<i>Показатели синхронизации колебаний с частотой около 0,1 Гц в сердце и дистальном сосудистом русле</i>				
S, %	-0,08	0,338	-0,41	0,039

Таблица 5

**Коэффициенты корреляции показателей вегетативной регуляции системы кровообращения
с уровнями половых гормонов в общей группе,
а также среди женщин с менопаузой и сохраненным менструальным циклом**

Показатель	Группа	Эстрадиол	p	ФСГ	p	Тестостерон	p	ДГА-С	p
ЧСС, уд/мин	1	0,14	0,016	-0,13	0,030	0,14	0,014	-0,12	0,034
SDNN	1								
	2	-	-	-	-	-0,19	0,011	-	-
CV	1								
	2	-	-	0,15	0,036	-0,19	0,008	-	-
RMSSD	1			0,14	0,015	-0,16	0,006	0,14	0,020
	2	-	-	0,15	0,037	-0,20	0,005	-	-
PNN50	1			0,12	0,036	-0,13	0,031	0,12	0,042
	2	-	-	0,15	0,045	-0,20	0,006	-	-
HF, мс ²	1			0,15	0,009	-0,15	0,013	0,13	0,026
	2	-	-	-	-	-0,17	0,023	-	-
LF, мс ²		-	-	-	-	-	-	-	-
HF, %	1	-	-	0,13	0,028	-	-	0,12	0,033
LF, %		-	-	-	-	-	-	-	-
S, %	1	0,16	0,005	-0,17	0,003	0,16	0,006	-0,13	0,032
	2	-	-	-0,18	0,016	-	-	-	-
	3	-	-	0,22	0,028	-	-	0,20	0,039

Примечание. 1 – общая группа; 2 – женщины с менопаузой; 3 – женщины с сохраненным менструальным циклом.

«-» – нет статистически значимой корреляции ($p > 0,05$).

енты корреляции определялись как отдельно для женщин с сохраненным менструальным циклом, так и в общей группе в целом.

Частота сердечных сокращений коррелировала с половыми гормонами только в общей группе, подтверждая ассоциированность различий, приведенных в таблице 1 для гормонов и в таблице 3 для ЧСС.

Отметим, что статистически значимые коэффициенты корреляции получены для ряда вегетативных показателей (RMSSD, PNN50 и др.) в группе *menstrualis* (–) и/или общей группе, не достигая в группе *menstrualis* (+) даже уровня статистической значимости. Исключение для группы *menstrualis* (+) составила корреляция показателя *S* с ФСГ и ДГА-С.

Не коррелировали с уровнями половых гормонов у женщин показатели низкочастотного диапазона спектра ВСП (LF и LF %).

Чаще статистически значимая корреляция (пусть и слабая) с вегетативными показателями выявлялась для ФСГ и тестостерона (см. табл. 5).

Отметим, что у женщин с хирургической менопаузой показатель *S* статистически значимо коррелировал с ФСГ и ДГА-С: $-0,44$ ($p=0,028$) и $-0,47$ ($p=0,017$) соответственно. Других значимых коэффициентов корреляции в указанной подгруппе получено не было. В то же время среди пациенток с естественной менопаузой отмечались значения коэффициентов корреляции и их статистическая значимость, аналогичные таковым в группе *menstrualis* (–), основной частью которой они и являлись.

Отметим, что в нашем исследовании не выявлено ассоциаций вегетативных показателей с наличием приливов и тяжестью климактерического синдрома, оцениваемого по индексу Купермана.

Многомерный анализ зависимости показателя синхронизации колебаний с частотой около 0,1 Гц в ритме сердца и кровенаполнения дистального сосудистого русла от клинического статуса женщин в пре- и постменопаузе

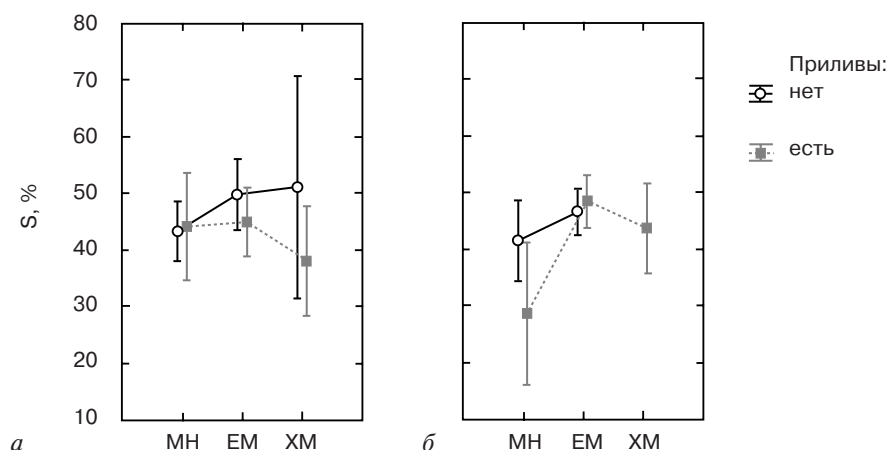
Для изучения множественных ассоциативных связей между показателем синхронизации колебаний с частотой около 0,1 Гц в сердце и дистальном сосудистом русле с другими используемыми в данной работе вегетативными критериями и характеристиками общего клинического статуса у женщин до и после менопаузы использовался множественный регрессионный анализ.

Было выявлено, что основными независимыми монопредикторами уровня показателя *S* (из числа включенных в исследование) являются:

- эстрадиол или ФСГ, при этом значительно коррелируя между собой ($r=-0,77$, $p<0,001$);
- HF % (парная корреляция с *S*: $r=-0,38$, $p<0,001$).

А также были выявлены факторы, значимость которых достигает необходимого уровня только при их рассмотрении в качестве единого показателя (комбинированный предиктор) (см. рисунок):

- приливы (да/нет);
- менопаузальная категория (менопаузы нет, естественная или хирургическая менопауза);



Ассоциация комбинированного предиктора (приливы + менопаузальный статус + сердечно-сосудистые заболевания) с показателем синхронизованности колебаний с частотой около 0,1 Гц в сердце и дистальном сосудистом русле ($F=4,27$, $p=0,039$; данные представлены в виде среднего и 95% доверительного интервала):

a – ССЗ отсутствуют; *b* – ССЗ имеются.

S – показатель синхронизации колебаний с частотой около 0,1 Гц (измеряется в процентах); ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; МН – менопаузы нет; ЕМ – естественная менопауза; ХМ – хирургическая менопауза

— наличие хотя бы одного сердечно-сосудистого заболевания: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет (да/нет).

По результатам регрессионного анализа вышеуказанные три показателя (эстрадиол/ФСГ, HF % и комбинированный предиктор) статистически значимо ассоциированы с качеством синхронизации колебаний с частотой около 0,1 Гц в ВСР и ФПГ (показатель S): $r=0,44$, $R^2=0,19$, $p<0,001$.

Обсуждение

В целом мы не выявили клинически значимых ассоциаций между изучаемыми показателями вегетативной регуляции кровообращения и менопаузой у женщин (статистически значимые корреляции слабой силы не имеют существенного значения для клинической практики). Полученные данные отличаются от результатов исследований других авторов, свидетельствующих о значимых различиях характеристик ВСР у женщин до и после наступления менопаузы, а также их связи с уровнем половых гормонов [20–24]. Также мы не выявили значимых ассоциаций параметров ВСР с наличием приливов и тяжестью климактерического синдрома (индекс Купермана), что согласуется с данными других авторов [23, 24]. Более того, Н. Hautamäki и соавт. в своем исследовании отметили отсутствие значимых связей заместительной гормональной терапии с какими-либо изменениями в ВСР, что в целом согласуется с нашими результатами изучения корреляций уровней половых гормонов и параметров ВСР (выявлены только корреляции слабой силы). Единственными в нашем исследовании очевидными признаками симпатикотонии, характерной для постменопаузы, было повышение уровня ЧСС и артериального давления [1, 25].

Дополнительно было показано, что качество функционального взаимодействия механизмов вегетативной регуляции разных отделов сердечно-сосудистой системы (в частности, ритма сердца и кровенаполнения дистального сосудистого русла), оцениваемое в данном исследовании по показателю синхронизованности колебаний с частотой около 0,1 Гц в ВСР и ФПГ, в значительной мере ассоциировано с уровнем эстрадиола (или ФСГ), доли мощности HF-диапазона спектра ВСР от суммарной мощности спектра во всех диапазонах (выраженной в процентах: HF %), наличия приливов, типа менопаузы

и наличия сердечно-сосудистых заболеваний. Это имеет потенциально важное значение, учитывая, что синхронизация колебаний с частотой около 0,1 Гц в ВСР и ФПГ может быть использована для оценки риска и контроля медикаментозной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [7–9].

Ограничением нашего исследования является его одномоментный дизайн, который не подразумевает возможности изучения индивидуальных особенностей взаимосвязи свойств вегетативной регуляции системы кровообращения и профиля половых гормонов женщин, например, на основе их динамики до и после менопаузы. Тем не менее полученные результаты могут рассматриваться как свидетельство наличия определенных изменений в вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы, характерных для перименопаузального периода у женщин и ассоциированных с динамикой уровня половых гормонов и сроком менопаузы. Дальнейшие исследования, учитывающие ограничения представленного, могут позволить лучше понять основы влияния менопаузальных функциональных перестроек в организме женщины на вегетативную дисфункцию.

Полученные результаты также подтверждают данные других авторов о более высокой распространенности у женщин после менопаузы артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и сахарного диабета [17–19, 26, 27]. Интересно отметить, что в исследовании С.А. Максимова, Г.В. Артамоновой приводятся данные о том, что женский пол может рассматриваться как предрасполагающий фактор к развитию артериальной гипертензии только для старших возрастных групп [28]. Это также согласуется с нашими результатами, учитывая существование прямой связи между старением и наступлением менопаузы.

Заключение

В представленном исследовании мы не выявили клинически значимых ассоциаций изменений в вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы и менопаузальных изменений в организме женщины (в частности, динамика уровня половых гормонов, приливы, тяжесть климактерического синдрома). Тем не менее в исследовании были показаны статистически (но не клинически) значимые корреляции некоторых показателей вегетативной регуляции с давностью наступления менопаузы (со сроком

естественной менопаузой коррелировали SDNN, CV, RMSSD, PNN50, HF, LF, HF %, с хирургической – только показатель синхронизации *S*) и уровнями половых гормонов.

Основы взаимоотношений между механизмами вегетативной регуляции кровообращения и менопаузальным статусом женщины требуют дополнительных исследований.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Библиографический список

- Lee J.O., Kang S.G., Kim S.H. et al. The relationship between menopausal symptoms and heart rate variability in middle aged women. *Korean. J. Fam. Med.* 2011; 32 (5): 299–305.
- Thurston R.C., Christie I.C., Matthews K.A. Hot flashes and cardiac vagal control: a link to cardiovascular risk? *Menopause.* 2010; 17 (3): 456–61.
- Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем. *Вестник аритмологии.* 2001; 24: 65–87.
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation.* 1996; 93: 1043–65.
- Wichterle D., Simek J., La Rovere M.T. et al. Prevalent low-frequency oscillation of heart rate: Novel predictor of mortality after myocardial infarction. *Circulation.* 2004; 110: 1183–90.
- Karavaev A.S., Prokhorov M.D., Ponomarenko V.I. et al. Synchronization of low-frequency oscillations in the human cardiovascular system. *Chaos.* 2009; 19: 033112.
- Киселев А.Р., Гриднев В.И., Посненкова О.М. и др. Оценка на основе определения синхронизации низкочастотных ритмов динамики вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы при применении метопролола у больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда. *Терапевтический архив.* 2007; 79 (4): 23–31.
- Киселев А.Р., Гриднев В.И., Караваев А.С. и др. Оценка пятилетнего риска летального исхода и развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым инфарктом миокарда на основе синхронизации 0,1 Гц-ритмов в сердечно-сосудистой системе. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2010; 6 (2): 328–38.
- Киселев А.Р., Гриднев В.И., Караваев А.С. и др. Персонализация подхода к назначению гипотензивной терапии у больных артериальной гипертензией на основе индивидуальных особенностей вегетативной дисфункции сердечно-сосудистой системы. *Артериальная гипертензия.* 2011; 17 (4): 354–60.
- Brockbank C.L., Chatterjee F., Bruce S.A., Woledge R.C. Heart rate and its variability change after the menopause. *Exp. Physiol.* 2000; 85: 327–30.
- Liu C.C., Kuo T.B., Yang C.C. Effects of estrogen on gender-related autonomic differences in humans. *Am J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2003; 285: H2188–93.
- Acharya U.R., Kannathal N., Sing O.W. et al. Heart rate analysis in normal subjects of various age groups. *Biomed. Eng. Online.* 2004; 3: 24.
- Ribeiro T.F., Azevedo G.D., Crescencio J.C. et al. Heart rate variability under resting conditions in postmenopausal and young women. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2001; 34: 871–7.
- Rosa Brito-Zurita O., Posadas-Romero C., Hermosillo A.G. et al. Estrogen effect on heart rate variability in hypertensive postmenopausal women. *Maturitas.* 2003; 44: 39–48.
- Neves V.F., Silva de Sá M.F., Gallo L., Jr et al. Autonomic modulation of heart rate of young and postmenopausal women undergoing estrogen therapy. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2007; 40 (4): 491–9.
- Christ M., Seyffart K., Tillmann H.C., Wöhling M. Hormone replacement in postmenopausal women: impact of progestogens on autonomic tone and blood pressure regulation. *Menopause.* 2002; 9: 127–36.
- Wassertheil-Smoller S., Anderson G., Psaty B.M. et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from Women's Health Initiative. *Hypertension.* 2000; 36: 780–9.
- Abramson B.L., Melvin R.G. Cardiovascular risk in women: focus on hypertension. *Can. J. Cardiol.* 2014; 30 (5): 553–9.
- Martínez J.A., Palacios S., Chavida F., Pérez M. Urban-rural differences in Spanish menopausal women. *Rural. Remote. Health.* 2013; 13: 1865.
- Ryś A., Ryś A., Kogut P., Thor P.J. Menopausal changes in circadian heart rate variability. *Folia Med. Cracov.* 2006; 47 (1–4): 69–78.
- Moodithaya S.S., Avadhany S.T. Comparison of cardiac autonomic activity between pre and post menopausal women using heart rate variability. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 2009; 53 (3): 227–34.
- Chaudhuri A., Borade N.G., Hazra S.K. A study of heart rate variability tests and lipid profile in postmenopausal women. *J. Indian Med. Assoc.* 2012; 110 (4): 228, 230–2.
- Lantto H., Haapalahti P., Tuomikoski P. et al. Vasomotor hot flashes and heart rate variability: a placebo-controlled trial of postmenopausal hormone therapy. *Menopause.* 2012; 19 (1): 82–8.
- Hautamäki H., Haapalahti P., Piirilä P. et al. Effect of hot flashes on cardiovascular autonomic responsiveness: a randomized controlled trial on hormone therapy. *Maturitas.* 2012; 72 (3): 243–8.
- Vongpatanasin W. Autonomic regulation of blood pressure in menopause. *Semin. Reprod. Med.* 2009; 27 (4): 338–45.
- Асымбекова Э.У., Катаева К.Б., Ахмедярова Н.К. и др. Особенности течения ишемической болезни сердца у женщин в зависимости от уровня женских половых гормонов. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.* 2014; 15 (1): 39–46.
- Чазова И.Е., Сметник В.П., Балан В.Е. и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов. *Consilium Medicum.* 2008; 10 (6): 5–18.
- Maksimov S.A., Artamonova G.V. Modeling of arterial hypertension's risk in occupational groups. *RusOMJ.* 2013; 2: 0104.

References

- Lee J.O., Kang S.G., Kim S.H. et al. The relationship between menopausal symptoms and heart rate variability in middle aged women. *Korean. J. Fam. Med.* 2011; 32 (5): 299–305.
- Thurston R.C., Christie I.C., Matthews K.A. Hot flashes and cardiac vagal control: a link to cardiovascular risk? *Menopause.* 2010; 17 (3): 456–61.
- Baevskiy R.M., Ivanov G.G., Chireykin L.V. et al. Analysis of heart rate variability using different electrocardiographic systems. *Vestnik Aritmologii.* 2001; 24: 65–87 (in Russian).
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation.* 1996; 93: 1043–65.
- Wichterle D., Simek J., La Rovere M.T. et al. Prevalent low-frequency oscillation of heart rate: Novel predictor of mortality after myocardial infarction. *Circulation.* 2004; 110: 1183–90.
- Karavaev A.S., Prokhorov M.D., Ponomarenko V.I. et al. Synchronization of low-frequency oscillations in the human cardiovascular system. *Chaos.* 2009; 19: 033112.
- Kiselev A.R., Gridnev V.I., Posnenkova O.M. et al. Assessment of dynamics of the autonomic cardiovascular system regulation based on low-frequency rhythm synchronization in patients with ischemic heart diseases complicated by myocardial infarction treated with metoprolol. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2007; 79 (4): 23–31 (in Russian).
- Kiselev A.R., Gridnev V.I., Karavaev A.S. et al. Evaluation of five-year risk of lethal outcome and development of cardiovas-

- cular disorders in patients with acute myocardial infarction on basis of 0.1-Hz rhythms synchronization in cardiovascular system. *Saratovskiy Nauchno-Meditsinskiy Zhurnal*. 2010; 6 (2): 328–38 (in Russian).
9. Kiselev A.R., Gridnev V.I., Karavaev A.S. et al. Individual approach to antihypertensive drug selection in hypertensive patients based on individual features of autonomic cardiovascular dysfunction. *Arterial'naya Gipertenziya*. 2011; 17 (4): 354–60 (in Russian).
 10. Brockbank C.L., Chatterjee F., Bruce S.A., Woledge R.C. Heart rate and its variability change after the menopause. *Exp. Physiol*. 2000; 85: 327–30.
 11. Liu C.C., Kuo T.B., Yang C.C. Effects of estrogen on gender-related autonomic differences in humans. *Am J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2003; 285: H2188–93.
 12. Acharya U.R., Kannathal N., Sing O.W. et al. Heart rate analysis in normal subjects of various age groups. *Biomed. Eng. Online*. 2004; 3: 24.
 13. Ribeiro T.F., Azevedo G.D., Crescencio J.C. et al. Heart rate variability under resting conditions in postmenopausal and young women. *Braz. J. Med. Biol. Res*. 2001; 34: 871–7.
 14. Rosa Brito-Zurita O., Posadas-Romero C., Hermosillo A.G. et al. Estrogen effect on heart rate variability in hypertensive postmenopausal women. *Maturitas*. 2003; 44: 39–48.
 15. Neves V.F., Silva de Sá M.F., Gallo L., Jr et al. Autonomic modulation of heart rate of young and postmenopausal women undergoing estrogen therapy. *Braz. J. Med. Biol. Res*. 2007; 40 (4): 491–9.
 16. Christ M., Seyffart K., Tillmann H.C., Wöhling M. Hormone replacement in postmenopausal women: impact of progestogens on autonomic tone and blood pressure regulation. *Menopause*. 2002; 9: 127–36.
 17. Wassertheil-Smoller S., Anderson G., Psaty B.M. et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from Women's Health Initiative. *Hypertension*. 2000; 36: 780–9.
 18. Abramson B.L., Melvin R.G. Cardiovascular risk in women: focus on hypertension. *Can. J. Cardiol*. 2014; 30 (5): 553–9.
 19. Martínez J.A., Palacios S., Chavida F., Pérez M. Urban-rural differences in Spanish menopausal women. *Rural. Remote. Health*. 2013; 13: 1865.
 20. Ryś A., Ryś A., Kogut P., Thor P.J. Menopausal changes in circadian heart rate variability. *Folia Med. Cracov*. 2006; 47 (1–4): 69–78.
 21. Moodithaya S.S., Avadhany S.T. Comparison of cardiac autonomic activity between pre and post menopausal women using heart rate variability. *Indian J. Physiol. Pharmacol*. 2009; 53 (3): 227–34.
 22. Chaudhuri A., Borade N.G., Hazra S.K. A study of heart rate variability tests and lipid profile in postmenopausal women. *J. Indian Med. Assoc*. 2012; 110 (4): 228, 230–2.
 23. Lantto H., Haapalahti P., Tuomikoski P. et al. Vasomotor hot flashes and heart rate variability: a placebo-controlled trial of postmenopausal hormone therapy. *Menopause*. 2012; 19 (1): 82–8.
 24. Hautamäki H., Haapalahti P., Piirilä P. et al. Effect of hot flushes on cardiovascular autonomic responsiveness: a randomized controlled trial on hormone therapy. *Maturitas*. 2012; 72 (3): 243–8.
 25. Vongpatanasin W. Autonomic regulation of blood pressure in menopause. *Semin. Reprod. Med*. 2009; 27 (4): 338–45.
 26. Asymbekova E.U., Kataeva K.B., Akhmedyarova N.K. et al. The course of coronary artery disease in women: the relationship between sex hormone levels and cad. *Bulleten' Nauchnogo Tsentra Serdechno-Sosudistoy Khirurgii imeni A.N. Bakuleva Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2014; 15 (1): 39–45 (in Russian).
 27. Chazova I.E., Smetnik V.P., Balan V.E. et al. Keeping women with cardiovascular risk in the peri- and postmenopausal women: consensus Russian cardiologists and gynecologists. *Consilium Medicum*. 2008; 10 (6): 5–18 (in Russian).
 28. Maksimov S.A., Artamonova G.V. Modeling of arterial hypertension's risk in occupational groups. *RusOMJ*. 2013; 2: 0104.

Поступила 29.09.2014 г.

Подписана в печать 23.10.2014 г.