

СКЛЕРОЗ МАММАРНИХ АРТЕРІЙ В ЖІНОК У ПЕРИМЕНОПАУЗІ ЯК РАННІЙ МАРКЕР АТЕРОСКЛЕРОЗУ

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2018.50.66-69>



А.В. ГУРАНДО

молодший науковий співробітник
ДУ «Інститут ядерної медицини
та променевої діагностики
НАМН України», аспірант
кафедри радіології НМАПО
ім. П.Л. Шупика, м. Київ
ORCID: 0000-0002-2708-3040

О.О. ЄФІМЕНКО

к. мед. н., старший науковий
співробітник відділення
ендокринної гінекології
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства
та гінекології ім. О.М. Лук'янової
НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0003-1228-0911

І.М. РЕТУНСЬКА

к. біол. н., науковий співробітник
відділення ендокринної гінекології
ДУ «ІПАГ ім. О.М. Лук'янової
НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-6340-5668

Контакти:

Єфіменко Ольга Олександрівна
ДУ «ІПАГ ім. О.М. Лук'янової
НАМН України», відділення
ендокринної гінекології
04050, Київ, вул. Майбороди, 8
Тел.: +38 (044) 483 80 87
email: ipag.gyn@gmail.com

ВСТУП

Згідно з даними ВООЗ, щороку в світі від серцево-судинних захворювань (ССЗ) гине понад 17 млн. людей, причому 90% смертей припадає на ускладнення від атеросклерозу та ішемічної хвороби серця (ІХС), які є основною причиною смертності в індустріально розвинених країнах [1–5, 24]. Загальновідомо, що артеріальна гіпертензія є одним із факторів ризику розвитку атеросклерозу, головним чином ІХС та уражень судин мозку. Атеросклероз – одна з хвороб цивілізації, яка безпосередньо пов'язана з радикальними змінами способу життя за останні 30–50 років і нині посідає перше місце серед основних захворювань людства [4–6]. У розвинутих країнах ІХС – провідний чинник смертності серед пацієнтів незалежно від віку, на який припадає третина від усіх смертей. При цьому слід зазначити, що в жінок після настання менопаузи цей показник вищий, ніж у чоловіків [2, 7–9].

Стосовно онкологічної захворюваності найрозповсюдженішим у жінок в перименопаузі є рак молочної залози (МЗ) [10–14]. Через це білатеральна маммографія є обов'язковим обстеженням для жінок у менопаузі з метою раннього виявлення пухлин МЗ, особливо при застосуванні менопаузальної гормональної терапії [11, 14, 15].

В останні роки при аналізі результатів маммографії фахівці звертають увагу на додаткові доброякісні кальцинати не тільки в МЗ, але й в маммарних судинах [14, 16–18]. Звапнення судин (vascular calcification) молочної залози (МЗ) або інтрамаммарний артеріосклероз – це доброякісна маммографічна знахідка, що візуалізується як паралельні доріжки лінійних кальцинатів, які асоційовані безпосередньо із судинами. Інтрамаммарний артеріосклероз – це тип артеріосклерозу Менкеберга [17, 19], що характеризується дегенерацією і склерозуванням середньої оболонки артерій, замість холестерину в судинній стінці накопичуються солі кальцію. Поширеність судинних звапнень при рутинному маммографічному скринінгу коливається, за даними різних авторів, від 8 до 20%. Зазвичай вони вказують на дегенеративні зміни, частота яких зростає з віком [17].

У нещодавньому огляді літератури [17] вчепроаналізували 25 досліджень за участю 35 542 пацієнтів, у яких вивчали взаємозв'язок між судинними звапненнями у МЗ та ІХС, ССЗ, інфарктом міокарда, захворюваннями церебральних, сонних і периферичних артерій, а також звапненнями коронарних артерій [10, 16, 20]. Більшість досліджень показали статистично значущий зв'язок між інтрамаммарним артеріосклерозом і наявністю ССЗ, ІХС та пов'язаної із ними смертності (відносний ризик (ВР) інфаркту міокарда при склерозі маммарних артерій (СМА) становить 1,8 (95% довірчий інтервал (ДІ) 1,1–2,9), ВР ІХС 1,76 (95% ДІ 1,5–2,1). Чутливість прогнозу появи серцево-судинних уражень за наявності звапнень судин у МЗ була низькою, але специфічність була високою. Інтрамаммарний артеріосклероз був прогностичним маркером інсульту, але не смертності від нього. Аналогічно він був, за результатами деяких досліджень, прогностичним маркером захворювань церебральних, каротидних і периферичних артерій [16–21].

Деякі автори досліджували вплив звапнення артерій МЗ та низької щільності кісткової тканини на розвиток атеросклерозу та виявили зв'язок між звапненням артерій МЗ і ризиком коронарного атеросклерозу [22]. При цьому низька кісткова маса виявилася недостовірним маркером наявності атеросклерозу.

Роль інтрамаммарного артеріосклерозу як сурогатного маркера коронарного та системного атеросклерозу в даний час невизначена та потребує масштабніших проспективних досліджень і більшого клінічного досвіду. Саме тому при проведенні маммографії в жінок перименопаузального віку нам здалося надзвичайно важливим звернути особливу увагу на стан маммарних судин.

Метою дослідження була оцінка частоти виявлення СМА в залежності від віку і тривалості менопаузи та дослідження впливових факторів ризику виникнення атеросклерозу в жінок із СМА порівняно з жінками без нього.

Метою дослідження була оцінка частоти виявлення СМА в залежності від віку і тривалості менопаузи та дослідження впливових факторів ризику виникнення атеросклерозу в жінок із СМА порівняно з жінками без нього.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для обстеження морфофункціонального стану МЗ у жінок перименопаузального віку з метою раннього виявлення патології нами було виконано клінічне обстеження МЗ, що включало в себе огляд, пальпацію, білатеральну маммографію з 3D-томосинтезом на апараті Hologic Selenia Dimensions (проводилася у медичному центрі «Верум», Київ). По-

ряд із оцінкою стану МЗ проводилася оцінка маммарних артерій на предмет їх склерозу. Ступінь важкості клімактеричного синдрому (КС) визначалась за допомогою менопаузальної рейтингової шкали (menopausal rating scale, MRS), що враховує клінічні прояви клімактеричних порушень з бальною оцінкою ступеня вираженості патології, обчислювався сумарний індекс менопаузи.

Для оцінки маси тіла використовували індекс маси тіла (ІМТ), який обчислювали за формулою: $ІМТ = m/h^2$, де m – маса тіла в кілограмах, h – зріст в метрах.

Інтерпретацію даних здійснювали відповідно до рекомендацій ВООЗ.

Всі отримані цифрові дані статистично опрацьовували за використанням сучасних методів варіаційної статистики за допомогою програми Excel Microsoft Office 2015. Для абсолютних чисел застосовували критерій Ст'юдента, для відносних – метод кутового перетворення Фішера, при малих вибірках – критерій Вілкоксона для залежних і незалежних сукупностей. Кореляційний аналіз проводили шляхом розрахування коефіцієнта парної кореляції (r). Різницю між величинами вважали вірогідною при $p < 0,05$. Для виявлення зв'язку ризику розвитку патології нами були розраховані показники ВР, сильним вважали зв'язок між станами, що вивчаються, якщо відношення шансів (ВШ) перевищувало 1. Що більше ВШ перевищує 1, то сильнішим вважається взаємозв'язок цих факторів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час УЗД було обстежено 584 жінки, які були розподілені на групи в залежності від вікової категорії. I група, яку склали 322 жінки віком від 40 до 45 років, була розподілена залежно від наявності чи відсутності проявів КС на 2 підгрупи: до підгрупи Ia увійшли 137 жінок із проявами КС, до підгрупи Ib – 185 жінок без проявів КС. II група, яку склали 262 жінки віком від 46 до 51 року, також була розподілена на 2 підгрупи: IIa – 171 жінка з проявами КС та IIb – 91 жінка без проявів КС. Згідно з проведеним анкетуванням за шкалою MRS сумарне значення проявів КС в жінок групи II склало $31,7 \pm 2,3$ балу, групи I – $35,6 \pm 2,1$ балу.

Поряд із маммографічною оцінкою МЗ з метою виявлення патологічних утворень також оцінювалась наявність СМА (рис. 1) як одного з найбільш ранніх маркерів атеросклерозу (табл. 1).

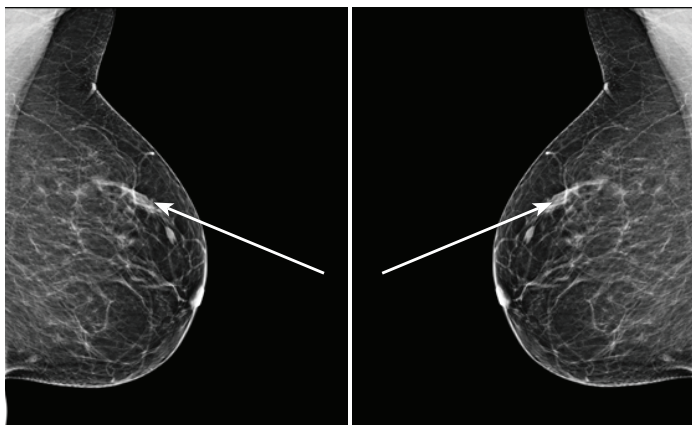


Рисунок 1. Пацієнтка К., 48 років, СМА

Патологія	I група (40–45 років, n = 322)		II група (46–51 рік, n = 262)	
	Із КС	Без КС	Із КС	Без КС
СМА	12 (3,7%)	6 (1,9%) ^б	22 (8,4%) ^а	10 (3,8%) ^{а,б}

^а різниця вірогідна відносно показника I групи, $p < 0,05$;
^б різниця вірогідна відносно показника наявності КС в межах груп, $p < 0,05$

У майбутньому наявність СМА може допомогти у прогнозуванні виникнення інсультів, захворювань сонних і периферичних артерій, коронарних артерій. Вважається, що кальциноз коронарних артерій поряд із високим артеріальним тиском, підвищеним рівнем атеросклеротичних фракцій холестерину в крові є серйозним фактором ризику розвитку ССЗ [4, 23, 24]. Ступінь звапнення артерій МЗ є не менш прогностичним фактором ризику розвитку захворювань ССЗ в порівнянні зі Фрамінгемською шкалою ризику (Framingham Risk Score), що часто знижує цей ризик, і порівняно з останніми рекомендаціями Американської асоціації серця (American Heart Association, АНА) та Американського коледжу кардіології (American College of Cardiology, ACC) з оцінки рівня холестерину (Cholesterol Guidelines Pooled Cohort Equation), які часто завищують ризики. Слід зазначити, що саме маммографія дозволяє провести одночасно діагностику стану МЗ і коронарних артерій.

Оцінюючи частоту виявлення СМА, було помічено достовірне збільшення частоти склерозу з віком, тобто патологія зустрічалася частіше у старших жінок – 3,7% у I групі порівняно з 8,4% у II групі ($p < 0,05$). Також було виявлено певні закономірності між частотою СМА і наявністю симптомів менопаузи. Так, серед пацієток з проявами КС (як у молодших, так і в старшій віковій категорії) частота СМА була вища, ніж у жінок без проявів КС – відповідно 3,7% проти 1,9% у жінок I групи та 8,4% проти 3,8% у жінок II групи ($p_{1-2,3-4} < 0,05$).

Також слід зазначити, що в жінок старшої вікової категорії із симптомами КС СМА зустрічався частіше, ніж у жінок молодшої вікової групи з тими ж симптомами – відповідно у 8,4% проти 3,7% ($p < 0,05$). Така закономірність може бути пов'язана з віковими змінами і тривалістю менопаузи, під час якої відбувається стрімке зниження синтезу статевих гормонів.

Для виявлення впливу менопаузальних змін на СМА жінки були розподілені на групи в залежності від тривалості менопаузального періоду (табл. 2).

Звертає на себе увагу той факт, що частота СМА збільшується після 5–7 років з моменту настання менопаузи, що свідчить про тривалу нестачу естрогенів і відповідно зниження еластичності судин. Також був виявлений кореляційний зв'язок між віком жінки і частотою виявленням СМА на маммографії ($r = 7,8$), тобто відмічено проградієнтне зростання даної патології з віком.

Групи жінок	Тривалість менопаузи, роки		
	До 5 років	5–7 років	7–10 років
I (n = 18)	1 (5,5%)	5 (27,8%) ^б	12 (66,7%) ^б
II (n = 32)	6 (18,6%) ^а	10 (31,4%) ^б	16 (50,0%) ^б

^а різниця вірогідна відносно показника I групи, $p < 0,05$;
^б різниця вірогідна відносно показника до 5 років настання менопаузи, $p < 0,05$

При детальнішому дослідженні цієї категорії пацієнок нам вдалося виявити додаткові фактори ризику розвитку СМА (табл. 3).

Слід зазначити, що важливими факторами, які впливали на розвиток СМА, були: наявність КС важкого ступеня, ІМТ вище 30 кг/м², позитивний сімейний анамнез щодо атеросклерозу, а також наявність дисгормональних захворювань МЗ. При цьому нами відмічений високий рівень дисгормональних захворювань МЗ у жінок з надмірною вагою та високим ІМТ порівняно з жінками з нормальним ІМТ. Така закономірність зазначених проявів оваріально-менструальної дисфункції в жінок із надмірною вагою може бути свідченням існування тісного взаємозв'язку між метаболічними змінами, що відбуваються на фоні високого показника ІМТ, і розвитком дисгормональних змін у жіночій репродуктивній системі в період менопаузи.

Для підтвердження взаємозв'язку СМА із ССЗ жінки були скеровані до кардіолога. Під час проведення доплерографії судин голови та шиї у 44 (88,0%) пацієнок показник комплексу інтима-медіа, що є маркером атеросклеротичного ураження судинної стінки і свідчить про розповсюдженість атеросклерозу, був у межах норми та становив 0,89 ± 0,12 мм, у 6 (12,0%) жінок цей показник перевищував норму та становив 1,29 ± 0,2 мм (p < 0,05), що було свідченням наявності атеросклеротичної бляшки. Отримані нами дані підтверджують результати світових досліджень, де йдеться про те, що для розвитку системного атеросклерозу в магістральних судинах потрібен досить тривалий час, а наявність СМА є важливим фактором для розробки профілактичних програм щодо запобігання розвитку серцево-судинної патології в даного контингенту жінок.

При перевірці ліпідного спектра крові як одного із прогностичних факторів ризику розвитку атеросклеротичного ураження судин [14, 23–25] в жінок обстежених груп відмічено підвищення рівнів загального холестерину, триглицеридів, холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЦ) і коефіцієнту атерогенності, зниження рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЦ) саме в пацієнтках

зі СМА (рис. 2), що може свідчити про вищий ризик розвитку атеросклерозу в даній категорії жінок.

Вивчення показників гемостазу, які можуть свідчити про ризик розвитку тромбів, показав наступне. У жінок зі СМА порівняно з жінками без СМА виявлено зниження показників активованого часткового тромбoplastинового часу, тромбінового часу, що може свідчити про схильність до тромбоутворення, а також виявлено зниження рівня протромбінового часу, відповідального за наявність гіперкоагуляції (табл. 4). Дослідження рівня фібриногену (головний компонент кров'яного згустку при гемостазі) показало його підвищення в жінок зі СМА.

Таким чином, незважаючи на те, що запалення артерій МЗ вважається доброякісним з погляду онкологічного скринінгу, його потрібно розглядати як специфічний для жінок маркер ризику атеросклерозу коронарних артерій, тому необхідно приділити особливу увагу жінкам, у маммографічних знімках яких виявлений СМА, що може бути прогностичним фактором розвитку атеросклерозу.

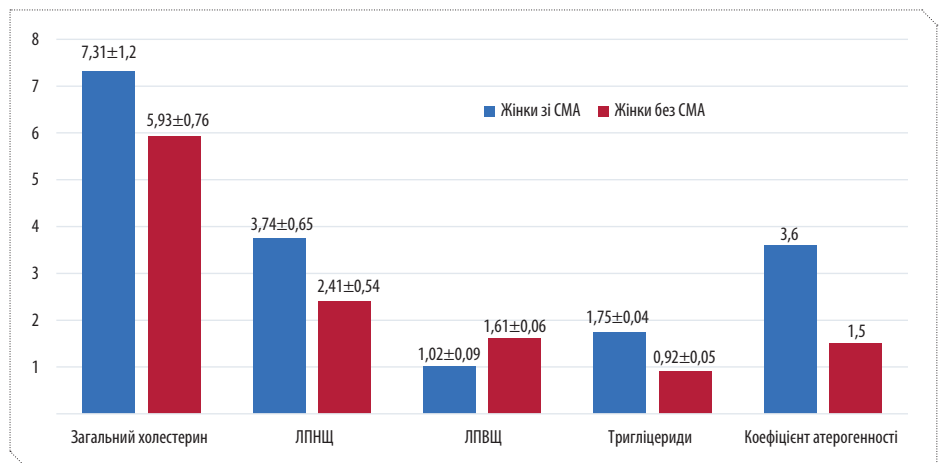
ВИСНОВКИ

1. Проведення маммографічного дослідження в жінок перименопаузального віку дозволяє не тільки вчасно діагностувати ранні доклінічні форми раку МЗ, а й одночасно

Таблиця 3. Фактори ризику виникнення СМА

Фактори ризику	Групи жінок		ВР (95% ДІ)
	Зі СМА (n = 50)	Без СМА (n = 534)	
Середній вік настання менопаузи, роки	42,8 ± 6,7	48,3 ± 8,1	5,2 (2,6–10,2)
Ступінь вираженості КС, бали	28,4 ± 5,9	15,6 ± 7,0	4,7 (2,3–9,8)
ІМТ, кг/м ²	33,5 ± 6,7	25,1 ± 5,6	6,6 (3,18–13,5)
Позитивний сімейний анамнез, абс. ч. (%)	23 (46,0)	112 (20,9)*	2,9 (1,6–52,2)
Наявність дисгормональних захворювань МЗ, абс. ч. (%)	48 (96,0)	345 (64,6)*	10,6 (2,9–31,4)

* різниця вірогідна відносно жінок зі СМА, p < 0,05



Рисунки 2. Показники ліпідного спектра в обстежених жінок, ммоль/л

Таблиця 4. Показники згортання крові в досліджуваних жінок

Патологія	I (40–45 років, n = 322)		II (46–51 рік, n = 262)	
	Зі СМА	Без СМА	Зі СМА	Без СМА
Активований частковий тромбoplastиновий час, с (норма – 35–45)	29,6 ± 0,77	39,58 ± 1,13	28,43 ± 1,12	38,61 ± 1,13
Протромбіновий час, с (норма – 15–20)	14,1 ± 0,1,3	17,7 ± 1,02	14,2 ± 0,98	17,1 ± 1,01
Міжнародне нормалізоване відношення (норма – 0,8–1,15)	1,01 ± 1,2	0,99 ± 0,98	0,98 ± 0,93	0,87 ± 1,01
Тромбіновий час, с (норма – 10–20)	9,68 ± 0,11	13,82 ± 0,17	9,04 ± 0,26	14,01 ± 0,27
Фібриноген, г/л (норма – 2,75–3,65)	4,89 ± 0,91	3,01 ± 1,4	4,91 ± 1,23	2,86 ± 1,1

