

*На правах рукописи*

**Лопухов Сергей Владимирович**

**КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА, СЕРДЕЧНО-  
СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ГЕННЫЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ  
У ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ОВАРИАЛЬНОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

3.1.18. Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертация на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Рязань – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Филиппов Евгений Владимирович**

**Официальные оппоненты:**

**Юренева Светлана Владимировна**, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по науке Института онкогинекологии и маммологии, профессор кафедры акушерства и гинекологии

**Баланова Юлия Андреевна**, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 года в «\_\_» часов на заседании диссертационного совета 21.2.060.01 при ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, адрес организации: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Шевченко, д. 34) и на сайте [www.rzgmu.ru](http://www.rzgmu.ru).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
кандидат медицинских наук, доцент

О.Д. Песков

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Несмотря на все успехи современной медицины, преждевременная овариальная недостаточность (ПОН) все еще играет важную роль в развитии и течении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Распространённость преждевременной овариальной недостаточности составляет около 1-2% среди лиц женского пола. Частота возникновения первичной ПОН составляет 1% среди женщин в возрасте до 40 лет и 0,1 % среди женщин в возрасте до 30 лет. Частота вторичной ПОН зависит от распространенности других заболеваний, следствием которых она является, в первую очередь, злокачественных новообразований.

ПОН ассоциирована не только с бесплодием, нарушением минеральной плотности кости, онкологическими, аутоиммунными, мочеполовыми, сердечно-сосудистыми и неврологическими заболеваниями, но и с повышенным риском преждевременной смерти. Длительное снижение концентрации эстрогена у женщин с ПОН может привести к потере его кардиопротективных свойств, что в свою очередь способно привести к увеличению риска ССЗ. Кроме того, ПОН может также выступать в качестве независимого фактора риска ишемической болезни сердца и повышенного сердечно-сосудистого риска.

Комплексная оценка влияния ПОН на риски сердечно-сосудистых заболеваний ранее не проводилась, а данные о ее роли в группах молодого и среднего возраста все еще малочисленны. Одна из гипотез предполагает, что генетически обусловленное ускорение соматического старения может проявляться как в раннем ухудшении здоровья сердечно-сосудистой системы, так и в преждевременном старении яичников. Другая гипотеза утверждает, что старение яичников может быть результатом ухудшения состояния сердечно-сосудистой системы, что может привести к снижению васкуляризации яичников из-за атеросклеротических поражений. Обе гипотезы подчеркивают наличие связи между ПОН и ССЗ, которая требует изучения.

Таким образом, необходима дополнительная оценка ПОН и её связей с

сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также влияние ПОН на отдалённые сердечно-сосудистые исходы.

### **Цель исследования**

Оценить профиль кардиоваскулярных факторов риска и сердечно-сосудистых заболеваний у пациенток с преждевременной овариальной недостаточностью различного генеза и ее ассоциации с генными полиморфизмами.

### **Задачи исследования**

1. Оценить сердечно-сосудистые факторы риска у пациенток с первичной и вторичной ПОН в сравнении со здоровыми женщинами.

2. Выявить ассоциации между первичной и вторичной ПОН с традиционными факторами риска и оценить относительный риск их развития.

3. Оценить 10-летний риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, рассчитанный с использованием Фрамингемской шкалы оценки (FRS) и SCORE 2, а также рассчитать риск неблагоприятных исходов по шкале SCORE у пациентов с ПОН, в сравнении со здоровыми женщинами при их длительном наблюдении.

4. Определить частоту встречаемости генных полиморфизмов Met235Thr; C807T; C786T; 455G-A; Leu59Pro; 675 5G/4G; G(-572)C; Lys198Asn в группе пациентов с ПОН.

5. Оценить наличие ассоциаций между преждевременной овариальной недостаточностью различного генеза и исследуемыми генными полиморфизмами Met235Thr; C807T; C786T; 455G-A; Leu59Pro; 675 5G/4G; G(-572)C; Lys198Asn у женщин.

### **Научная новизна исследования**

1. Впервые были отдельно исследованы группы пациентов с первичной и вторичной ПОН, а также обнаружены ассоциации между ними и традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

2. Впервые сердечно-сосудистый риск был оценен отдельно для групп пациентов с первичной и вторичной ПОН и в обеих группах было статистически значимо его увеличение.

3. При оценке результатов молекулярно-генетического исследования впервые было обнаружено статистически значимое различие в частоте встречаемости генных полиморфизмов в группе пациентов с первичной ПОН при её сравнении с контрольной группой.

4. Были обнаружены ассоциации между первичной ПОН и следующими генными полиморфизмами: Met235Thr; C807T; C786T; 455G-A; Leu59Pro; 675 5G/4G; G(-572)C; Lys198Asn.

### **Теоретическая значимость работы**

В ходе исследования подтверждено наличие ассоциации между преждевременной овариальной недостаточностью и традиционными факторами риска ССЗ.

В результате использования шкал FRS, SCORE и SCORE 2 обнаружены различия в 10-летнем риске развития сердечно-сосудистых заболеваний и их смертельных исходов у лиц с ПОН различного генеза при их сравнении с контрольной группой.

При оценке результатов молекулярно-генетического исследования, было обнаружено статистически значимое различие в частоте встречаемости генных полиморфизмов у пациентов с первичной и вторичной ПОН. Были также обнаружены ассоциации между мутациями в генах *AGT*, *ITGA2*, *NOS3*, *FGB*, *ITGB3*, *SERPINE (PAI) 1*, *IL6*, *EDN1* и первичной ПОН.

### **Практическая значимость работы**

Внедрение результатов данного диссертационного исследования в практику способно помочь не только в выявлении преждевременной овариальной недостаточности, но и в первичной профилактике многих её серьёзных осложнений, что поможет избежать падения качества жизни и уровня здоровья больных женщин, а также предотвратить развитие смертельных исходов.

В случае хирургического удаления одного яичника или же в результате иных причин, которые могут вызывать преждевременную овариальную недостаточность, женщине должно быть рекомендовано пройти исследование на уровень сывороточного фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и в случае если уровень (ФСГ >40 МЕ/л), ей также должен быть выставлен диагноз «преждевременная овариальная недостаточность» и она должна быть поставлена на диспансерный учёт. Женщины с диагнозом «преждевременная овариальная недостаточность» должны ежегодно проходить диспансерное наблюдение на предмет развития у них вторичных осложнений ПОН, а также они должны проходить диагностический скрининг, так как имеют значительно более высокий риск развития у себя сердечно-сосудистых и иных патологий внутренних органов. Женщинам с диагнозом «первичная преждевременная овариальная недостаточность» должно быть рекомендовано прохождение медико-генетического обследования на предмет наличия у них наиболее распространенных генных полиморфизмов, что позволит более чётко предсказать развитие ассоциированных с ними заболеваний, а также начать, как можно раньше проводить первичную профилактику этих состояний.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. ПОН ассоциировалась со значимо более высоким бременем факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как: увеличение окружности талии, более высокие цифры систолического и диастолического артериального давления, повышение частоты сердечных сокращений, повышение уровня общего холестерина, триглицеридов и ЛПНП, снижение уровня ЛПВП, а также увеличение частоты таких сердечно-сосудистых заболеваний как: АГ, аритмия, ИБС, сахарный диабет и метаболический синдром.

2. 10-летний риск развития ССЗ повышен у пациентов с ПОН независимо от ее этиологии. За время наблюдения сердечно-сосудистые риски у пациентов с ПОН не изменялись.

3. Частота генных полиморфизмов, ассоциированных с ССЗ, выше в группе пациентов с первичной ПОН.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в образовательный процесс кафедры поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики, кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, а также в лечебный процесс ГБУ РО «Городская поликлиника № 2» ОКБ им. Н.А. Семашко, ГБУ РО «Городская клиническая поликлиника № 6», ГБУ РО «Рязанский областной клинический онкологический диспансер».

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Основные положения диссертационной работы базируются как на материалах первичной медицинской документации, так и на новых медицинских данных, полученных в процессе исследования. Автор лично занимался сбором клинических данных и биологического материала, а также участвовал в формировании медицинских рекомендаций. Оценка генных полиморфизмов проводилась в центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Полученные в результате генетического анализа данные подтверждают выдвинутую в начале исследования гипотезу о наличии ассоциаций между первичной ПОН и исследуемыми генными полиморфизмами. Высокая степень достоверности основных научных положений и обоснованности выводов, обусловлена большим объемом выборки, суммарно 399 человек. Исследование опирается на большое количество источников как зарубежной, так и отечественной литературы. Выводы объективно и полноценно отражают результаты проведенных исследований.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на конференциях:

Всероссийский конкурс молодежных проектов стратегии социально-экономического развития «РОССИЯ-2035». 12.03.2021 – 14.03.2021. Москва;

XVII Всероссийский конгресс «Артериальная гипертензия 2021: новое в диагностике и лечении». 17 – 18.03.2021 (онлайн); Международная книжная выставка LIBER MADRID 2021. 13.10.2021 – 15.10.2021 (онлайн); Международная книжная выставка Frankfurter Buchmesse 2021.20.10.2021 – 24.10.2021 (онлайн); XVII Национальный конгресс терапевтов. 12–14.10.2022. Москва; Межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием «Клинические рекомендации, клиническое мышление и клинические примеры в современной терапевтической практике». 18–19.11.2022. Рязань; Ежегодная научная конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, посвященной 10-летию науки и технологий. 16.12.2022. Рязань.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 117 страницах печатного текста и содержит: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты, заключение, выводы и практические рекомендации. Список литературы состоит из 165 источников.

### **Личный вклад автора**

Автор лично провел подбор и анализ литературных данных, участвовал в определении цели и задач исследования, разработке материалов и методов, выполнил сбор первичной информации, формирование базы данных, математическую и статистическую обработку данных, анализ результатов, формулировку выводов и практических рекомендаций, написание печатных работ и диссертации, а также представлял результаты исследования на конгрессах и конференциях.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 5 научных статей, из них 3 статьи в журналах, включенных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций.



## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Исследование проводилось на базе лечебных учреждений Рязани и Рязанской области, вся информация до пациентов была донесена в доступной и понятной форме, они подписали информированное согласие на добровольное участие в исследовании. Преждевременная овариальная недостаточность определялась как возникновение аменореи  $\geq 4$  месяцев в возрасте до 45 лет вместе с уровнем ФСГ выше 40 МЕ/л. Критериями включения в исследуемую группу были: подписанное информированное согласие, женский пол, возраст наступления менопаузы до 40 лет, наличие аменореи  $\geq 4$  месяцев, уровень ФСГ выше 40 МЕ/л, или уже выставленный ранее диагноз «преждевременная овариальная недостаточность» или различные его варианты. Критериями исключения были: мужской пол, возраст старше 45 лет, отсутствие подписанного информированного согласия. Контрольная группа была сформирована исходя из критериев сопоставимости по полу, возрасту и ИМТ, для того чтобы минимизировать влияние фенотипа на результаты исследования и состояла из женщин без признаков у них ПОН.

В соответствии с рассчитанной мощностью исследования необходимый размер выборки основной и контрольной группы с допущением вариации основных признаков около 10% составил 129 пациентов. В исследование были включены 133 женщины, страдающие первичной ПОН. В группы сравнения было включено такое же количество женщин. Группы были сравнимы по полу, возрасту и ИМТ.

Таким образом, в результате были сформированы следующие группы: пациенты с первичной ПОН – 133 человека, пациенты со вторичной ПОН – 133 человека, контрольная группа, состоящая из здоровых женщин, сопоставимых по возрасту и ИМТ – 133 человека.

Согласно дизайну исследование проходило в два этапа. На первом этапе происходил сбор и анализ имеющейся отечественной и зарубежной литературы, формирование критериев включения и исключения из

исследования, и на их основе комплектовались обследуемые группы. В исследовании участвовало две обследуемые группы плюс контроль. На первом этапе проводились: физикальное, лабораторное и инструментальное обследование, а также анализ имеющейся медицинской документации. Затем был произведён расчёт относительного риска (RR) и отношения шансов (OR) сердечно-сосудистых событий и оценка сердечно-сосудистого риска с использованием шкал FRS, SCORE и SCORE2.

На втором этапе происходил забор свежесобранного биологического материала (венозная кровь) с последующей быстрой транспортировкой её в исследовательскую лабораторию, как правило, без использования заморозки, далее проводился её генетический анализ на наличие в ней генных полиморфизмов: Met235Thr; C807T; C786T; 455G-A; Leu59Pro; 675 5G/4G-; G(-572)C; Lys198Asn и расчёт относительного риска (RR) и отношения шансов (OR).

Оценка конечных точек проводилась через 24 месяца. Медиана наблюдения составила 963 (721;1217) дней; цифры в скобках означают минимальное и максимальное время наблюдений в нашей выборке. Конечные точки оценивались как для пациентов с первичной, так и со вторичной ПОН, все обследуемые пациенты прошли второй срез. Конечными точками считались: смерть по любой причине, нефатальный инсульт, инфаркт миокарда, ИБС, госпитализация по причине ССЗ.

На первом этапе, согласно дизайну исследования, были оценены такие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, как окружность талии, индекс массы тела (ИМТ), артериальное давление, липидный профиль, распространенность сахарного диабета и метаболического синдрома, а также анамнестические данные (были получены из соответствующей медицинской документации). Сердечно-сосудистое обследование проводилось кардиологами или врачами-терапевтами. Оценивались: общий медицинский, акушерский и семейный анамнез, статус курения и антропоморфные показатели.

10-летний риск развития ССЗ с использованием Фрамингемской шкалы

оценки (FRS) и SCORE2, а также риск развития смерти от тех же заболеваний в течение ближайших 10 лет по шкале SCORE был рассчитан для трех исследуемых групп. Расчет рисков по различным шкалам проводился математически по формулам в соответствии с рекомендациями по использованию шкал SCORE, SCORE2 и FRS. Группы были сравнимы по полу и возрасту.

Данное исследование, как и форма согласия, была одобрена Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России протокол № 2 от 08.10.2019.

Вся информация по включённым в исследование пациентам в обезличенном виде вносилась в электронную базу данных Excel 2010 (Microsoft Corporation, США). С помощью программного обеспечения данного приложения проведён математический анализ и визуализация результатов исследования. Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica 13.0. (StatSoft Inc., США).

С целью определения предикторов исходов применялся метод регрессионного анализа в моделях Кокса, результаты представлены в виде отношения шансов («ОШ»/«OR») и относительного риска (RR) в рамках 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Во всех случаях статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Различные факторы риска и ССЗ в группах с ПОН**

В рамках исследования был проведён сравнительный анализ сердечно-сосудистых параметров, у пациентов в трёх исследуемых группах.

Пациенты были сравнимы по полу, возрасту, статусу курения и ИМТ. Между собой группы ПОН также не различались по средней длительности постменопаузального периода ( $p > 0,05$ ) (Таблица 1).

Таблица 1 – Факторы риска и ССЗ в группах с первичной и вторичной

ПОН по сравнению с контрольной группой

Исследуемый параметр	Группа №1 Первичная ПОН (n=133)	Группа №2 Вторичная ПОН (n=133)	Группа №3 Контрольная (n=133)	Значимость (p1/p2)*
<b>Общие сведения:</b>				
Возраст (лет)	39,8 (±4,3)	40,1 (±4,1)	40,3 (±3,9)	p1>0,05 p2>0,05
Менархе (лет)	12,6 (±1,5)	12,9 (±1,6)	13,1 (±1,7)	p1>0,05 p2>0,05
Менопауза n (%)	133 (100%)	133 (100%)	0 (0%)	–
Постменопаузальный период (лет)	5,7 (±3,2)	5,4 (±3,1)	0	–
Приём заместительной гормональной терапии n (%)	36 (27%)	109 (82%)	0 (0%)	–
Статус курения n (%)	34 (26%)	36 (27%)	40 (30%)	p1>0,05 p2>0,05
<b>Антропометрические данные:</b>				
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	24,5 (21,3-28,1)	23,9 (21,1-25,9)	24,3 (21,7-27,8)	p1>0,05 p2>0,05
Окружность талии (см)	92,0 (87,3-100,1)	86,7 (83,1-94,7)	80,7 (75,1-86,8)	<b>p1&lt;0,05</b> <b>p2&lt;0,05</b>
Окружность бёдер (см)	104,0 (97,8-109,0)	102,3 (98,0-108,4)	100,1 (96,3-104,4)	<b>p1&gt;0,05</b> <b>p2&gt;0,05</b>
Отношение окружности талии к окружности бёдер	0,88 (0,89-0,92)	0,85 (0,85-0,87)	0,80 (0,78-0,83)	<b>p1&gt;0,05</b> <b>p2&gt;0,05</b>
<b>Образование:</b>				
Среднее	33 (25%)	20 (15%)	13 (10%)	<b>p1&lt;0,05</b> <b>p2&lt;0,05</b>
Среднее специальное	56 (42%)	53 (40%)	51 (38%)	p1>0,05 p2>0,05
Высшее	44 (33%)	60 (45%)	69 (52%)	<b>p1&lt;0,05</b> <b>p2&lt;0,05</b>
<b>Сердечно-сосудистые показатели:</b>				
Систолическое АД (мм рт.ст.)	142 (132-156)	135 (128-149)	123 (110-142)	<b>p1&lt;0,05</b> <b>p2&lt;0,05</b>
Диастолическое АД (мм рт.ст.)	90 (87-97)	87 (81-94)	79 (76-90)	<b>p1&lt;0,05</b> <b>p2&lt;0,05</b>
Частота сердечных сокращений (уд. в мин.)	87 (72-94)	79 (70-90)	73 (69-84)	<b>p1&lt;0,05</b> p2>0,05
Общий холестерин (ммоль/л)	7,0 (6,3-7,5)	6,7 (6,1-7,3)	5,4 (4,9-6,1)	<b>p1&lt;0,05</b> <b>p2&lt;0,05</b>
ЛПВП (ммоль/л)	1,1 (0,7-1,4)	1,4 (0,9-1,6)	1,7 (1,2-1,9)	<b>p1&lt;0,05</b> p2>0,05
ЛПНП (ммоль/л)	4,6 (3,9-5,2)	4,0 (3,5-4,6)	3,2 (2,7-3,8)	<b>p1&lt;0,05</b> p2>0,05

Продолжение Таблицы 1				
Триглицериды (ммоль/л)	2,1 (1,7-2,6)	1,7 (1,4-2,2)	1,3 (0,9-1,6)	<b>p1&lt;0,05</b> <b>p2&gt;0,05</b>
Индекс атерогенности	5,4 (4,4-8,0)	3,8 (3,6-5,8)	2,2 (2,2-2,8)	<b>p1&lt;0,05</b> <b>p2&lt;0,05</b>
Глюкоза (ммоль/л)	6,1 (±0,9)	5,4 (±1,6)	4,9 (±0,5)	<b>p1&lt;0,05</b> <b>p2&gt;0,05</b>
<b>Сердечно-сосудистый анамнез:</b>				
Артериальная гипертензия n (%)	110 (83%)	89 (67%)	28 (21%)	<b>p1&lt;0,05</b> <b>p2&lt;0,05</b>
Аритмия n (%)	67 (50%)	38 (29%)	16 (12%)	<b>p1&lt;0,05</b> <b>p2&lt;0,05</b>
ИБС n (%)	41 (31%)	18 (14%)	3 (2%)	<b>p1&lt;0,05</b> <b>p2&lt;0,05</b>
Сахарный диабет n (%)	19 (14%)	8 (6%)	2 (2%)	<b>p1&lt;0,05</b> <b>p2&lt;0,05</b>
Метаболический синдром n (%)	106 (80%)	64 (48%)	4 (3%)	<b>p1&lt;0,05</b> <b>p2&lt;0,05</b>
Регулярный приём антигипертензивных препаратов n (%)	69 (63%)	53 (60%)	7 (25%)	<b>p1&lt;0,05</b> <b>p2&lt;0,05</b>
Регулярный приём гиполипидемических препаратов n (%)	52 (49%)	20 (31%)	1 (25%)	<b>p1&lt;0,05</b> <b>p2&lt;0,05</b>

*Примечание: данные представлены в виде среднее (± среднеквадратическое отклонение) или среднее (95% доверительный интервал)*

*p1 – значимость между группой №1 и №3*

*p2 – значимость между группой №2 и №3*

Наиболее существенные отклонения от показателей здоровых женщин были выявлены у пациенток с первичной ПОН: они обладали увеличенной в среднем на 11,3 см окружностью талии; на 19 мм рт. ст. более высокими цифрами систолического артериального давления и на 11 мм рт. ст. более высокими цифрами диастолического артериального давления; в среднем на 13 уд. в мин. более высокой частотой сердечных сокращений; в среднем на 3,2 ед. более высоким индексом атерогенности, что также отражалось в показателях липидного обмена: общий холестерин был в среднем на 1,6 ммоль/л выше, ЛПНП были выше на 1,4 ммоль/л, триглицериды были выше на 0,8 ммоль/л, а вот ЛПВП наоборот были ниже на 0,6 ммоль/л; также пациенты с первичной

ПОН обладали в среднем на 1,2 ммоль/л более высоким уровнем глюкозы крови натощак.

Также были проанализированы различия в сердечно-сосудистых параметрах в группах пациентов с первичной и вторичной ПОН. Пациенты с первичной ПОН, в их сравнении с пациентами со вторичной, обладали более высокими рисками развития сердечно-сосудистых заболеваний, а именно: они обладали увеличенной в среднем на 5,3 см окружностью талией ( $p < 0,05$ ); в среднем обладали на 7 мм рт. ст. более высокими цифрами систолического артериального давления ( $p < 0,05$ ) и на 3 мм рт. ст. более высокими цифрами диастолического артериального давления ( $p < 0,05$ ); они обладали в среднем на 8 уд. в мин. более высокой частотой сердечных сокращений; они обладали в среднем на 1,6 ед. более высоким индексом атерогенности ( $p < 0,05$ ), что также отражалось в показателях липидного обмена, общий холестерин был в среднем на 0,3 ммоль/л выше ( $p < 0,05$ ), ЛПНП были выше на 0,6 ммоль/л ( $p < 0,05$ ), триглицериды были выше на 0,4 ммоль/л ( $p < 0,05$ ), ЛПВП наоборот были ниже на 0,3 ммоль/л ( $p < 0,05$ ); также пациенты с первичной ПОН обладали в среднем на 0,7 ммоль/л более высоким уровнем глюкозы крови натощак ( $p < 0,05$ ). Всё это показывает наличие более высокого сердечно-сосудистого риска у пациентов с первичной ПОН, за счёт, в первую очередь, смещения именно в количественном выражении факторов риска.

Таким образом, более неблагоприятный сердечно-сосудистый профиль наблюдался у пациентов с преждевременной овариальной недостаточностью, в сравнении со здоровыми женщинами, сопоставимыми по возрасту и ИМТ. Результаты исследования также показывают, что изучаемые сердечно-сосудистые параметры различались в группах пациентов с первичной и вторичной ПОН, при этом, наибольшее отклонение, показывали именно пациенты с первичной, а не вторичной ПОН.

### **Расчёт относительного риска (RR) и отношения шансов (OR) сердечно-сосудистых параметров**

В исследуемых группах с ПОН с помощью относительного риска (RR) и

отношения шансов (OR) были рассчитаны ассоциации между ПОН и факторами риска ССЗ (Таблицы 2, 3).

Таблица 2 – Ассоциации между первичной ПОН, факторами риска и ССЗ

<b>Исследуемый параметр</b>	<b>Относительный риск (RR)</b>	<b>Доверительный интервал (ДИ 95%)</b>	<b>Отношение шансов (OR)</b>	<b>Доверительный интервал (ДИ 95%)</b>
<b>Увеличение окружности талии</b>	2	1,78-2,23	111	110,82-111,18
<b>Повышения систолического артериального давления более 140 мм рт. ст.</b>	12	11,79-12,22	28	27,89-12,14
<b>Повышение диастолического артериального давления более 90 мм рт. ст.</b>	30	29,76-30,25	70	69,83-70,24
<b>Дислипидемия</b>	1.4	1,07-1,82	57	56,68-57,32
<b>Артериальная гипертензия</b>	3.9	3,59-4,22	18	17,84-57,17
<b>Аритмия</b>	4.2	3,89-4,34	7	6,84-7,23
<b>ИБС</b>	13.7	13,42-14,01	19	18,78-19,25
<b>Сахарный диабет</b>	6.3	6,02-5,58	11	10,69-11,32
<b>Метаболический синдром</b>	26.6	26,33-26,86	127	126,84-127,19

Таблица 3 – Ассоциации между первичной ПОН, факторами риска и ССЗ

<b>Исследуемый параметр</b>	<b>Относительный риск (RR)</b>	<b>Доверительный интервал (ДИ 95%)</b>	<b>Отношение шансов (OR)</b>	<b>Доверительный интервал (ДИ 95%)</b>
<b>Увеличение окружности талии</b>	2	1,82-2,19	111	110,78-111,24
<b>Повышения систолического артериального давления более 140 мм рт. ст.</b>	8	7,83-8,21	13	12,76-13,31
<b>Повышение диастолического артериального давления более 90 мм рт. ст.</b>	15	14,70-15,38	20	19,81-20,21
<b>Дислипидемия</b>	1.4	1,05-1,81	57	56,73-57,33
<b>Артериальная гипертензия</b>	3.1	2,89-3,36	8	7,76-8,31
<b>Аритмия</b>	2.4	2,12-2,78	3	2,75-3,31
<b>ИБС</b>	6	5,82-6,21	7	6,79-7,28
<b>Сахарный диабет</b>	2.7	2,42-2,99	4	3,76-4,34
<b>Метаболический синдром</b>	16	15,84-16,22	30	29,87-20,19

Полученные данные продемонстрировали значимо более высокие вероятности наличия следующих факторов у пациентов с первичной ПОН по сравнению со вторичной формой: повышенное диастолическое артериальное давление более 90 мм рт. ст., метаболический синдром, ИБС, повышенное систолическое артериальное давление более 140 мм рт. ст. и сахарный диабет. Полученные ассоциации между исследуемыми показателями и ПОН, вероятнее всего, связаны со снижением концентрации эстрогенов в крови и как следствие этого, падением их протективных свойств в отношении сердечно-сосудистых заболеваний.

### **Оценка сердечно-сосудистых исходов у женщин с преждевременной овариальной недостаточностью**

При расчете кардиоваскулярного риска пациенты с сахарным диабетом и ИБС исключались из всех групп. При этом группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Таблица 4 – Расчёт сердечно-сосудистого риска при включении пациентов с ПОН в исследование

<b>Сердечно-сосудистый риск</b>	<b>Группа №1 Первичная ПОН (n=73)</b>	<b>Группа №2 Вторичная ПОН (n=107)</b>	<b>Группа №3 Контрольная (n=128)</b>	<b>Значимость (P1/P2)*</b>
<b>10-летний риск развития сердечно-сосудистых заболеваний с использованием Фрамингемской шкалы оценки (FRS)</b>	15,1% (4–25,5%)	13,3% (3,5–25,5%)	7,2% (3–22,4%)	<b>p1&lt;0,05 p2&lt;0,05</b>
<b>10-летний риск развития сердечно-сосудистых заболеваний с использованием шкалы SCORE 2</b>	9,4% (6–14%)	7,6% (4–14%)	5,1% (3–14%)	<b>p1&lt;0,05 p2&lt;0,05</b>
<b>Риск развития смерти, от сердечно-сосудистых заболеваний в течение ближайших 10 лет по шкале SCORE</b>	<1%	<1%	<1%	p1>0,05 p2>0,05

*Примечание: p1 – значимость между группой №1 и №3*

*p2 – значимость между группой №2 и №3*



10-летний риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, оцененный с использованием Фрамингемской шкалы оценки (FRS) статистически значимо был повышен у женщин больных ПОН по сравнению с контрольной группой, состоящей из здоровых женщин. У женщин с первичной ПОН он составил в среднем 15,1% (4–25,5%) ( $p < 0,05$ ), что соответствует умеренному 10-летнему риску развития сердечно-сосудистых заболеваний. У женщин со вторичной ПОН он составил в среднем 13,3% (3,5–25,5%) ( $p < 0,05$ ), что также соответствует умеренному 10-летнему риску развития сердечно-сосудистых заболеваний. В свою очередь в контрольной группе он составил 7,2% (3–22,4%) ( $p < 0,05$ ), что соответствует низкому 10-летнему риску развития сердечно-сосудистых заболеваний. 10-летний риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, оцененный с использованием шкалы SCORE2 статистически значимо также был повышен у женщин больных ПОН в сравнении с контрольной группой. У женщин с первичной ПОН он составил в среднем 9,4% (6–14%) ( $p < 0,05$ ), что соответствует высокому 10-летнему риску развития сердечно-сосудистых заболеваний. У женщин со вторичной ПОН он составил в среднем 7,6% (4–14%) ( $p < 0,05$ ), что также соответствует высокому 10-летнему риску развития сердечно-сосудистых заболеваний. В свою очередь в контрольной группе он составил 5,1% (3–14%) ( $p < 0,05$ ), что соответствует умеренному 10-летнему риску развития сердечно-сосудистых заболеваний. Риск же развития смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в течение ближайших 10 лет, рассчитанный по шкале SCORE, статистически значимо не различался у женщин страдающих ПОН и здоровых женщин из контрольной группы и соответствовал низкому риску, менее 1%.

Таким образом, у пациентов с первичной и вторичной ПОН не только значимо чаще встречалась ИБС и сахарный диабет (45% и 20% соответственно), но и были повышены сердечно-сосудистые риски по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

#### **Повторная оценка сердечно-сосудистого риска и конечных точек**

Медиана наблюдений пациентов с ПОН составила 963 (721;1217) дней,

цифры в скобках означают минимальное и максимальное время наблюдений в выборке.

Конечные точки оценивались как для пациентов с первичной, так и со вторичной ПОН, отклик составил 100%. Конечными точками считались: смерть по любой причине, нефатальный инсульт, инфаркт миокарда, ИБС, госпитализация по причине ССЗ. По результатам текущего наблюдения, как в группе пациентов с первичной ПОН, так и в группе пациентов со вторичной ПОН выявить конечные точки не удалось. Уровень факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний существенно не изменился, рассчитанный ранее риск, также существенно не поменялся (Таблица 5).

Таблица 5 – Расчёт сердечно-сосудистого риска для оценки конечных точек

<b>Сердечно-сосудистый риск</b>	<b>Группа №1 Первичная ПОН (n=73)</b>	<b>Группа №2 Вторичная ПОН (n=107)</b>	<b>Группа №3 Контрольная (n=128)</b>	<b>Значимость (P1/P2)*</b>
<b>10-летний риск развития сердечно-сосудистых заболеваний с использованием Фрамингемской шкалы оценки (FRS)</b>	15,4% (4,0–25,5%)	13,5% (3,5–25,5%)	7,3% (3–22,4%)	<b>p1&lt;0,05</b> <b>p2&lt;0,05</b>
<b>10-летний риск развития сердечно-сосудистых заболеваний с использованием шкалы SCORE 2</b>	9,6% (6–14%)	7,8% (4–14%)	5,2% (3–14%)	<b>p1&lt;0,05</b> <b>p2&lt;0,05</b>
<b>Риск развития смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в течение ближайших 10 лет по шкале SCORE</b>	<1%	<1%	<1%	p1>0,05 p2>0,05

*Примечание: p1 – значимость между группой №1 и №3  
p2 – значимость между группой №2 и №3*

Как видно из Таблицы 5, как пациенты с первичной ПОН, так и со вторичной ПОН, не обладали существенно более высоким сердечно-сосудистым риском во время второго контрольного среза. Это в целом

соотносится с ранее полученными нами данными о том, что риск развития смерти, рассчитанный по шкале SCORE, статистически значимо не различается в исследуемых группах и соответствует низкому риску, менее 1%. Повторная оценка рисков по шкалам продемонстрировала, что кардиоваскулярные риски пациентов в рамках длительного наблюдения не изменились.

Также следует отметить, что при повторной клинической оценке пациентов с ПОН и контрольной группы частота ИБС и сахарного диабета в группах оставалась прежней (45% и 20% в группах первичной и вторичной ПОН соответственно).

Таким образом, хотя у женщин с ПОН и повышен риск развития сердечно-сосудистых событий при включении в исследование, в течение 24 месяцев наблюдения он не менялся, как и риски фатальных исходов.

### **Исследование генных полиморфизмов у женщин с преждевременной овариальной недостаточностью**

Таблица 6 – Сравнительная характеристика генных полиморфизмов в исследуемых группах

Ген	AGT	ITGA2	NOS3	FGB	ITGB3	SERPINE (PAI) 1	IL6	EDN1
<b>Полиморфизм</b>	Met235Thr	C807T	C786T	455G-A	Leu59Pro	675 5G/4G	G(-572)C	Lys198Asn
<b>Группа №1 первичная ПОН (n=133)</b>	110 (83%)	96 (72%)	92 (69%)	65 (49%)	63 (47%)	120 (90%)	26 (27%)	105 (79%)
<b>Группа №2 Вторичная ПОН (n=133)</b>	55 (41%)	53 (40%)	47 (35%)	28 (21%)	20 (15%)	76 (57%)	11 (8%)	31 (23%)
<b>Группа №3 Контрольная (n=133)</b>	51 (38%)	49 (37%)	44 (33%)	24 (18%)	17 (13%)	69 (52%)	7 (5%)	28 (21%)
<b>Значимость (P1/P2)*</b>	<b>P1&lt;0,05 P2&gt;0,05</b>	<b>P1&lt;0,05 P2&gt;0,05</b>	<b>P1&lt;0,05 P2&gt;0,05</b>	<b>P1&lt;0,05 P2&gt;0,05</b>	<b>P1&lt;0,05 P2&gt;0,05</b>	<b>P1&lt;0,05 P2&gt;0,05</b>	<b>P1&lt;0,05 P2&gt;0,05</b>	<b>P1&lt;0,05 P2&gt;0,05</b>

Из Таблицы 6 видно, что пациенты с первичной ПОН имели достоверно ( $p<0,05$ ) более высокий процент встречаемости всех исследуемых генных

полиморфизмов, в то время как пациенты со вторичной ПОН не имели существенных отличий от контрольной группы в большинстве исследуемых полиморфизмов.

При оценке ассоциаций ПОН и генных полиморфизмов было выявлено, что вероятность их наличия была выше в группе пациентов с первичной ПОН ( $p < 0,05$ ). В группе вторичной ПОН таких ассоциаций выявлено не было. При исследовании генных полиморфизмов в контрольной группе не было выявлено существенных популяционных отличий от среднестатистической их распространенности среди белых европейцев.

Резюмируя всё вышеизложенное, можно утверждать, что имеются ассоциации первичной ПОН с рядом распространенных генных полиморфизмов, которые, в свою очередь, ассоциированы с сердечно-сосудистой патологией. Это может свидетельствовать о значительно более высоком риске развития ССЗ у пациентов с первичной ПОН, как по сравнению со здоровыми женщинами, так и с больными вторичной формой ПОН.

## **ВЫВОДЫ**

1. У пациенток с ПОН отмечено статистически значимое по сравнению со здоровыми женщинами увеличение окружности талии, более высокие цифры систолического и диастолического артериального давления, повышенная частота сердечных сокращений, более высокий уровень общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов, глюкозы крови натощак, а также более низкий уровень ЛПВП. Кроме того, у пациенток с ПОН статистически значимо чаще встречаются артериальная гипертензия, аритмии, ИБС, сахарный диабет и метаболический синдром.

2. Первичная и вторичная ПОН была ассоциирована со следующими факторами сердечно-сосудистого риска: увеличение окружности талии, более высокие значения систолического и диастолического артериального давления, дислипидемия. Первичная ПОН ассоциирована с увеличением риска развития артериальной гипертензии в 3,9 раза, аритмии – в 4,2 раза, сахарного диабета – в 6,3 раза, ИБС – в 13,7 раз, метаболического синдрома – в 26 раз по сравнению

со здоровыми женщинами. Вторичная ПОН ассоциирована с увеличением риска развития артериальной гипертензии в 3,1 раза, аритмии – в 2,4 раза, сахарного диабета – в 2,7 раза, ИБС – в 6 раз, метаболического синдрома – в 16 раз по сравнению со здоровыми женщинами.

3. Выявлено статистически значимое увеличение 10-летнего риска развития ССЗ, оцененного с использованием FRS. У женщин с первичной и вторичной ПОН он составил в среднем 15,1% и 13,3% соответственно, что соответствует умеренному 10-летнему риску развития ССЗ, в контрольной группе он составил 7,2%, что соответствует низкому 10-летнему риску. 10-летний риск развития ССЗ по шкале SCORE2 также статистически значимо был повышен у женщин с ПОН, у пациентов с первичной ПОН он составил 9,4%, у женщин со вторичной ПОН составил 7,6%, оба показателя соответствуют высокому 10-летнему риску, в контрольной группе он составил 5,1%, что соответствует умеренному 10-летнему риску развития ССЗ. Риск развития смерти от ССЗ в течение ближайших 10 лет, рассчитанный по шкале SCORE, в группах женщин, страдающих ПОН, и группе контроля статистически значимо не различался и соответствовал низкому риску – менее 1%. Сердечно-сосудистый риск при 3-летнем наблюдении у пациентов с ПОН статистически значимо не изменился независимо от её этиологии.

4. Выявлены статистически значимые различия во встречаемости генных полиморфизмов в группе пациенток с первичной ПОН при их сравнении с контрольной группой: Met235Thr; C807T; C786T; 455G-A; Leu59Pro; 675 5G/4G; G(-572)C; Lys198Asn. У пациентов со вторичной ПОН статистически значимых различий не выявлено.

5. Выявлены ассоциации между первичной ПОН и изучаемыми генными полиморфизмами: ген *AGT* полиморфизм (Met235Thr); ген *ITGA2* полиморфизм (C807T); ген *NOS3* полиморфизм (C786T); ген *FGB* полиморфизм (455G-A); ген *ITGB3* полиморфизм (Leu59Pro); ген *SERPINE (PAI) 1* полиморфизм (675 5G/4G); ген *IL6* полиморфизм (G(-572)C); ген *EDN1*

полиморфизм (Lys198Asn). У пациентов со вторичной ПОН статистически значимых ассоциаций не выявлено.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Пациенты с преждевременной овариальной недостаточностью любой формы должны регулярно наблюдаться медицинскими работниками, так как имеют более высокий сердечно-сосудистый риск и бремя факторов риска.

2. Женщины с ПОН должны ежегодно проходить обследование на предмет наличия у них сердечно-сосудистых осложнений, так как они имеют значительно более высокий риск их развития.

3. Женщинам с диагнозом «первичная преждевременная овариальная недостаточность» может быть рекомендовано прохождение медико-генетического обследования на предмет наличия у них наиболее распространенных генных полиморфизмов, что позволит более точно прогнозировать развитие ассоциированных с ними сердечно-сосудистых заболеваний и своевременно начать их профилактику.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Лопухов, С.В.** Оценка сердечно-сосудистый профиля у пациентов с первичной (идиопатической) и вторичной (ятрогенной) преждевременной овариальной недостаточностью, в сравнении со здоровыми женщинами / С. В. Лопухов, Е. В. Филиппов // Материалы Ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, посвященной 10-летию науки и технологий, Рязань, 16 декабря 2022 года. – Рязань: Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, 2022. – С. 5-7.

2. **Лопухов, С.В.** Ассоциации комбинаций однонуклеотидных полиморфизмов с неинфекционными заболеваниями и неблагоприятными исходами у женщин с преждевременной овариальной недостаточностью / С. В. Лопухов, Е. В. Филиппов // РМЖ. – 2022. – № 8. – С. 56-60.

3. **Лопухов, С.В.** Анализ риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и их неблагоприятных исходов, у женщин, страдающих преждевременной овариальной недостаточностью, по сравнению со здоровыми женщинами / С. В. Лопухов, Е. В. Филиппов // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 4. – С. 86. – DOI 10.17513/spno.31047.

4. **Лопухов, С.В.** Сравнение риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с преждевременной овариальной недостаточностью и здоровыми женщинами / С. В. Лопухов // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2021. – Т. 10, № S2. – С. 149.

5. **Лопухов, С.В.** Преждевременная овариальная недостаточность, её последствия, смертность и влияние на сердечно-сосудистую систему / С. В. Лопухов, Е. В. Филиппов // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2021. – Т. 9, № 1. – С. 147-156. – DOI 10.23888/HMJ202191147-156.

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия  
АД – артериальное давление  
АПФ – ангиотензин-превращающий фермент  
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка  
ДИ – доверительный интервал  
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота  
ЗГТ – заместительная гормональная терапия  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИМТ – индекс массы тела  
КС – климактерический синдром  
ЛЖ – левый желудочек  
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности  
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
МС – метаболический синдром  
ОКС – острый коронарный синдром  
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения  
ОТ – окружность талии  
ОШ – отношение шансов  
ПОН – преждевременная овариальная недостаточность  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
САД – систолическое артериальное давление  
СН – сердечная недостаточность

СС – сердечно-сосудистый  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ЭКГ – электрокардиография  
ЭФ – электрофоретическая  
НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности  
Ме – межквартильный интервал  
NO – оксид азота  
OR – отношение шансов  
RR – относительный риск