

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР
«ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М. Д. СТРАЖЕСКА»

На правах рукопису

ІЛЮШИНА ГАННА ЯРОСЛАВІВНА

УДК: 616-008.9+618.176]-071-085

ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ У ЖІНОК
В КЛІМАКТЕРИЧНОМУ ПЕРІОДІ : ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ
ТА ШЛЯХИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ

14.01.11 – кардіологія

Дисертація на здобуття наукового ступеню
кандидата медичних наук

Науковий керівник:
Свіщенко Євгенія Петрівна
доктор медичних наук, професор

Київ–2016

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	4
ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	15
1.1. Особливості поширеності серцево-судинних захворювань у жінок.....	15
1.2. Метаболічний синдром як кластер факторів ризику серцево-судинних захворювань	19
1.3 Особливості формування серцево-судинного ризику у жінок в менопаузі	23
1.4. Вплив менопаузальної гормональної терапії на серцево-судинний ризик у жінок: за і проти	33
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	38
2.1. Клінічна характеристика респондентів I популяційного етапу.....	38
2.2. Методи дослідження респондентів I популяційного етапу.....	38
2.3. Клінічна характеристика хворих II клінічного етапу.....	39
2.4. Методи дослідження хворих II клінічного етапу.....	41
2.4.1. Антропометрична характеристика хворих.....	41
2.4.2 Методи інструментальних досліджень.....	42
2.4.3. Методи лабораторних досліджень.....	45
2.4.4. Методика стратифікації серцево-судинного ризику.....	47
2.4.5. Методи статистичної обробки результатів.....	49

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ПОШИРЕНOSTІ ФАКТОРІВ СЕРЦЕВО-СУДИННОГО РИЗИКУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД МЕНОПАУЗИ	51
РОЗДІЛ 4. ПРОФІЛЬ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ТА ГІПЕРТРОФІЯ МІОКАРДА У ХВОРИХ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НА ТЛІ РАННЬОЇ ФІЗІОЛОГІЧНОЇ ТА ПОСТХІРУРГІЧНОЇ МЕНОПАУЗИ	64
РОЗДІЛ 5. ПОРУШЕННЯ ЛІПІДНОГО ТА ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНІВ У ЖІНОК З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НА ТЛІ РАННЬОЇ ФІЗІОЛОГІЧНОЇ ТА ПОСТХІРУРГІЧНОЇ МЕНОПАУЗИ.....	77
5.1 Порухення ліпідного обміну та сурогатні маркери атеросклерозу у хворих з гіпертонічною хворобою на тлі фізіологічної та постхірургічної менопаузи.....	77
5.2 Особливості порушень вуглеводного обміну у хворих з гіпертонічною хворобою на тлі фізіологічної та постхірургічної менопаузи.....	89
РОЗДІЛ 6. СЕРЦЕВО-СУДИННИЙ РИЗИК У ХВОРИХ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НА ТЛІ РАННЬОЇ ФІЗІОЛОГІЧНОЇ ТА ПОСТХІРУРГІЧНОЇ МЕНОПАУЗИ	102
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	116
ВИСНОВКИ	148
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	150
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	151

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	артеріальна гіпертензія
АО	абдомінальне ожиріння
АТ	артеріальний тиск
ГЛШ	гіпертрофія лівого шлуночка
ГХ	гіпертонічна хвороба
ДАТ	діастолічний артеріальний тиск
ДІД	добовий індекс діастолічний
ДІС	добовий індекс систолічний
ДМАТ	добове моніторування АТ
ЕГЛШ	ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка
ЗСЛШ	задня стінка лівого шлуночка
ІМЛШ	індекс маси міокарду лівого шлуночка
ІМТ	індекс маси тіла
ІР	інсулінорезистентність
ІХС	ішемічна хвороба серця
КГЛШ	концентрична гіпертрофія лівого шлуночка
КРЛШ	концентричне ремоделювання лівого шлуночка
МГТ	менопаузальна гормональна терапія
МЛШ	маса міокарду лівого шлуночка
МС	метаболічний синдром
ПХМ	постхірургічна менопауза
РФМ	рання фізіологічна менопауза
САТ	систолічний артеріальний тиск
СН	серцева недостатність
ССЗ	серцево-судинні захворювання
ССР	серцево-судинний ризик
ТГ	тригліцериди
УЗД	ультразвукова діагностика

ФВ	фракція викиду
ХЛПВЩ	холестерин ліпопротеїнів високої щільності
ХЛПНЩ	холестерин ліпопротеїнів низької щільності
ХС	холестерин
ЦД	цукровий діабет
Dipper	нормальний тип добового ритму АТ
DRS	шкала оцінки ризику захворювання цукровим діабетом протягом 10 років
FRAMINGHAM	шкала ризику розвитку серцево-судинних подій, включаючи маніфестацію ІХС протягом 10 років
НОМА	Homeostasis model Assessment
IRIS-II	шкала ризику розвитку ускладнень цукрового діабету
Night-picker	Тип добового ритму з нічним АТ більше денного
Non-dipper	Тип добового ритму АТ з недостатнім зниженням вночі
PROCAM	шкала ризику розвитку серцево-судинних подій протягом 10 років
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation шкала ризику розвитку фатальних серцево-судинних подій протягом 10 років
SCORE _{HDL}	шкала SCORE, що враховує рівень ХС ЛПВЩ
SCORE _{BMI}	шкала SCORE, що враховує індекс маси тіла

ВСТУП

Актуальність теми. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) займають перше місце серед причин захворюваності і смертності працездатного населення як в Європі так і в Україні [1,2]. Всупереч уявленню про те, що ССЗ відносять до “чоловічих хвороб”, саме жінок від них помирає більше. Так, в 2012 році в Європі смертність від ССЗ серед жінок склала 42 % проти 38 % у чоловіків, а в Україні цей показник становив 57,2 % у жінок проти 42,8 % у чоловіків [3,4]. Зазначено, що ССЗ у жінок розвиваються на 10 років пізніше ніж у чоловіків, переважно на тлі гіпоестрогенії, яка посилює патогенну дію основних факторів ризику [5,6]. Встановлено, що при сполученні декількох таких факторів ризику загальний ризик ССЗ значно підвищується [7,8,9,10,11]. Взаємозв'язок чотирьох основних факторів ризику: артеріальної гіпертензії, інсулінорезистентності, дисліпідемії та ожиріння у 1988 р. втілено в новому терміні «метаболічний синдром» (МС), поширеність якого в західних країнах складає 25–35 % населення, а в віці понад 60 років 42–43,5% [12,13,14,15]. Зазначено, що даний стан виникає у жінок клімактеричного віку під впливом дефіциту естрогенів [16,17,18,19]. Важливою залишається ця проблема і для України, оскільки кількість жінок віком більше 50 років вже перевищує 8 мільйонів осіб. Вік менопаузи має прогностичне значення: рання фізіологічна (до 45 років) та постхірургічна менопауза підвищують ризик розвитку ІХС в 3 і 7 разів згідно з дослідженням Multi-Ethnic Study Atherosclerosis [20]. Дефіцит статевих гормонів в постменопаузі є пусковим фактором для проатерогенних змін ліпідного спектра крові, маніфестації ендотеліальної дисфункції, артеріальної гіпертензії і абдомінального типу ожиріння, а також продіабетогенних порушень метаболізму глюкози, тобто формуванню метаболічного синдрому, який у даної когорти хворих носить назву “менопаузального метаболічного синдрому (ММС)” (17,18), а саму менопаузу вважають природною моделлю інсулінорезистентності, зумовленою гіпоестрогенією (16;19). Мікросудинне

ураження, асоційоване з інсулінорезистентністю, широкий спектр вегетативних розладів на тлі перименопаузи, атиповий характер больового синдрому та супутні хронічні захворювання нерідко маскують клінічну картину й ускладнюють діагностику, що призводить до недооцінки стану жінок і неотримання адекватного лікування (21). Постхірургічна менопауза пов'язана з більш високим ризиком судинних змін у порівнянні з фізіологічною менопаузою (22), що пояснюється реакцією ендотелію на стрімкий розвиток гіпоестрогенії в умовах відсутності достатнього часу для адаптації організму до нових умов. Враховуючи все вищезазначене були проведені дослідження щодо використання менопаузальної гормональної терапії (МГТ) для лікування клімактеричних розладів і первинної профілактики ССЗ, насамперед ІХС, особливо з урахуванням даних про антиатерогенний вплив терапії естрогенами (11). Привабливою у даного контингенту могла б виявитися перспектива призначення МГТ для первинної профілактики ІХС, особливо з урахуванням наявних даних про антиатерогенний вплив терапії естрогенами [18,19]. Однак, результати проведених останнім часом великих багатоцентрових досліджень (HERS, ERA) продемонстрували, що незважаючи на поліпшення показників ліпідного профілю під впливом МГТ, зазначено підвищення рівнів тригліцеридів, С-реактивного білка і не було виявлено різниці в частоті виникнення випадків кардіальної смерті й інших серцево-судинних подій, а в ряді випадків спостерігалось зростання небажаних побічних явищ у вигляді тромбоемболій та онкопатології (6,7).

Максимальні надії поклалися на результати багатоцентрового дослідження "Ініціатива в ім'я здоров'я жінки" (WHI), у якому планувалося дослідження ролі МГТ у первинній профілактиці серцево-судинних захворювань у жінок на етапах формування менопаузи [16]. Однак, замість вікового діапазону, що передбачався у межах 40-50 років у дослідження були включені пацієнтки із середнім віком 63,3 роки. Тому отримані в

дослідженні результати відповідають задачам вторинної профілактики серцево-судинних захворювань, а не первинної, як передбачалося. Хірургічна, тобто дочасна, менопауза пов'язана зі ще більшим ризиком судинних змін у порівнянні з фізіологічною менопаузою [16,18]. В останні роки показано значне почастищення захворювань серцево-судинної системи у жінок, які перенесли тотальну овариєктомію в репродуктивному стані, порівняно зі здоровими жінками аналогічного віку [21,22]. Це пояснюється насамперед реакцією тканин, що мають рецептори до жіночих гормонів, на виражену гіпоестрогенію, яка раптово розвинулася в умовах відсутності фізіологічної адаптації організму до нових умов. Формування хірургічної менопаузи, для якої характерно різке зниження рівня статевих гормонів, які грають істотну роль в регуляції судинного тону, може сприяти розвитку АГ і визначати особливості її формування. На теперішній час існують поодинокі дослідження, які свідчать про можливий позитивний вплив на рівень АТ менопаузальної гормональної терапії (МГТ), яка призначається з метою поліпшення перебігу постхірургічного клімактеричного синдрому [19]. Категоричні застереження проти застосування МГТ в лікуванні серцево-судинної патології у жінок в менопаузі, які сформувалися після результатів досліджень WHI та HERS поступово розвіюються, змінюючись на виважений розгляд позитивного впливу МГТ в заходах первинної профілактики в межах «терапевтичного вікна», а саме у жінок в перименопаузі у віці до 60 років та не пізніше ніж 10 років після настання менопаузи, а також підтвердити доцільність використання з цією метою оптимальної низькодозової комбінації естрогенів з гестагенами [7].

Останні підсумки даної проблеми викладені у міждисциплінарних документах, якими є виданий в 2013 р. Глобальний Консенсус щодо гормональної терапії в менопаузі [23] та в 2014 р. - Практична Настанова щодо ведення менопаузи [24], які є позицією Міжнародного товариства з менопаузи та погоджені зі світовими товариствами та асоціаціями. Проте

конкретні розробки, що стосуються кардіологічної оцінки перспектив застосування МГТ в первинній профілактиці серцево-судинного ризику у пацієнток репродуктивного віку після гістероваріоектомії носять поодинокий та часом суперечливий характер, що послугувало підґрунтям проведеного дослідження.

Таким чином, питання про менопаузальну гормональну терапію до кінця не з'ясоване : поряд із очікуваним позитивним впливом на ССЗ за результатами багатоцентрових досліджень присутні відомості про можливе зростання онкопатології в групах дослідження. А поряд з цим, незважаючи на різноманітність даних, шляхи формування і підходи до лікування метаболічного синдрому у жінок в клімактеричному періоді залишаються до кінця невивченими, що підкреслює необхідність досліджень, які спрямовані на поліпшення діагностики та лікування жінок, хворих на артеріальну гіпертензію у вищевказаних вікових групах.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планових науково-дослідних робіт Державної установи “Національний науковий центр “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” НАМН України згідно плану науково-дослідної роботи “Оцінити вплив прозапальних і метаболічних факторів ризику серцево-судинних захворювань на перебіг гіпертонічної хвороби на основі даних тривалого спостереження з метою удосконалення її вторинної профілактики” (№ 0113U000067) та “ Вивчити гендерні особливості формування кардіоваскулярного ризику для оптимізації заходів первинної і вторинної профілактики артеріальної гіпертензії та ІХС” 2014–2016 рр. (№ 0114U000023). Здобувач є співвиконавцем тем.

Мета і задачі дослідження.

Метою дослідження була розробка шляхів оптимізації оцінки серцево-судинного і кардіометаболічних ризиків та медикаментозної корекції метаболічного синдрому у жінок з гіпертонічною хворобою на тлі

постхірургічної та ранньої фізіологічної менопаузи.

Для досягнення мети виконувались наступні задачі:

- 1) визначити поширеність факторів серцево-судинного ризику в жіночій когорті в залежності від наявності менопаузи в рамках популяційного дослідження міського населення України;
- 2) вивчити характеристики офісного артеріального тиску та добового моніторування АТ (ДМАТ), а також структурно-функціональні характеристики міокарду у жінок з гіпертонічною хворобою та МС на тлі фізіологічної та постхірургічної менопаузи;
- 3) дослідити характеристики ліпідного спектру крові та стан ранніх маркерів атеросклерозу (товщини комплексу інтима-медіа та наявності атеросклеротичних бляшок в сонних артеріях) у жінок з гіпертонічною хворобою на тлі фізіологічної та постхірургічної менопаузи;
- 4) визначити характеристики вуглеводного обміну, а також кількість компонентів метаболічного синдрому у жінок з гіпертонічною хворобою на тлі фізіологічної та постхірургічної менопаузи;
- 5) оцінити серцево-судинний ризик, розрахований за стандартними шкалами жінок з гіпертонічною хворобою на тлі фізіологічної та постхірургічної менопаузи та оцінити можливості його корекції за рахунок менопаузальної гормональної терапії, призначеної для упередження посткастраційних клімактеричних симптомів.

Об'єкт дослідження: гіпертонічна хвороба у жінок з метаболічним синдромом на тлі постхірургічної та ранньої фізіологічної менопаузи.

Предмет дослідження: серцево-судинний ризик у жінок з ГХ, метаболічним синдромом на тлі постхірургічної та ранньої фізіологічної менопаузи та можливість його медикаментозної корекції.

Методи дослідження:

1.) методи дослідження популяційного етапу : антропометричні дані (зріст, вага, індекс маси тіла (ІМТ)); визначення абдомінального ожиріння

(окружності талії, окружності стегон, їх співвідношення); рівень фізичної активності ; рівень систолічного (САТ) і діастолічного артеріального тиску (ДАТ) на 1 і 2 хвилині дослідження, анамнез гіпертензії та її лікування; ліпідний спектр крові (загальний холестерин (ХС), холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС-ЛПДНЩ), холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ), тригліцериди, коефіцієнт атерогенності); глікемічний статус (рівень глюкози натще, рівень інсуліну натще, інсулінчутливість за індексом НОМА, анамнез цукрового діабету); статус курця.

2.) методи дослідження клінічного етапу :

антропометричні обстеження (зріст, маса тіла, індекс маси тіла, об'єм талії і стегон та їх співвідношення); рівень офісного АТ і добове моніторування артеріального тиску; ехокардіографічне дослідження; обстеження стану ліпідного обміну за допомогою визначення рівнів холестерину, холестерину ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, тригліцеридів; визначення стану вуглеводного обміну на підставі дослідження рівнів глюкози та інсуліну крові натщесерце (з визначенням індексу НОМА) та при навантажувальному глюкозотолерантному тесті, рівня глюкози в глікемічному профілі, глікозилізованого гемоглобіну; визначення ранніх маркерів атеросклерозу (товщини КІМ ЗСА, наявність атероматозних бляшок у ЗСА) ; проведення велоергометрії а також статистичний аналіз отриманих результатів з обрахуванням серцево-судинного ризику за стандартними шкалами.

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше за результатами аналізу поширеності факторів серцево-судинного ризику в жіночій когорті в рамках популяційного дослідження міського населення України встановлено специфічні зміни профілю кардіометаболічних ризик-факторів в залежності від менопаузи .

Вперше на основі аналізу профілю АТ, ліпідного, вуглеводного обмінів,

структурно-функціональних характеристик ЛШ, стану ранніх маркерів атеросклерозу (товщини комплексу інтима-медіа та наявності атеросклеротичних бляшок в сонних артеріях) дана оцінка передумов формування серцево-судинного ризику у хворих ГХ, МС на тлі ПХМ та РФМ.

Отримано нові дані щодо впливу низькодозової комбінованої менопаузальної гормональної терапії (МГТ) у жінок репродуктивного віку з ГХ, МС які перенесли гістероваріоектомію, але не досягли середньо-популяційного віку менопаузи, на ступінь їх серцево-судинного та кардіометаболічного ризику шляхом модифікації профілю АТ, структурно-функціональних характеристик міокарду, стану ліпідного та вуглеводного обмінів, включно із характеристиками інсулінчутливості та станом ранніх маркерів атеросклерозу, що може слугувати підґрунтям для оптимізації заходів первинної профілактики у пацієток з дочасною менопаузою.

Практичне значення отриманих результатів

Доведена необхідність стратифікації серцево-судинного та кардіометаболічного ризиків у хворих ГХ, МС на тлі ПХМ та РФМ не тільки за стандартною шкалою SCORE і шкалою ризику АГ згідно із рекомендаціями ESH (2013), але і за шкалами SCORE_{BMI}, SCORE_{HDL}, PROCAM, FRAMINGHAM, DRS та IRIS-II, а особливо використовуючи шкалу SCORE з урахуванням результатів УЗД сонних артерій, що оптимізує виявлення пацієнтів високого та дуже високого ризику та моніторинг їх лікування.

Продемонстрована доцільність застосування моксонідину для лікування ГХ, МС, як на тлі ПХМ, так і РФМ для корекції АТ та покращення інсулінчутливості у хворих високого кардіометаболічного ризику, що послугувало основою для розробки «Способу лікування жінок

перименопаузального періоду, хворих на гіпертонічну хворобу та ожиріння», номер патенту: UA 10375, опубліковано: 15.11.2005., Бюл. №11, 2005 р.

Впровадження результатів дослідження в практику

Результати дослідження впроваджені в практику роботи поліклініки, відділів гіпертонічної хвороби та дисліпідемії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д.Стражеска» НАМН України, поліклініки ДУ «Інститут педіатрії акушерства і гінекології» НАМН України.

Особистий внесок здобувача.

Дисертаційна робота виконана особисто автором на базі ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. Здобувачем проведено аналіз літератури та патентно-інформаційний пошук для визначення пріоритетних напрямків дослідження. Особисто опрацьовані методики дослідження, здійснено підбір тематичних хворих, їх клінічне обстеження, дослідження УЗД каротид. Самостійно створена і статистично оброблена база даних. Дисертантом оформлено текст та ілюстративний матеріал роботи. Мета, завдання, висновки та практичні рекомендації, оформлення статей та тез, заявки на патент України на корисну модель проводилося спільно з науковим керівником. Автор приймав активну участь у поданні результатів роботи у доповідях на конференціях та конгресах. Здобувачем не використані ідеї та розробки співавторів. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора.

Апробація результатів дисертації.

Основні положення дисертаційної роботи були заслухані на засіданні апробаційної ради ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України (2015р).

Матеріали дисертаційної роботи були представлені у вигляді доповідей та друкованих робіт на XII Національному конгресі кардіологів України

(Київ, 2011 р.), XIII Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2012 р.), XIV Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2013 р.), XV Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2014 р.), XVI Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2015 р.), 21-му Європейському конгресі з артеріальної гіпертензії (Мілан, 2011 р.), 22-му Європейському конгресі з артеріальної гіпертензії (Лондон, 2012 р.) , 81-му конгресі Європейського товариства атеросклерозу (Ліон, 2013), 24-му Європейському конгресі з артеріальної гіпертензії (Афіни, 2014 р.), 25-му Європейському конгресі з артеріальної гіпертензії (Мілан, 2015 р.), 83-му конгресі Європейського товариства атеросклерозу (Глазго, 2015).

. **Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 19 наукових друкованих робіт, в тому числі 7 статей у наукових спеціалізованих виданнях, 5 з яких внесені до переліку фахових видань України, публікація в яких зараховується до числа основних публікацій за темою дисертації, серед них 5 статей входять до міжнародних наукометричних баз, 11 тез, опублікованих у збірках матеріалів науково-практичних конференцій і з'їздів, 7 з яких в іноземних наукових виданнях. За матеріалами роботи отримано 1 патент України на винахід.

РОЗДІЛ 1.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. **Особливості поширеності серцево-судинних захворювань у жінок.** Протягом тривалого часу вважалося, що ризик розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) є вищим у чоловіків, ніж у жінок. Проте це уявлення не є актуальним сьогодні, і у наш час ця думка поступово змінюється [6]. Згідно з рекомендаціями з профілактики ССЗ Європейського товариства кардіологів (2012) у Європі смертність від ССЗ становить 42% серед жінок, тоді як у чоловічій популяції – 38% [9]. В Україні, відповідно до статистичних даних МОЗ, у 2012 році також спостерігалось переважання рівня смертності від ССЗ у жінок, який становив 57,2 проти 42,8% у чоловіків, а вже в 2014 році він склав 75,4% у жінок проти 59,0% у чоловіків [4]. Даний відсоток, можливо, дещо завищений, враховуючи низьку поширеність секційної постмортальної верифікації діагнозу в Україні. Соціально-економічний тягар проблем, пов'язаних із поширенням ССЗ у жіночій популяції, зростає, і ця тенденція буде посилюватися у зв'язку з поступовим збільшенням чисельності жінок старшого віку. Досвід кардіологів свідчить про те, що одними з найефективніших заходів у напрямку покращення здоров'я жінок є аналіз та корекція факторів серцево-судинного ризику. Про необхідність приділяти більше уваги факторам серцево-судинного ризику у жінок свідчать як дані рандомізованих досліджень, так і результати заходів первинної та вторинної профілактики ССЗ у жіночій популяції, які здійснювалися на державному рівні у розвинених країнах[25]. У США істотні інвестиції, спрямовані на боротьбу із ССЗ у жінок, сприяли значним досягненням, наприклад, смертність від ішемічної хвороби серця (ІХС) становила у 2007 р. лише 95,7 випадків на 100 тис. жінок, тобто одну третину від аналогічного показника в 1980 р. [26]. Вважають, що половина цього успіху пов'язана з первинною профілактикою ССЗ та активним виявленням основних факторів ризику, а друга половина - з

активним лікуванням вже сформованої ІХС, що включає заходи вторинної профілактики. В останнє десятиліття результати виконаного у США великомасштабного рандомізованого дослідження «Ініціатива в ім'я здоров'я жінок» (Women's Health Initiative - WHI) зазнали поглибленої додаткової оцінки, що допомогло переосмислити методи профілактики ССЗ у жінок[23]. Відмінності епідеміології, симптоматики, динаміки розвитку та прогнозу ССЗ у жінок є досить суттєвими. Артеріальна гіпертензія (АГ), високий рівень тригліцеридів і цукровий діабет (ЦД) мають більш виражений вплив на серцево-судинний ризик у жінок, ніж у чоловіків[27]. Перебіг ІХС у жінок характеризується менш вираженим больовим синдромом, але більш несприятливим прогнозом при розвитку інфаркту міокарда [28,29]. Ці та інші відмінності зумовлені більш пізнім, приблизно на 10 років, розвитком ССЗ у жінок порівняно з чоловіками [30]. Протягом багатьох років, до настання менопаузи, жіночий організм має ефективний захист завдяки естрогенам, які впливають на метаболізм ліпідів, глюкози, інсуліну, а також на судинний тонус, процеси коагуляції та фібринолізу, і, таким чином, гальмують розвиток та прогресування атеросклерозу [31]. Дефіцит статевих гормонів у постменопаузі у жінок є пусковим фактором у ланцюзі проатерогенних змін ліпідного спектра крові, який призводить до підвищення рівня загального холестерину (ХС), ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), зменшення рівня ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ). У жінок у менопаузі частіше спостерігаються й інші фактори кардіометаболічного ризику – абдомінальне ожиріння, порушення метаболізму глюкози, ЦД [32,33]. Після настання менопаузи в жіночій популяції реєструють різке підвищення захворюваності на ССЗ. Проте супутні хронічні захворювання, які вже розвинулися до того часу, можуть маскувати клінічну картину й ускладнювати діагностику ССЗ. Це призводить до того, що жінок рідше направляють на консультацію до кардіолога, таким чином, вони з меншою ймовірністю отримують адекватне медикаментозне лікування, а ефективність

хірургічного лікування у них нижча порівняно з такою у чоловіків. Як наслідок, рівень смертності від ССЗ у жінок у постменопаузальному періоді різко зростає та перевищує цей показник у чоловічій популяції [34,35].

У жінок ІХС розвивається в середньому на 10-15 років пізніше в порівнянні з чоловіками, і основною формою маніфестації захворювання є стенокардія, часто з атиповим больовим синдромом. Наслідком недооцінки і неправильної оцінки больового синдрому у жінок є так званий Єнтл синдром (Yentl syndrome), тобто недостатнє використання діагностичних і терапевтичних процедур та знижена настороженість лікарів в оцінці ризику коронарних подій в порівнянні з пацієнтами чоловічої статі. Ситуація ускладнюється також тим, що нерідко результати тестів з фізичним навантаженням у жінок бувають неінформативними, а при проведенні коронарографії виявляються інтактні коронарні артерії або відсутність значущого стенозу. Сам термін набув розголосу після публікації в 1991 році в журналі *New England Journal of Medicine* лікарем Бернадін Хейлі статті під назвою "The Yentl Syndrome", в якому вона наголосила потребу в перегляді поглядів кардіологів на коронарну патологію, як тільки "чоловічу проблему" і обґрунтувала необхідність рівноправного ставлення медиків до пацієнтів жіночої статі за аналогією з вимогою героїні Барбари Стрейзанд з однойменного мюзиклу "Єнтл", в якому дівчина відстоювала своє право на освіту нарівні з чоловіками. [36,37].

Ситуація ускладнюється тим, що донедавна більшість багатоцентрових контрольованих досліджень у кардіології проводилися переважно серед чоловіків з урахуванням їх відносно ранньої захворюваності і смертності. Рекомендації з профілактики та лікування ССЗ розроблялися без урахування статевих відмінностей [37,38,39]. Тому є очевидною необхідність створення рекомендацій з діагностики, лікування та профілактики ССЗ з огляду на відмінності у їх розвитку й перебігу між жінками та чоловіками. Сьогодні в цьому напрямі вже робляться певні кроки, і в низці документів докладно

висвітлюються відмінності і значущість багатьох із традиційних серцево-судинних факторів ризику та окремих характеристик ССЗ у жінок [40,41,42,43].

В останні роки завдяки зусиллям Міжнародної асоціації з менопаузи менопаузальному стану як специфічному фактору ризику ССЗ у жінок стали приділяти більше уваги. Нещодавно було введено термін «менопаузальний метаболічний синдром», який характеризується дисліпідемією, порушенням вуглеводного обміну (зниженням секреції та елімінації інсуліну) внаслідок інсулінорезистентності (ІР), центральним типом ожиріння, підвищеним вмістом сечової кислоти у крові, порушеннями в системі згортання крові, розвитком АГ, гіперактивацією симпатoadреналової системи [44,45,46].

У наш час середня тривалість життя жінок у Європі перевищує 80 років, а оскільки вік настання менопаузи значно не змінюється (в середньому 51,3 року), тривалість постменопаузи становить приблизно 30-40% від загальної тривалості їх життя [47,48,49]. Таким чином, хоча своєчасна менопауза належить до фізіологічних явищ, вона є передвісником багатьох потенційних проблем зі здоров'ям, які можуть вплинути не тільки на якість, а часом і на тривалість життя жінки. Жінкам, у яких спонтанна або ятрогенна менопауза настає у віці 40-45 років, притаманний високий ризик розвитку не тільки ССЗ, а й остеопорозу, афективних розладів та деменції [50,51].

Сьогодні багато уваги приділяється можливостям, пов'язаним із застосуванням менопаузальної гормональної терапії в менопаузі, яка має потенційно позитивний ефект на профіль серцево-судинного ризику завдяки сприятливому впливу на судинну функцію, рівень ліпідів, артеріального тиску (АТ) та метаболізм глюкози. Але не менш, а, можливо, – і більш важливим напрямом у зниженні ризику ССЗ є виявлення та корекція факторів кардіометаболічного ризику у жінок, і працювати в цьому напрямі слід ще до настання менопаузи.

1.2.Метаболічний синдром як кластер факторів ризику серцево-судинних захворювань

Розгляд проблеми метаболічного синдрому (МС) почався ще на початку ХХ століття, проте значні дослідження стартували лише з 1966 року, коли J. Samus запропонував аналізувати взаємозв'язок між розвитком гіперліпідемії, цукровим діабетом 2 типу та подагрою. Подібний вид порушень обміну [12] він назвав "метаболічним трисиндромом" (trisynndrome metabolique). В 1968 р. Н.Mehnert і Н. Kuhlmann зазначили взаємозв'язок факторів, що призводять до обмінних порушень на тлі артеріальної гіпертензії та цукрового діабету та ввели поняття "синдром достатку". Пізніше, у 1980 р, М. Henefeld та W. Leonhardt подібний вид порушень стали іменувати як "метаболічний синдром" [13]. Із 1988 року за пропозицією G. Reaven даний кластер патологічних станів прийнято називати синдромом X, синдромом інсулінорезистентності (ІР), а згодом - метаболічним синдромом. В 1989 р. N. Kaplan довів, що у більшості пацієнтів з таким синдромом наявне центральне ожиріння, а для розгорнутої клінічної картини цього виду метаболічних порушень запропонував термін "смертельний квартет" (ожиріння, АГ, цукровий діабет та гіпертригліцеридемія). Пізніше був виявлений цілий ряд станів, що асоціюються з синдромом інсулінорезистентності: гіпертрофія лівого шлуночка з діастолічною дисфункцією, підвищення внутрішньосудинного згортання крові та ін. У теперішній час найбільш уживаним терміном є "метаболічний синдром" (МС). З огляду на провідний патогенетичний механізм його розвитку, як синонім, використовують також термін "синдром інсулінорезистентності" [14,15].

Основна ідея створення концепції МС полягає у визначенні популяції пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком, у яких проведення профілактичних заходів щодо модифікації способу життя та використання адекватних лікарських засобів можуть значно покращити показники здоров'я

та попередити виникнення і прогресування як атеросклеротичного ураження судин, так і ЦД 2 типу, які, в свою чергу, нерозривно пов'язані із підвищенням захворюваності і смертності в популяції [52]. Основою формування МС є ІР, яка запускає каскад метаболічних порушень і призводить до появи тяжких серцево-судинних ускладнень: інфаркту міокарда, мозкового інсульту та серцевої недостатності [53]. У багатьох випадках ініціюючим моментом виникнення ІР слугує надлишкова маса тіла. За даними Фремінгемського дослідження вірогідність розвитку всієї серцево-судинної патології у осіб з ожирінням на 50 % більша, ніж у осіб з нормальною масою тіла [54]. Встановлено, що у пацієнтів із АГ та ожирінням ризик розвитку ІХС підвищений в 2-3 рази, а ризик інсульту – в 7 разів [55]. Неухильне прогресування всесвітньої епідемії діабету та метаболічного синдрому не залишило байдужими більшість лікарів, які дійшли висновку, що тільки полісистемний підхід до вирішення цього завдання може бути успішним. ЦД і захворювання серцево-судинної системи частіше усього - це два боки однієї медалі: з одного боку, ЦД може бути розцінений як стан, що сприяє розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), а з іншого боку, багато пацієнтів із наявною ІХС страждають ЦД або пре-діабетичними станами [56].

Метаболічний синдром є кластером чотирьох кардіометаболічних факторів ризику, що визначені в такий спосіб: ожиріння; дисліпідемія; артеріальна гіпертензія; порушена толерантність до глюкози або цукровий діабет. У відповідності до методичних рекомендацій з діагностики і лікування цукрового діабету, пре-діабету та серцево-судинних захворювань [12], які було розроблено Європейським товариством кардіологів (ЕТК) разом з Європейською асоціацією з вивчення цукрового діабету (ЕАЦД) у 2007 [13] та 2013 рр. діагноз МС виставляється при визначенні мінімум трьох з п'яти діагностичних критеріїв :

- Наявність ожиріння центрального типу ≥ 94 см у чоловіків, ≥ 80 см у жінок;

- Підвищений рівень ТГ: $\geq 1,7$ ммоль/л (150 мг/дл), або на тлі специфічної гіполіпідемічної терапії
- Знижений рівень ХСЛПВЩ: $< 1,03$ ммоль/л (40 мг/дл) у чоловіків та $< 1,29$ ммоль/л (50 мг/дл) у жінок, або проведення специфічної терапії з приводу дисліпідемії
- АГ (рівень систолічного тиску ≥ 130 мм.рт.ст. або рівень діастолічного тиску ≥ 85 мм.рт.ст.), або наявність прийому антигіпертензивної терапії з приводу раніше діагностованої АГ.
- Підвищений рівень глюкози в плазмі крові натще $\geq 5,6$ ммоль/л (100 мг/дл), або раніше діагностований ЦД 2 типу.

Ключовим моментом формування МС є інсулінорезистентність (ІР), яка ініціює патологічне коло симптомів, що приводять до появи важких серцево-судинних ускладнень – інфаркту міокарду, мозкового інсульту і недостатності кровообігу. Але ІР не виникає спонтанно, у відповідності до сучасних уявлень ініціюючим моментом найчастіше слугує ожиріння, яке, у свою чергу, призводить до розвитку АГ та здатне викликати зниження чутливості периферійних тканин до інсуліну і наступне накопичення надлишкової маси тіла [56,57].

Ступінь кардіоваскулярного ризику при ожирінні залежить від розподілу жирової тканини в організмі і значно вище при так званому "центральному" або "андроїдному" типі, тобто при переважному розташуванні жиру в ділянці тулубу у порівнянні зі стегнами і сідницями [58]. У пацієнтів з ожирінням відзначається збільшення серцевого викиду у зв'язку з необхідністю задовільнення підвищених метаболічних потреб, що досягається не за рахунок збільшення частоти серцевих скорочень (ЧСС), а за рахунок збільшення ударного об'єму. Високий серцевий викид веде до розвитку ексцентричної гіпертрофії лівого шлуночка та діастолічної дисфункції [59,60]. Наявність ЦД значно підсилює патогенний вплив

основних факторів ризику і висуває більш жорсткі вимоги до максимально припустимих значень АТ, а з іншого боку контроль за АТ, гіперліпідемією та гіперглікемією позитивно впливає на прогноз життя хворого [13,14,60]. Розподіл жирової тканини в тілі людини підлягає генетичному контролю. Інсулінорезистентність, що виникає завдяки надлишковому нагромадженню адипозної тканини слугує сполучною ланкою між ожирінням, порушенням толерантності до глюкози, артеріальною гіпертензією та дисліпідемією [61,62].

Варто відмітити, що схильність до ІР – це історично сформований механізм адаптації організму людини до зміни зовнішніх умов з метою підтримки енергетичного балансу та нормального функціонування всіх органів і систем. Для пояснення цієї генетичної схильності до ІР у 1962 р. J. Neel висунув теорію "ощадливого генотипу" [12]. Відповідно до цієї теорії організм людини в часи благополуччя і статку харчування накопичував жири та вуглеводи, а в періоди дефіциту їжі зберігав нормоглікемію та більш ощадливо витрачав енергію за рахунок зниження рівня утилізації глюкози в м'язовій тканині, посилення глюконеогенезу та ліпогенезу. Таким чином, ІР сприяє виживанню людини в періоди голоду і протягом певного часу підтримує організм у стані між здоров'ям і хворобою. Однак у теперішній час, в умовах гіподинамії та хронічного переїдання жирів і при наявності інших несприятливих факторів цей механізм стає патологічним і призводить до розвитку ЦД типу 2, АГ, атеросклерозу [13].

"Золотим" стандартом виявлення інсулінорезистентності є еуглікемічна клемп - методика з використанням біостатора. Сутність її полягає в тому, що пацієнту у вену одночасно вводять розчини глюкози та інсуліну. Вводиться постійна кількість інсуліну, а кількість глюкози титрується для того, щоб підтримувати визначений (нормальний) рівень глюкози крові [12]. Значення глюкози, що вводиться, оцінюють в динаміці. Швидкість введення глюкози відображує біологічну ефективність інсуліну. Визначення

інсулінорезистентності цим методом можливо лише при наявності відповідного устаткування. Непрямими показниками інсулінорезистентності можна вважати: рівень базальної інсулінемії; Індекс Саго – відношення глюкози (ммоль/л) до рівня інсуліну натще (мЕд/мл), які в нормі перевищує 0,33; Критерій НОМА - $[\text{інсулін натще}(\text{мЕд/мл}) \times \text{глюкоза натще}(\text{ммоль/л}) / 22,5]$, який в нормі не перевищує 2,77. M.N. Duncan та співавтори встановили, що також можливо використовувати наступний показник: $\text{індекс інсулінорезистентності} = (\text{глікемія натще}) \times (\text{базальний рівень імунореактивного інсуліну}) / 25$. В цей же час, сама концепція МС як кластера факторів ризику цукрового діабету та кардіоваскулярних захворювань отримала за минулі роки ряд еволюційних перетворень.

1.3. Особливості формування серцево-судинного ризику в менопаузі.

Як зазначалося, єдиної концепції метаболічного синдрому для осіб чоловічої і жіночої статі не існує, оскільки формування МС у чоловіків знаходиться в прямій залежності від ступеню абдомінального ожиріння, а у жінок така залежність від ожиріння виявляється тільки з настанням менопаузи та гіпоестрогенемії. Крім класичної уяви про метаболічний синдром, що викладений в трьох перерахованих документах, у 1997 р. С. Spencer із співавторами була висунута концепція "*менопаузального метаболічного синдрому (ММС)*" [12,16].

ММС свідомо виділяється тому, що 50% пацієнтів з АГ складають жінки в період менопаузи [63,64,65], причому частота виявлення ЦД 2 типу в жінок 40-50 років - 3-5%, а у віці 60 років – зростає до 10-20%, тобто з віком прогресують порушення вуглеводного обміну. Найбільш уразливим періодом перехідного віку жінок є пери менопауза [66,67], тобто початковий період зниження функції яєчників (в більшості випадків після 45 років і до настання менопаузи), що супроводжується критичним зниженням рівня естрогенів [68,69,70]. Реалізація дефіциту естрогенів у період менопаузи включає

негативний вплив на метаболізм ліпопротеїнів, прямий вплив на біохімічні процеси в стінці судин через специфічні рецептори до естрогенів, а також опосередкований вплив через метаболізм глюкози, інсуліну, гомоцистеїну, систему гемостазу [71,72,73].

Логічним продовженням розвитку даних поглядів з'явилася презентація в рамках секційних засідань "Жінки в серці" у вересні 2005 року на черговому Конгресі Європейського товариства кардіологів гіпотези про гендерне розходження в патогенезі МС у чоловіків і жінок [74,75,76]. Основою даної гіпотези слугував постулат про те, що у чоловіків провідним предиктором МС є абдомінальне ожиріння незалежно від віку; у жінок основними пусковими моментами формування МС слугують цукровий діабет і менопауза. Висловлено думку про те, що менопауза – це природна модель інсулінорезистентного стану та ендотеліальної дисфункції.

Досвід кардіологів свідчить про те, що одними з найефективніших заходів у напрямі покращення здоров'я жінок є аналіз та корекція факторів серцево-судинного ризику [77,78]. Про необхідність приділяти більше уваги факторам серцево-судинного ризику у жінок свідчать як дані рандомізованих досліджень, так і результати заходів первинної та вторинної профілактики ССЗ у жіночій популяції, які здійснювалися на державному рівні у розвинених країнах. В останнє десятиліття результати виконаного у США великомасштабного рандомізованого дослідження «Ініціатива в ім'я здоров'я жінок» (Women's Health Initiative - WHI) зазнали поглибленої додаткової оцінки, що допомогло переосмислити методи профілактики ССЗ у жінок [79].

Дефіцит статевих гормонів у постменопаузі у жінок є пусковим фактором у ланцюзі проатерогенних змін ліпідного спектра крові, який призводить до підвищення рівня загального холестерину (ХС), ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), зменшення рівня ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) [80,81,82,83]. У жінок у менопаузі частіше спостерігаються й інші фактори кардіометаболічного ризику – абдомінальне

ожиріння, порушення метаболізму глюкози, ЦД. Після настання менопаузи в жіночій популяції реєструють різке підвищення захворюваності на ССЗ. Проте супутні хронічні захворювання, які вже розвинулися до того часу, можуть маскувати клінічну картину й ускладнювати діагностику ССЗ [84,85].

Ситуація ускладнюється тим, що донедавна більшість багатоцентрових контрольованих досліджень у кардіології проводилися переважно серед чоловіків з урахуванням їх відносно ранньої захворюваності і смертності [86,87]. В останні роки завдяки зусиллям Міжнародної асоціації з менопаузи менопаузальному стану як специфічному фактору ризику ССЗ у жінок стали приділяти більше уваги. Нещодавно було введено термін «менопаузальний метаболічний синдром», який характеризується дисліпідемією, порушенням вуглеводного обміну (зниженням секреції та елімінації інсуліну) внаслідок інсулінорезистентності (ІР), центральним типом ожиріння, підвищеним вмістом сечової кислоти у крові, порушеннями в системі згортання крові, розвитком АГ, гіперактивацією симпатoadреналової системи [88].

У наш час середня тривалість життя жінок у Європі перевищує 80 років, а оскільки вік настання менопаузи значно не змінюється (в середньому 51,3 року), тривалість постменопаузи становить приблизно 30-40% від загальної тривалості їх життя. Таким чином, хоча своєчасна менопауза належить до фізіологічних явищ, вона є передвісником багатьох потенційних проблем зі здоров'ям, які можуть вплинути не тільки на якість, а часом і на тривалість життя жінки. [89,90,91,92].

Сьогодні багато уваги приділяється можливостям, пов'язаним із застосуванням менопаузальної гормональної терапії в менопаузі, яка має потенційно позитивний ефект на профіль серцево-судинного ризику завдяки сприятливому впливу на судинну функцію, рівень ліпідів, артеріального тиску (АТ) та метаболізм глюкози [93,94]. Але не менш, а, можливо, – і більш важливим напрямом у зниженні ризику ССЗ є виявлення та корекція

факторів кардіометаболічного ризику у жінок, і працювати в цьому напрямі слід ще до настання менопаузи [95,96,97].

Дуже важливим моментом є наявність факторів ризику ССЗ, властивих тільки жінкам і залежних від репродуктивного статусу (наявність синдрому полікістозу яєчників, прееклампсія в анамнезі, вік настання менопаузи). Приєднання нових факторів ризику після менопаузи, пов'язаних із втратою протективного ефекту естрогенів, додатково збільшує захворюваність і смертність від коронарної патології [98,99,100]. Результати Фремінгемського дослідження показали поступове збільшення частоти ССЗ і смертності у жінок між 40 і 55 роками, а також значне підвищення цих показників в постменопаузальному періоді незалежно від віку [101,102,103,104]. Виходячи з наведених даних епідеміологічних досліджень [105,106,107] можна зробити висновок, що серед факторів ризику (ФР) що модифікуються, у жінок, порівняно з чоловіками, більш часто спостерігаються наступні: артеріальна гіпертензія (41,1% проти 39,2%), частота виявлення якої збільшується з віком і в постменопаузальному періоді; дисліпідемія; особливо після менопаузи відзначається збільшення рівнів атерогенного холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), зниження рівня ХС ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) [108,109,110,111,112]. Слід зазначити, що підвищений рівень ТГ в поєднанні з низьким рівнем вмісту ХС-ЛПВЩ є незалежним ФР коронарної смерті для жінок; цукровий діабет - при його наявності ризик смерті від ССЗ у жінок в 3,3, а у чоловіків в 1,7 рази вище [113,114,115], а ризик розвитку ІХС зростає в 3-7 разів у жінок і в 2-3 рази у чоловіків; ожиріння - частіше зустрічається у жінок після 45 років, а у чоловіків починає розвиватись до 45 років. Встановлено взаємозв'язок між індексом маси тіла та ІХС [109,110,112].

Відомо, що наслідком естрогенного дефіциту є підвищення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, симпатичної нервової системи, дисфункція ендотелію судин, що також є одними з провідних механізмів

формування АГ у жінок в постменопаузі. Статеві гормони визначають характер розподілу жирової тканини: естрогени і прогестерон впливають на локалізацію жиру в сіднично-стегновій ділянці (гіноїдний тип), андрогени відповідають за андроїдний (абдомінальний) тип з абдомінальною локалізацією жиру. Основним проявом ММС є збільшення маси тіла після менопаузи з формуванням абдомінально-вісцерального ожиріння [116,117]. Передбачається, що в постменопаузі також відбувається посилення глюкокортикостероїдної стимуляції, що веде до збільшення розмірів абдомінальних адипоцитів і абдомінального перерозподілу жиру [118,119,120]. Доведено, що у жінок у постменопаузі порівняно з пацієнтками репродуктивного віку визначаються підвищені рівні норадреналіну в крові, крім того, у перших більш виражене стрес-індуковане підвищення концентрацій норадреналіну [121].

Відомо, що одним з основних чинників маніфестування вісцерального ожиріння є збільшення рівня тестостерону, що позитивно корелює із показниками окружності талії та кількістю абдомінального жиру за даними комп'ютерної томографії [122]. У жінок у постменопаузі знижуються рівні білка, який зв'язує статеві стероїди, що призводить до підвищення концентрації вільного тестостерону [123], гіперандрогенії, а також сприяє формуванню абдомінального ожиріння. Таким чином, практично всі метаболічні порушення, що виникають після менопаузи, взаємопов'язані між собою і ще більше посилюють несприятливий вплив дефіциту статевих гормонів на серцево-судинну систему [124,125]. Особливо це стосується інсулінорезистентності (ІР), що практично завжди поєднується з абдомінальним ожирінням. Поєднання АГ й інсулінорезистентності підвищує вимоги до медикаментозної терапії, яка в цих умовах, впливаючи на один із компонентів метаболічного синдрому, не повинна посилювати дію іншого [126]. З огляду на це основними критеріями вибору препарату для лікування АГ у жінок із метаболічним синдромом у постменопаузі є антигіпертензивна

ефективність, здатність покращувати метаболізм глюкози, запобігання прогресуванню інсулінорезистентності тканин, впливу на серцево-судинну систему нейрогуморальних факторів, зменшення активності симпатичної нервової системи та затримки натрію і води, відсутність негативного впливу на клінічний перебіг менопаузи [127,128,129]. Як антигіпертензивні засоби нової генерації, що мають вказані властивості, розглядаються агоністи 11-імідазолінових рецепторів [130,131].

Моксонідин вибірково зв'язується і має високу спорідненість до 11-імідазолінових рецепторів вентрального відділу довгастого мозку і нирок [132]. Вважається, що ці рецептори відіграють важливу роль у центральній регуляції артеріального тиску, модулюючи активність симпатичної нервової системи. На експериментальних моделях була продемонстрована висока ефективність моксонідину в зниженні артеріального тиску, запобіганні розвитку інсулінорезистентності та нормалізації метаболічних порушень [133]. У ряді клінічних досліджень був також показаний позитивний ефект моксонідину при лікуванні пацієнтів із гіпертензією та порушеною чутливістю тканин до інсуліну [134,135]. У роботі інших авторів було встановлено, що у пацієнтів з ожирінням і гіпертензією лікування моксонідином (0,2 мг 2 рази на добу протягом 8 тижнів) підвищувало чутливість до інсуліну [136]. Результати дослідження MERSY (Moxonidine Efficacy on blood pressure Reduction revealed in a metabolic SYndrome population) продемонстрували високу антигіпертензивну активність моксонідину, а також його позитивний вплив на показники вуглеводного та ліпідного обміну. У всіх учасників дослідження отримано істотне поліпшення показників вуглеводного та ліпідного обміну на тлі додавання до терапії моксонідину, що, імовірно, обумовлено підвищенням чутливості периферичних тканин до інсуліну [137,138]. Зниження ІР є важливою особливістю дії моксонідину крім його основного антигіпертензивного ефекту.

В останні роки інтерес до проблеми гендерних відмінностей у факторах ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) привертає особливу увагу медичної громадськості. Відомо, що жінки репродуктивного віку на відміну від чоловіків мають низький ризик серцево-судинних подій. Однак після настання менопаузи ймовірність розвитку ССЗ, у тому числі ІХС, значно підвищується, дорівнюючи, а іноді і перевищуючи в подальшому таку у чоловіків [139]. Значне підвищення серцево-судинного ризику в постменопаузі обумовлено комплексним впливом на організм цілого ряду зовнішніх і внутрішніх факторів ризику, частина яких немодифікується (вік, стать, спадковість), тоді як інші можуть коригуватися в ході заходів первинної профілактики ССЗ [140,141]. Більш того, сама менопауза може розглядатися як фактор ризику, що завдяки прогресуючій гіпоестрогенії впливає на серцево-судинну систему призводячи до перерозподілу жирової тканини, а також різних метаболічних, гемодинамічних та прозапальних змін і прямого впливу дефіциту естрогенів на стінку судин. І хоча в цілому перелік факторів ризику ССЗ для чоловіків і жінок подібний, їх прогностична значимість в різні періоди життя має гендерні особливості [142,143,144,145]. Відомо, що ендогенні естрогени здійснюють виражений антиатерогенний вплив на ліпідний спектр крові у жінок в пременопаузі, перешкоджаючи формуванню атеросклеротичних бляшок. Однак в постменопаузі саме гіпоестрогенія є пусковим фактором цілого ряду метаболічних порушень (дисліпідемії, інсулінорезистентності, вісцерального ожиріння та ін.), що об'єднуються терміном «менопаузальний метаболічний синдром». Вік жінки, коли настає період менопаузи, також тісно пов'язаний з подальшим прогнозом розвитку ССЗ [146,147,148]. Є дані, що рання менопауза і хірургічна менопауза підвищують ризик ІХС - в 3 і 7 разів відповідно [149,150]. Хірургічна менопауза вже сама по собі є незалежним чинником ризику ССЗ і сприяє, більш швидкій маніфестації інших факторів ризику [151,152,153,154].

Дисліпідемія - загально визнаний фактор ризику ССЗ як у жінок, так і у чоловіків [154]. Відомо, що атерогенність ліпідного профілю жінок посилюється після настання менопаузи. При цьому знижений рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) і гіпертригліцеридемія може бути більш суттєвими факторами ризику ССЗ для жінок в постменопаузі, ніж для чоловіків [155,156,157,158]. Холестерин і його фракції повинні бути визначені у всіх жінок для подальшої оцінки серцево-судинного ризику. Особливе значення має вплив гіпоестрогенії та менопаузи на обмін холестерину [159,160,161]. Вважають, що менопауза є переломним моментом у метаболізмі ліпідів у жінок, і, як показують епідеміологічні дослідження, супроводжується підвищенням загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, тригліцеридів і зниженням, холестерину ліпопротеїнів високої щільності [162,163,164]. Вперше вплив менопаузального періоду на показники холестерину вивчався в дослідженні Healthy Women Study, яке включало 541 жінку у віці 40-52 роки. Значне зниження холестерину ЛПВЩ і підвищення холестерину ЛПНЩ зазначалося через 2,5 роки після настання менопаузи. У даному випадку не вивчався гормональний статус жінок, а стан репродуктивної системи оцінювали за анамнестичними даними, одержаними від самих пацієнток [165,166]. Виявлено статистично значуще підвищення холестерину за три роки до менопаузи і протягом 1 року після її настання [167]. Зареєстровано підвищення в середньому на 14% рівня холестерину ЛПНЩ у жінок кожну декаду після 50 років. Ці зміни відзначалися протягом 1 року після останньої менструації і не залежали від національної приналежності [168].

Підвищений рівень глюкози плазми крові натще, порушення толерантності до глюкози і цукровий діабет 2-го типу є частими факторами ризику ССЗ у жінок в пост- менопаузі. Відомо, що діабет підвищує до 4-9 раз загальний серцево-судинний ризик у жінок в постменопаузі, нівелюючи всі попередні гендерні відмінності за даним критерієм [169]. Цукровий діабет як

фактор ризику для жіночої популяції має більше негативне значення, ніж для чоловічої. Так, за даними Європейського товариства кардіологів цукровий діабет у жінок підвищує ризик серцево-судинних подій у 5 разів, тоді як у чоловіків у 3 рази [170]. Чоловіки з цукровим діабетом живуть у середньому на 7,5 років менше, а жінки на 8,2 року менше їх однолітків без діабету . 20,4% чоловіків і 15,5% жінок є курцями за даними NHIS . Для жінок має особливе значення такий фактор ризику як цукровий діабет вагітних [170,171]. Оцінка сімейного анамнезу у жінок може мати самостійне і досить важливе значення. Наприклад, серед пацієнтів з діагностованим гострим коронарним синдромом в молодому віці (до 55 років), у 28% жінок і 20% чоловіків мався сімейний анамнез ІХС. При цьому всі фактори ризику у жінок з сімейним анамнезом ІХС були більш виражені, ніж у чоловіків [172,173]. Відомо, що елементарні медичні знання знижують ризик смерті від цих хвороб. Позитивним є той факт, що знання про ІХС у пацієток підвищилися в останні роки. Так, в 1997 році 30% жінок знали про те, що ІХС - основна причина смерті серед жінок, в 2012 році цей показник зріс до 56%.

Дослідження сонних артерій за допомогою ультразвукової діагностичної апаратури відповідно до останніх рекомендацій Європейського товариства кардіологів 2011 та 2012 років , а також рекомендацій Асоціації кардіологів України 2011 також додатково дозволяє виділити контингент пацієнтів дуже високого ризику за рахунок реєстрації сурогатних маркерів атеросклерозу, до яких слід відносити виявлення не лише потовщення комплексу інтима-мідіа (КІМ) сонних артерій, а і безпосередній аналіз виявлених атеросклеротичних бляшок в каротідах. Відомо, що нормальною характеристикою товщини КІМ згідно Рекомендацій Європейського товариства гіпертензії (ESH, 2013) вважається показник до 0,9 мм, а значення 0,9 до 1,3 мм оцінюється відповідно як потовщення КІМ. Проте слід вважати на зауваження щодо гендерних та вікових норм згідно Рекомендацій

Американського товариства ехокардіографії (2008) , причому за гендерну та вікову норму для жінок перименопаузального віку вважали товщину КІМ < 0,77 мм у віці 45-55 років. В свою чергу, атеросклеротичну бляшку рекомендовано діагностувати при товщині КІМ понад 1,3 мм або якщо товщина КІМ на 50% перевищує товщину прилеглих ділянок [174,175].

Хірургічна, тобто дочасна, менопауза пов'язана з більш високим ризиком судинних змін у порівнянні з фізіологічною менопаузою. В останні роки показано значне почастищення захворювань серцево-судинної системи у жінок, які перенесли тотальну овариєктомію в репродуктивному стані, порівняно зі здоровими жінками аналогічного віку[176]. Це пояснюється насамперед реакцією тканин, що мають рецептори до жіночих гормонів, на виражену гіпоестрогенію, що раптово розвинулася в умовах відсутності фізіологічної адаптації організму до нових умов [177]. Формування хірургічної менопаузи, для якої характерно різке зниження рівня статевих гормонів, які грають істотну роль в регуляції судинного тонуусу, може сприяти розвитку ССЗ і визначати особливості їх формування[178]. На теперішній час існують поодинокі дослідження, які свідчать про можливий позитивний вплив менопаузальної гормональної терапії (МГТ) , яка призначається з метою поліпшення перебігу пост хірургічного клімактеричного синдрому. Категоричні застереження проти застосування МГТ в лікуванні серцево-судинної патології у жінок в менопаузі, які сформувалися після результатів досліджень WHI та HERS поступово розвіюються , змінюючись на виважений розгляд позитивного впливу МГТ в заходах первинної профілактики в межах «терапевтичного вікна» , а саме призначення її у жінок в перименопаузі у віці до 60 років та не пізніше 10 років після настання менопаузи. Останні підсумки даної проблеми викладені у міждисциплінарних документах, якими є Глобальний Консенсус щодо гормональної терапії в менопаузі - Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy, 2013 [23]. та Практична Настанова щодо ведення

менопаузи - A Practitioner's Toolkit for Managing the Menopause, 2014 [24], які є позицією Міжнародного товариства з менопаузи та погоджені зі світовими товариствами та асоціаціями. Проте конкретні розробки, що стосуються кардіологічної оцінки перспектив застосування МГТ в первинній профілактиці серцево-судинного ризику у пацієнок репродуктивного віку після гістероваріоектомії носять поодинокий та часом суперечливий характер, що послугувало підґрунтям проведеного дослідження.

1.4. Вплив менопаузальної гормональної терапії на серцево-судинний ризик у жінок : за і проти.

Ідея використовувати гормональну терапію для поліпшення здоров'я жінки в період перименопаузи і менопаузи тривалий час привертала лікарів. За останні роки дана група препаратів зазнала значних змін, стала ширше використовуватися в медичній практиці і ефективність її в профілактиці остеопорозу, лікуванні вазомоторних розладів, важких і помірних симптомів вульварної і вагінальної атрофії, пов'язаних з менопаузою, неодноразово доведена [179]. Крім того, показана спроможність менопаузальної гормональної терапії (МГТ) покращувати когнітивну функцію і пам'ять [180], запобігати розвитку когнітивних порушень у жінок [181]. Хоча позитивний вплив ГЗТ на симптоми депресії і когнітивної дисфункції обмежується тільки тими випадками, коли дані порушення обумовлені саме менопаузою. В той же час, терапію МГТ пов'язують з ризиком інсульту, тромбозу глибоких вен і легеневої емболії, раку грудей (комбіновані МГТ), раку ендометрія і яєчників (ізольована терапія естрогенами). Дискусійним є питання щодо впливу терапії МГТ на ризик розвитку ІХС, деменції, раку яєчників (комбіновані ГЗТ) та інші симптоми менопаузи [182]. Хоча використання МГТ для профілактики серцево-судинних захворювань, в тому числі ІХС, поки що дискутується, так чи інакше лікарі все частіше будуть зіштовхуватися з групою пацієнок, які застосовували МГТ за іншими показаннями і мають ризик розвитку ІХС.

Тому аналіз можливого впливу ГЗТ на серцево - судинну систему і ризик розвитку ІХС є досить важливим.

На даний момент загальновизнаною для успішного застосування гормональної терапії є концепція «терапевтичного вікна» [23,24]. В основі її створення лежить ретельний аналіз результатів клінічних досліджень МГТ і даних популяційних досліджень. Перегляд отриманих раніше результатів дозволив усвідомити, що призначення МГТ при відсутності серцево-судинної патології призводить до зниження ризику ІХС та інших захворювань серцево-судинної системи, тоді як у жінок зі сформованим атеросклеротичним ураженням МГТ, навпаки, може призводити до фатальних наслідків. Так доведено, що ефекти естрогенів можуть значно відрізнятися в залежності від стадії розвитку атеросклеротичного процесу [183]. Якщо в ранній менопаузі під впливом естрадіолу відзначається пригнічення акумуляції макрофагів в судинній стінці, то в пізню фазу менопаузи цього ефекту не спостерігається [184,185,186]. Показана здатність естрогенів підвищувати активність матриксних металопротеїназ, зокрема ММП-9 [187,188,189]. Слід врахувати, що у жінок старших вікових груп, навіть незначні дози екзогенного естрадіолу обумовлюють такі концентрації останнього, які можуть розцінюватися як підвищені. Якщо для інтактної артерії це не має критичного значення, то в уражених атеросклерозом вінцевих артеріях такі коливання концентрації естрадіолу з наступним посилення активності ММП можуть сприяти розриву бляшки [190,191,192].

Експериментальні дані підтверджуються результатами клінічних досліджень, в яких призначення МГТ на тлі вже наявного атеросклерозу погіршувало перебіг захворювання. У той же час, накопичуються дані щодо показаної в популяційних дослідженнях позитивної ролі естрогенів в попередженні розвитку ІХС. Дані протиріччя дозволяють стверджувати, що дія естрогенів може мінятися від протиатеросклеротичної до

проатеросклеротичної в залежності від тривалості естрогендефіцитного стану [193,194,195].

На даний момент часу існує яскраве протиріччя між теоретичним висновком про кардіопротекторні ефекти естрогенів і результатами клінічних досліджень МГТ. Так, незважаючи на оптимістичні результати перших досліджень, пізніші WISE (Women and Ischemia Syndrome Evaluation), HERS (Heart and Estrogen / progestin Replacement Study), WHI (Women's Health Initiative) не підтвердили таких багатообіцяючих ефектів гормональної терапії. Проте у дослідженні WHI при включенні пацієнок не враховували такі фактори, як наявність тяжкої гіпертензії, раніше перенесені переломи у зв'язку з остеопорозом, рак молочної залози в минулому або у найближчих родичок, високий ризик серцево-судинних захворювань [196,197,198]. Звертає на себе увагу неоднорідність досліджуваних груп: різні періоди часу від початку менопаузи до призначення терапії, особливо включення у дослідження жінок старше 70 років. Зокрема, у тому ж дослідженні WHI 66% учасниць були старше 60 років і 21% - старше 70 років. Так, аналіз результатів дослідження з урахуванням вікових особливостей груп показав, що саме в групі 70-літніх пацієнок підвищувався ризик розвитку серцево-судинних подій на початку терапії. До деяких досліджень включали жінок, які раніше довгостроково приймали гормональну терапію за іншими показаннями (наприклад, контрацепція). У реальній клінічній практиці пацієнтки старше 70 років не є кандидатками для проведення МГТ. Кардіопротекторний ефект пов'язаний з фазою репродуктивного старіння жінки [199,200]. У стадії пременопаузи дефіцит естрогену насамперед впливає на ліпіди плазми і сприяє ініціації атеросклеротичного процесу. Введення естрогенів у складі контрацептивів знижувало ризик розвитку ІХС. У стадії перименопаузи і ранньої менопаузи введення екзогенного естрогену у складі МГТ мало найбільш значимий кардіопротекторний ефект. У фазі пізньої менопаузи введення екзогенних естрогенів підвищувало рівень небажаних серцево-судинних подій [201,202].

Цілком вірогідно, що цей ефект пов'язаний з підвищенням прозапальних медіаторів і зниженням стабільності атеросклеротичної бляшки. Даному небажаному ефекту частково можна запобігти спільним з МГТ призначенням статинів. У дослідженні WISE спостерігалось підвищення ризику ускладнень ІХС на короткому періоді спостереження - відразу ж після початку терапії. Підвищення ризику ускладнень ІХС на початку терапії і подальше його зниження відзначалося також у дослідженні WHI і HERS [203,204,205].

Таким чином, найбільш безпечним і рекомендованим основними посібниками з гормональної терапії є «віковий підхід» або «концепція терапевтичного вікна». Так чи інакше, але обидва даних підходи ґрунтуються на виключенні жінок старших вікових груп з претенденток на МГТ. Основою для цього є припущення про те, що саме у цих пацієнток найбільш ймовірна наявність атеросклеротичного ураження судин [206,207,208,209]. Дані концепції були сформульовані більшою мірою гінекологами і не враховують можливість атеросклеротичного ураження у жінок більш молодих вікових груп. Також не враховуються особливості клінічної картини атеросклеротичного ураження коронарних артерій у жінок [210,211]. Заслуговує уваги точка зору, що естрогени ефективні в профілактиці ІХС тільки тоді, коли лікування розпочато до появи ознак прогресуючого атеросклерозу [212,213,214]. У цій ситуації треба відштовхуватися не від віку жінки, а від наявності та фази захворювання. Враховуючи також раніше сказане, важливе значення матиме стан репродуктивної системи і тривалість естрогендефіцита [215,216,217]. Можливо, існує недооцінене зниження чутливості рецепторів до естрогенів. Тому у жінок з однаковим рівнем статевих гормонів ступінь їх впливу на серцево-судинну систему може бути різна. Незважаючи на той факт, що використання МГТ для профілактики серцево-судинних захворювань не рекомендовано, існує велика група показань для проведення такої терапії. Для більшості жінок при прийнятті рішення про МГТ ризик ІХС буде не основним аргументом, швидше в цьому

періоді більше значення має тяжкість симптомів менопаузи [218,219]. Кількість пацієнок, які застосовували МГТ буде неминуче збільшуватися. У той же час, лікаря-практика буде цікавити в першу чергу ризик, пов'язаний з проведенням даної терапії. Безумовно, необхідно оцінити ризик онкологічної патології, але для кардіолога однією з найбільш серйозних проблем є оцінка ризику серцево-судинних захворювань. Для цього необхідне розуміння того, які особливості ІХС є у пацієнок жіночої статі і як вони пов'язані з особливостями їх гормонального статусу [220,221].

Таким чином, у сучасних медичних дослідженнях приділяється велика увага впливу як ендогенних, так і екзогенних статевих гормонів на стан жіночого здоров'я, серцево-судинної системи, ефективність терапії. Розуміння особливостей жіночого організму дозволить підбирати найбільш ефективні стратегії як для попередження серцево-судинної патології, так і для ефективною та безпечною терапії. Необхідні більш глибокі дослідження зв'язку між гормональним статусом і серцево-судинним ризиком у жінок, вивчення особливостей клінічних проявів ІХС у пацієнок жіночої статі, вивчення ефективності та безпечності такої широко використовуваної життєзберігаючої групи препаратів як статини у жінок, оцінки безпеки та ефективності статинів у жінок залежно від гормонального статусу, розробка найбільш безпечною стратегії застосування МГТ у жінок.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведене дослідження включало 2 етапи:

I – популяційний етап, що включав субаналіз поширеності факторів серцево-судинного ризику у респондентів популяційного дослідження в м. Дніпропетровськ, який стосувався лише осіб жіночої статі (n= 532) у віці 30-69 років.

II – клінічний етап, в якому проведено стаціонарне обстеження 112 жінок з гіпертонічною хворобою, II стадії, 1-2 ступеня, на базі відділення дисліпідемій ДУ “Національного Наукового центру “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска“ НАМН України

2.1. Клінічна характеристика респондентів I популяційного етапу.

Весь протокол дослідження включав визначення та оцінку серцево-судинного ризику у 1000 респондентів міського населення України в м. Дніпропетровськ, а субаналіз наведений в даній публікації стосувався лише респонденток жіночої статі (n= 532) у віці 30-69 років в залежності від наявності менопаузи, що дозволило розділити обстежених на дві групи: групу А склали 217 жінок репродуктивного віку (середній вік склав $39,7 \pm 0,4$ років), а групу В склали 315 жінок в постменопаузальному стані (середній вік $57,6 \pm 0,3$ років).

2.2. Методи дослідження респондентів I популяційного етапу

В даному субаналізі 532 респондентів жіночої статі увага була спрямована на характеристику наступних параметрів:

- 1) наявність менопаузи та вік під час її настання;
- 2) антропометричні дані (зріст, вага, індекс маси тіла (ІМТ));

- 3) визначення абдомінального ожиріння (окружності талії, окружності стегон, їх співвідношення);
- 4) рівень фізичної активності ;
- 5) рівень систолічного (САТ) і діастолічного артеріального тиску (ДАТ) на 1 і 2 хвилині дослідження, анамнез гіпертензії та її лікування;
- 6) ліпідний спектр крові (загальний холестерин (ХС), холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС-ЛПДНЩ), холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ), тригліцериди, коефіцієнт атерогенності);
- 7) глікемічний статус (рівень глюкози натще, рівень інсуліну натще, інсулінчутливість за індексом НОМА, анамнез цукрового діабету);
- 8) статус курця;

Слід відзначити високий (72%) відгук респондентів, які взяли участь у даній розробці. Аналіз отриманих даних проведений в ФДМ «Державний науково-дослідний центр профілактичної медицини» МОЗ РФ, Москва відповідно до стандартів медичної статистики двома методами стандартизації:

- прямим за віком у відповідності до протоколу WHO MONICA Project. MONICA Manual (1998-1999) [223]
- і регресійним - в узагальненій лінійній моделі (процедура SAS PROCGLM) [224].

2.3. Клінічна характеристика хворих II – клінічного етапу

На базі відділення дисліпідемій ДУ “Національного Наукового центру “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска“ НАМН України

проведено обстеження 112 жінок з гіпертонічною хворобою, II стадії, 1-2 ступеня, середній вік яких склав $= 46,14 \pm 1,60$ років.

Діагноз гіпертонічна хвороба (ГХ) встановлювався відповідно до рекомендацій Європейського товариства з вивчення гіпертензії (ESH)/Європейського товариства кардіологів (ESC) у 2013 році, та рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2011, 2014 рр.) на основі комплексу клінічних, лабораторних та інструментальних методів досліджень. У всіх 112 (100%) пацієнтів було діагностовано ГХ II стадії на тлі ранньої фізіологічної та постхірургічної менопаузи. Строк менопаузи в усіх групах склав від 2 до 5 років. Анамнез гіпертензії переважно співпадав зі строком менопаузи.

В обстежених жінок МС було верифіковано згідно критеріїв консенсусу з діагностики МС 2009 року для європейської популяції – при наявності щонайменше трьох з п'яти компонентів:

- ОТ понад 80 см;
- рівень ТГ більше або дорівнює 1,7 ммоль/л;
- рівень ХС ЛПВЩ менше 1,3 ммоль/л;
- САТ більше 130 мм рт. ст. та/ або ДАТ більше 85 мм рт. ст.;
- гіперглікемія натщесерце – рівень глюкози понад 5,6 ммоль/л.

Критерії включення в дослідження: наявність гіпертонічної хвороби (ГХ) II стадії, 1-2 ступеню на тлі ранньої фізіологічної та постхірургічної менопаузи.

Критерії виключення з дослідження: наявність суб'єктивних та об'єктивних даних про ІХС на момент включення в обстеження, СН II -III ст., важких хронічних супутніх захворювань.

Пацієнти сформували 3 клінічні груп обстеження.

До першої групи увійшло 37 хворих гіпертонічною хворобою, II стадії (середній вік $45,70 \pm 1,45$ років) та постхірургічною менопаузою, сформованою після оперативного втручання в репродуктивному віці, яким не призначалась МГТ в післяопераційному періоді (ГХ,МС,ПХМ без МГТ).

До другої групи увійшло також 37 хворих гіпертонічною хворобою, II стадії (середній вік $44,90 \pm 1,82$ років) та постхірургічною менопаузою, яким для усунення посткастраційних клімактеричних симптомів призначалась низькодозова комбінована МГТ з використанням препарату «Фемостон (1/5)» або «Фемостон-Конті», що містить 1 мг естрадіолу та 5 мг дідрогестерону виробництва компанії АВВОТ, США (ГХ,МС,ПХМ з МГТ).

Третю групу склали 38 хворих гіпертонічною хворобою, II стадії (середній вік $47,83 \pm 1,70$ років) на тлі ранньої фізіологічної менопаузи, МГТ їм не призначалась (ГХ,МС на тлі РФМ). Слід зазначити, що всі пацієнтки третьої групи під час виникнення фізіологічної менопаузи мали вік молодший за середньопопуляційний вік настання менопаузи в Україні, який складає 48,7 років та за класифікацією Європейського конгресу з менопаузи, 1999 року має бути віднесена до ранньої менопаузи (40-45 років), що було зумовлено необхідністю вікової співставності проаналізованих груп.

2.4. Методи дослідження II – клінічного етапу

Для вирішення поставлених у роботі задач всім пацієнтам проводили комплекс клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень у повному обсязі.

2.4.1. Антропометрична характеристика хворих. Для оцінки антропометричних даних проводилось визначення маси тіла (у кг) та зросту

(у м) за допомогою медичних ваг та ростоміру з подальшим розрахунком індексу маси тіла за формулою Кетле (Таблиця 2.4.1):

$$\text{індекс маси тіла} = \text{маса тіла} / \text{ріст}^2, (\text{кг}/\text{м}^2).$$

Вимірювання окружності талії та стегон проводилось за допомогою сантиметрової стрічки. Окружність талії (ОТ) вимірювалась горизонтально навколо живота на рівні пупка (у см). Окружність стегон (ОС) проводилось горизонтально навколо найбільш випуклих ділянок стегон (у см). В залежності від співвідношення ОТ/ОС визначався тип ожиріння. Ожиріння вважалось андроїдним, якщо співвідношення $\text{ОТ}/\text{ОС} > 0,85$ та гіноїдним для $\text{ОТ}/\text{ОС} < 0,85$.

Таблиця 2.4.1

Категорії ІМТ (ВОЗ, 1997)

Категорія	ІМТ (кг/м ²)
Недостатня маса тіла	<18,5
Нормальна маса тіла	18,5-24,9
Надлишкова маса тіла	25-29,9
Ожиріння I ступеню	30-34,9
Ожиріння II ступеню	35-39,9
Ожиріння III ступеню	>40

2.4.2 Методи інструментальних досліджень:

Вимірювання офісного САТ і ДАТ (у мм рт. ст.) проводилось згідно стандартного протоколу за методом Короткова стандартним сфігмоманометром тричі з двохвилинним інтервалом і подальшим обчисленням середнього показника.

Методика добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ)

ДМАТ проводилося за допомогою апарата АВРМ-04 (фірма «Медитек», Угорщина). Вимірювання виконувались кожні 15 хвилин в період денної активності (з 7 до 22 години) та кожні 30 хвилин у нічний час (з 22 до 7 години). Аналіз отриманих даних з обрахунком показників, що вивчалися, проводився з використанням програмного забезпечення Medibase 1.54. Розраховувались добові показники САТ та ДАТ: середньодобовий, середньоденний та середньонічний, варіабельність САТ і ДАТ за всі періоди доби. Дослідження включалося в розрахунки за наявності не менше ніж 85 % вірогідних результатів.

При аналізі даних ДМАТ використовували граничні нормативні значення АТ, які рекомендовані комітетом експертів ВООЗ (1999 р.) і оснований на результатах багатоцентрового популяційного дослідження PAMELA (табл. 2.4.2).

Залежно від величини добового індексу САТ та ДАТ виділяли чотири типи добових кривих АТ: «Over dipper» - добовий індекс більше 20 %, «Dipper» - добовий індекс від 10 % до 20 %, «Non-dipper» - добовий індекс від 0 % до 10 % та «Night piker» - добовий індекс менший 0 % .

Методика ехокардіографічного дослідження

Ультразвукове дослідження серця виконували на УЗ апараті ” Omnia №FAE0172 (Simens Medical Inc, США) в стандартних позиціях у відповідності до рекомендацій Американського ехокардіологічного товариства (American Society of Echocardiography) (American Society of Echocardiography) [129]. Визначали передньозадній розмір лівого передсердя (ЛП), товщину міжшлуночкової перетинки (МШП) і задньої стінки (ЗС) ЛШ у кінці діастоли, кінцево-сistolічний (КСР) і кінцево-діастолічний (КДР) розміри ЛШ та визначали фракцію викиду ЛШ (ФВ).

Таблиця 2.4.2

Нормативні значення параметрів добового моніторингу АТ

Показник	Доба	День	Ніч
АТ, мм рт. ст.	< 125/80	< 135/85	< 120/75
Варіабельність САТ, мм рт. ст.	< 15,2	< 15,5	< 14,8
Варіабельність ДАТ, мм рт. ст.	< 12,3	< 13,3	< 11,3
Добовий індекс (САТ, ДАТ), %	10 – 20 %		
Величина ранкового приросту САТ, мм рт. ст.	< 56		
Швидкість ранкового приросту САТ, мм рт. ст.	< 10		
Величина ранкового приросту ДАТ, мм рт. ст.	< 36		
Швидкість ранкового приросту ДАТ, мм рт. ст.	< 6		

Обраховували індекс відносної товщини стінок (ВТС) ЛШ за формулою A.Ganau:

$$\text{ВТС} = 2 \times \text{ТЗС} / \text{КДР}.$$

Масу міокарда лівого шлуночка (МЛШ) обраховували за формулою Penn Convention:

$$\text{МЛШ} = 1,04 \times ((\text{КДР} + \text{ТЗС} + \text{ТМШП})^3 - \text{КДР}^3) - 13,6.$$

Індекси маси міокарда ЛШ (ІМЛШ) розраховували як відношення МЛШ до площі поверхні тіла (ППТ) та до росту в ступені 2,7:

$$\text{ІМЛШ}_1 = \text{МЛШ (г)} / \text{ППТ (м}^2\text{)}$$

$$\text{ІМЛШ}_2 = \text{МЛШ (г)} / \text{ріст (м}^{2,7}\text{)}$$

Площу поверхні тіла (ППТ) визначали за формулою Du Bois. МЛШ аналізували окремо у жінок та чоловіків, використовуючи гендерні норми для діагностики ГЛШ: $\geq 115 \text{ г/м}^2$ для чоловіків і $\geq 95 \text{ г/м}^2$ для жінок при використанні ІМЛШ_1 [130]; та $\geq 48 \text{ г / м}^{2,7}$ для чоловіків і $\geq 44 \text{ г / м}^{2,7}$ для жінок при використанні ІМЛШ_2 .

Для визначення типу ремоделювання ЛШ використовувалась класифікація А. Ganau та авторів, які виділяють наступні типи ремоделювання ЛШ: нормальна геометрія (ІМЛШ не перевищує граничні нормальні значення, відносна товщина стінок (ВТС) $< 0,42$), концентричне ремоделювання ЛШ (ІМЛШ не збільшений, ВТС $> 0,42$), ексцентрична ГЛШ (ІМЛШ збільшений, ВТС $< 0,42$) та концентрична ГЛШ (ІМЛШ збільшений, ВТС $> 0,42$).

2.4.3. Методи лабораторних досліджень

До лабораторних методів дослідження окрім рутинних загальноклінічних аналізів, входило вивчення показників ліпідного та вуглеводного обмінів, що проводились в акредитованих лабораторіях відділу імунології, центральній клініко-біохімічній лабораторії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска».

Дослідження ліпідного обміну включало визначення вмісту ЗХС, ТГ, ХСЛПНЩ та ХСЛПВЩ. Рівні ЗХС, ТГ, ХСЛПВЩ визначалися в сироватці венозної крові ферментативним методом на автоматичному аналізаторі фірми «BioSystem», Іспанія, в ммоль/л. Фракції ХЛПНЩ розраховували за формулою Friedwald:

$$\text{ХСЛПНЩ} = \text{ЗХС} - \text{ХСЛПВЩ} - (0,45 \times \text{ТГ}), \text{ (ммоль/л)}.$$

Цільовими рівнями ЗХС вважали <5 ммоль/л для пацієнтів з помірним ризиком, $<4,5$ ммоль/л для пацієнтів з високим ризиком, <4 ммоль/л для пацієнтів з дуже високим ризиком; ХСЛПНЩ <3 ммоль/л для пацієнтів з помірним ризиком, $<2,5$ ммоль/л для пацієнтів з високим ризиком, $<1,8$ ммоль/л для пацієнтів з дуже високим ризиком; ТГ – $<1,7$ ммоль/л, ХСЛПВЩ $>1,3$ для жінок, згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC) у 2011 році з діагностики, профілактики та лікування дисліпідемій.

При дослідженні вуглеводного обміну, проводили визначення рівня глюкози в сироватці венозної крові натще ферментативним методом на автоматичному аналізаторі А-25 (фірма «BioSystem», Іспанія) в ммоль/л. Згідно методичних рекомендацій Української асоціації кардіологів та Української асоціації ендокринологів, 2009 р. нормальним рівнем глюкози натще вважався показник $< 5,6$ ммоль/л, якщо показник був $\geq 5,6$ ммоль/л але < 7 ммоль/л діагностувалась порушена толерантність до глюкози, при показникові ≥ 7 ммоль/л встановлювався цукровий діабет. При рівні глюкози натще $\geq 5,6$ ммоль/л але $< 7,0$ ммоль/л і відсутності раніше діагностованого цукрового діабету проводився пероральний глюкозотолерантний тест за методикою, запропонованою ВОЗ та National Diabetic Group, 2005. В якості нормального значення глюкози при проведенні перорального глюкозотолерантного тесту через 2 години після прийому 75 мг глюкози використовували рівень менше 7,8 ммоль/л, порушену толерантність до глюкози встановлювали при значенні показника $\geq 7,8$ ммоль/л але $< 11,1$ ммоль/л, ЦД визначався при рівні глюкози $\geq 11,1$ ммоль/л.

Визначення глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) проводилося методом колоночної хроматографії оснований на афінній хроматографії. Згідно рекомендацій Американської діабетичної асоціації (ADA) 2013 року, рекомендується використовувати HbA1c для діагностики ЦД з пороговим значенням $\geq 6,5$ %.

Всім пацієнтам визначали вміст інсуліну в сироватці венозної крові натще імуноферментним методом (набір для визначення інсуліну «DRG Diagnostics», Німеччина). Нормальним показником рівня інсуліну вважався 2-11 мОд/мл. Визначення інсулінорезистентності проводилось за допомогою індексу НОМА, який розраховувався за формулою:

$$\text{НОМА} = \text{інсулін} \times \text{глюкоза} / 22,5, \text{ (умовних одиниць)}.$$

Якщо індекс НОМА становив $\geq 2,77$ умовних одиниць діагностувалась інсулінорезистентність .

Використані ультразвукові апарати, автоматичний біохімічний аналізатор, аналізатор-фотометр імуноферментний, системи добового моніторингу АТ та ЕКГ, сфігмоманометр проходили державну повірку в ДП «Укрметртестстандарт». Тест-системи зареєстровані в Державному реєстрі згідно Закону України «Медичні вироби».

2.4.4. Методика стратифікації серцево-судинного ризику

Після проведення комплексу обстеження всім хворим проводилось визначення серцево-судинного ризику використовуючи європейські шкали: SCORE (стандартна шкала), SCORE_{HDL} (з урахуванням ХС ЛПВЩ), SCORE_{BMI} (з врахуванням ІМТ), PROCAM, FRAMINGHAM , DRS, IRIS II.

Шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) використовувалася для оцінки ризику розвитку фатальних серцево-судинних подій протягом 10 років. Використана була шкала SCORE для країн з високим ризиком серцево-судинних захворювань, до яких відноситься і Україна. Стандартна шкала SCORE включала вік, загальний холестерин (ЗХС), систолічний артеріальний тиск (САТ) та статус курця. Крім стандартної шкали SCORE, використовувалась шкала, що містить поправку на рівень ХСЛПВЩ (SCORE_{HDL}) та шкала, в якій враховано показник індекса маси тіла (SCORE_{ІМТ}). Відповідно до показника серцево-судинного ризику, що було

отримано при використанні шкал SCORE, хворі були віднесені до однієї з чотирьох груп ризику – низького, помірною, високого чи дуже високого. Групі низького серцево-судинного ризику відповідав 10 – річний ризик настання фатальної серцево-судинної події < 1 %, в групі помірною ризику показник становив $1 \% \leq \text{SCORE} < 5 \%$, в групі високого ризику - $5 \% \leq \text{SCORE} < 10 \%$, в групі дуже високого серцево-судинного ризику показник становив $\geq 10 \%$. Також, у відповідності до Рекомендацій Європейського товариства кардіологів, до групи дуже високого ризику було віднесено хворих з реєстрацією за даними УЗД сонних артерій атеросклеротичних бляшок в каротідах (SCORE +УЗД судин).

PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster) шкала серцево-судинного ризику, що розроблена на підставі результатів проспективного дослідження PROCAM (Мюнстер, Німеччина), і оцінює ризик основних серцево-судинних подій в найближчі 10 років з урахуванням можливого впливу метаболічних порушень. Для розрахунку сумарного ризику в цій моделі використовується перелік наступних факторів ризику: вік, ІМ в анамнезі, обтяжена спадковість, статус курця, систолічний АТ, загальний ХС, рівні тригліцеридів та ХСЛПВЩ, наявність ЦД. Прогнозований ризик має 2 градації: низький (< 20 %) і високий (> 20 %).

Шкала FRAMINGHAM - це оцінка 10 річного ризику розвитку всіх серцево-судинних подій, передусім маніфестації ІХС. Для розрахунку ризику враховуються наступні фактори: стать, вік, паління, рівень систолічного артеріального тиску і загального холестерину. Прогнозований ризик має 2 градації: низький (< 20 %) і високий (> 20 %).

Стратифікація загального серцево-судинного ризику згідно рекомендацій ESH (2013) на категорії низького, помірною, високого і дуже високого ризику, залежно від САТ, ДАТ, наявності факторів ризику, безсимптомного ураження органів мішеней, діабету, стадії хронічного захворювання нирок або клінічно маніфестних серцево-судинних

захворювань. Класифікація на низький, помірний, високий і дуже високий ризик у справжніх рекомендаціях збережена і означає 10-річний загальний серцево-судинний ризик відповідно до визначення, даними в рекомендаціях ESC з профілактики 2012р.

Шкала DRS (The Diabetes Risk Score) – це оцінка ризику розвитку ЦД 2 типу на протязі 10 років, що буде потребувати медикаментозного лікування. Враховується вік, зріст, ІМТ, ОТ, антигіпертензивна терапія, наявність гіперглікемії в анамнезі, рівень фізичної активності протягом тижня, наявність вживання овочів і фруктів в щоденному раціоні. Сума балів: < 9 балів - низький ризик, ≥ 9 балів - високий ризик.

Шкала IRIS II – шкала прогнозування судинних ускладнень на тлі маніфестного цукрового діабету і враховує ІМТ, рівень артеріального тиску, рівень глюкози крові натще, рівень тригліцеридів та холестерину ЛПВЩ. Сума балів <70 - низький ризик, ≥ 70 балів – високий ризик ускладнень.

Всі шкали SCORE розраховувалися за калькулятором на сайті : <http://www.heartscore.org/Pages/welcome.aspx>; Шкали PROCAM, FRAMINGHAM, DRS та IRIS-II розраховувалися за калькулятором на сайті : http://www.micardis.com/content/dam/internet/opu/micardis/com_EN/flash/CV_Risk_Calculator/riskcalculator.swf

Всім пацієнтам призначалась стандартна антигіпертензивна терапія згідно з рекомендаціями у 2013 році Європейського товариства з вивчення гіпертензії (ESH)/Європейського товариства кардіологів (ESC) [19], та рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2008), з переглядом клінічної настанови у 2012 р.

2.4.5. Методи статистичної обробки результатів

Математична обробка отриманих результатів проведена на персональному комп'ютері з використанням програм статистичної обробки Microsoft Office Excel та SPSS v.17.0. Всі кількісні показники подано у вигляді ($M \pm m$), де M – середнє значення показника, m – стандартна похибка

середнього. Для показників, що характеризують якісні ознаки, вказували абсолютне число і відносну величину у відсотках (%). При порівнянні даних використовували t-критерій Стьюдента. Кореляційний аналіз проводили за методом Пірсона, в залежності від характеру ознак, що порівнювали. Сила кореляційного зв'язку (r) вважалася прямою сильною при $0,7 \leq r \leq 0,99$, середньою при $0,5 \leq r \leq 0,69$ та слабкою при $0,2 \leq r \leq 0,49$. Різницю вважали статистично значимою при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3.

ОСОБЛИВОСТІ ПОШИРЕНOSTІ ФАКТОРІВ СЕРЦЕВО-СУДИННОГО РИЗИКУ У ЖІНОК В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД МЕНОПАУЗИ.

У зв'язку зі значним зростанням тривалості життя населення в усьому світі популяція жінок у віці старше 60 років до 2050 року складе більше 30% по відношенню до їх загального числа. Уявлення про те, що серцево-судинні захворювання (ССЗ) відносять до розряду «чоловічих хвороб» поступово розвіюється як серед лікарів, так і серед пацієнтів(1, 11,12). Смертність від ССЗ складає 42% серед жінок в Європі, відповідно до Рекомендацій з профілактики ССЗ Європейського товариства кардіологів (2012) , в той час як у чоловіків – 38 % (9). В Україні, відповідно до статистичних даних МОЗ в 2012 році також спостерігалось переважання смертності від ССЗ у жінок і склало 57,2 % проти 42,8 % у чоловіків (7). Найбільш переконливим доказом щодо необхідності аналізу факторів ризику і їх вагомого внеску в захворюваність і смертність від ССЗ є досвід кардіологів США, відповідно до якого істотні інвестиції в останні роки , спрямовані на боротьбу з цією головною проблемою здоров'я у жінок, привели до значних наукових і медичних досягнень в цій царині (13,14). Так смертність від ІХС склала в 2007 р 95.7 на 100 000 жінок, що складає лише одну третину від аналогічного показника в 1980р (16). Вважають, що половина цього успіху пов'язана зі зниженням основних факторів ризику, а друга половина - з активним лікуванням ІХС, що включає і заходи вторинної профілактики. В останнє десятиліття результати виконаного в США великомасштабного рандомізованого дослідження «Ініціатива в ім'я здоров'я жінок» (Women's Health Initiative (WHI)) зазнали поглибленої додаткової оцінки, що багато в чому допомогло переосмислити методи профілактики ССЗ у жінок (18). Незважаючи на певні успіхи, досягнуті в останні роки, проблема ССЗ в жіночій популяції залишається одним із головних викликів 21 століття,

соціально-економічний тягар якої буде зростати у зв'язку з різким збільшенням числа жінок старшого віку. Донедавна більшість багатоцентрових контрольованих досліджень в кардіології проводилося, в основному, серед чоловіків з урахуванням їх відносно ранньої захворюваності і смертності та рекомендації з профілактики та лікування ССЗ вироблялися без урахування статевих відмінностей, але зараз ситуація кардинально змінюється. Визначено істотні відмінності епідеміології, симптоматики, динаміки розвитку та прогнозу ССЗ у жінок, багато в чому, через більш пізній, приблизно на 10 років, їх розвиток у порівнянні з чоловіками, коли супутні хронічні захворювання можуть маскувати клінічну картину і ускладнювати діагностику (8,9). Жінок рідше направляють на консультацію до кардіолога, у зв'язку з чим, вони з меншою ймовірністю отримують адекватне медикаментозне лікування, ефективність хірургічного лікування у них також нижче в порівнянні з чоловіками (5). У багатьох документах докладно висвітлюються відмінності і значимість багатьох з традиційних серцево-судинних факторів ризику, і окремих характеристик ССЗ у жінок (2). В останні роки завдяки зусиллю Міжнародної асоціації по менопаузі більше уваги стали приділяти менопаузальному стану, як специфічному фактору ризику ССЗ (13). В даний час в Європі середня тривалість життя жінок перевищує 80 років, а оскільки вік настання менопаузи значно не змінюється (в середньому, 51,3 роки) тривалість постменопаузи складає приблизно 30-40% від загальної тривалості їх життя. Незважаючи на те, що своєчасна менопауза відноситься до числа фізіологічних явищ, вона є передвісником багатьох потенційних проблем зі здоров'ям, які можуть вплинути не тільки на якість, але часом і на тривалість життя жінки.

Враховуючи той факт, що в Україні існує дефіцит широкомасштабних популяційних досліджень у жінок, присвячених аналізу не тільки класичних факторів серцево-судинного ризику, але власне кардіометаболічних чинників

формування кардіальної патології і цукрового діабету (3,4), метою даного дослідження був субаналіз жіночої когорти в рамках великого популяційного визначення факторів ризику, проведеного нами в Україні на міській популяції в 2009-2013 рр. (6). Протокол дослідження включав визначення та оцінку 20 факторів серцево-судинного ризику у 1000 респондентів міського населення України в м.Дніпропетровськ (6) , а субаналіз наведений в даній публікації стосувався лише респонденток жіночої статі (n= 532) у віці 30-69 років. Подальший аналіз епідеміологічних характеристик жіночої когорти міської популяції в м. Дніпропетровськ (n=532) в залежності від наявності менопаузи дозволив розділити обстежених на дві групи: групу А склали 217 жінок репродуктивного віку (середній вік склав $39,7 \pm 0,4$ років) , а групу В склали 315 жінок в постменопаузальному стані (середній вік $57,6 \pm 0,3$ років). Звертає на себе увагу ранній термін настання менопаузи в українській популяції, який реєструвався за анамнестичними даними і склав $48,9 \pm 0,3$ роки, в той час як в Європі менопауза настає майже на 3 роки пізніше, в середньому у віці 51,3 років (9,10). Незважаючи на те, що своєчасна менопауза відноситься до числа фізіологічних явищ, вона є передвісником багатьох потенційних проблем зі здоров'ям, які можуть вплинути не тільки на якість, але і на тривалість життя жінки. У цьому випадку дочасне настання менопаузи в українській популяції може призвести до зростання захворюваності і смертності від ССЗ.

Антропометричні дані в залежності від менопаузи

Відповідно до результатів проведеного аналізу респондентки характеризувалися збільшенням середніх параметрів індексу маси тіла (ІМТ), що відповідало наявності надлишкової маси тіла в обох групах і складало в середньому $28,1 \pm 0,2$ кг/м² . Проте, характеристики груп достовірно відрізнялися. Так, якщо для жінок групи А, що знаходилися в репродуктивному віці, середній ІМТ склав $26,7 \pm 0,5$ кг/м² і знаходився на межі з нормативними характеристиками, то для респонденток групи В

постменопаузальний статус супроводжувався зростанням ІМТ до $29,4 \pm 0,4$ кг/м² і межував з параметрами, характерними для ожиріння ($P < 0,01$). Цей факт знайшов своє відображення в подальшому розподілі поширеності надлишкової маси тіла та ожиріння в групах (Табл. 1), що демонструє сумарне зростання його з 58,4% в репродуктивному віці, до 81,4 % в менопаузі.

Таблиця 3.1.

Поширеність варіантів надлишкової маси тіла та ожиріння в групах (%)

№ п/п	Групи	Норма	Надлишкова маса тіла	Ожиріння I ст.	Ожиріння II ст.	Ожиріння III ст.	ОТ > 80 см	ОТ > 88 см
1	Група А	41,6 ± 4,7	35,1 ± 4,5	16,1 ± 2,5	5,8 ± 1,2	1,4 ± 1,1	64,3 ± 2,6	26,4 ± 1,8
2	Група В	18,6 ± 3,2	37,7 ± 4,0	30,7 ± 2,8	11,6 ± 1,5	1,4 ± 1,0	90,3 ± 1,8	48,2 ± 2,0
	P ₁₋₂	< 0,01	> 0,05	< 0,01	< 0,01	> 0,05	< 0,01	< 0,01

Аналогічна залежність від наявності менопаузи зареєстрована також у виявленні абдомінального типу ожиріння (АО), який найбільш тісно асоціюється з прогресуванням кардіоваскулярного та кардіометаболічного ризиків. Середня величина окружності талії (ОТ) в обстеженій популяції склала $89,9 \pm 0,7$ см, що значно перевищувало як європейські, так і американські нормативи і свідчило про наявність ознак АО в популяції. Проте при детальному аналізі встановлено прогресування цієї характеристики з віком і наявністю менопаузи. Відповідно до Рекомендацій Європейського товариства кардіологів (10) з профілактики серцево-судинних захворювань (2012 р.) окружність талії більше 80 см визначено в середньому

в 77,3 % обстежених : у 64,3 % жінок репродуктивного віку і в 90,3 % жінок в менопаузі. В той же час виявлення АО за більш лояльним критерієм Американської асоціації серця (2001), яке діагностується при окружності талії більше 88 см виявлено в середньому в 37,3%: в 26,4% в групі А та в 48,2% - в групі В. Дані результати мають своєрідний паралелізм із розповсюдженістю такого фактору ризику, як *гіподинамія*, який діагностовано у $33,7 \pm 2,1\%$ у всіх обстежених, проте зазначено зростання його з віком та настанням менопаузи від $27,8 \pm 3,8\%$ в групі репродуктивного віку до $39,5 \pm 4,1\%$ - у жінок в менопаузі.

Поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) в залежності від менопаузи

Для аналізу поширеності артеріальної гіпертензії враховувалися дані про виявлення підвищення САД ≥ 140 мм рт. ст. та / або ДАТ ≥ 90 мм рт. ст. при дворазовому вимірюванні артеріального тиску на 1-й і 2-й хвилині дослідження, враховувався також існуючий анамнез гіпертензії, в тому числі відомості про прийом антигіпертензивних препаратів. На момент обстеження АГ виявлена у 52,8% жінок, в тому числі у 1,6% - виявлена вперше. Відзначено прогресивне збільшення поширеності у віковому аспекті. Так у віковій групі 30-39 років АГ виявлена у 34,0% жінок, у віці 40-49 років - у 31,5% жінок з наступним дворазовим збільшенням у віці 50-59 років - до 64,8% жінок, а у віці 60-69 років поширеність АГ досягла 69,7% жінок (Рисунок 3.1).

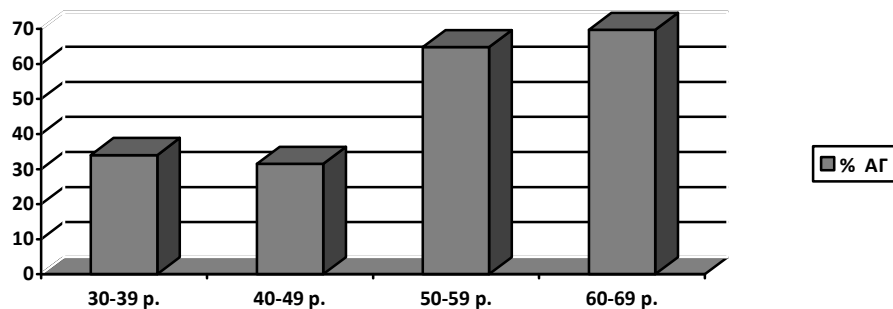


Рисунок 3.1. Поширеність АГ у вікових групах жінок.

Відмінною особливістю отриманих нами даних служить не тільки збільшення загального відсотка поширеності АГ в популяції в цілому (45,7% проти 32% в попередніх українських популяційних дослідженнях) і більший відсоток її виявлення у відповідних вікових групах у порівнянні з даними наших колег, але й істотне переважання АГ в жіночій когорті в порівнянні з чоловічою у всіх вікових категоріях, яке раніше не виявлялося (3,4).

Слід зазначити, що до аналізу даного параметру були залучені як параметри власне вимірювань систолічного та діастолічного артеріального тиску на момент обстеження, так і наявність анамнезу гіпертензії у обстежених, які вже попередньо знаходились на тлі антигіпертензивного лікування. Відміни антигіпертензивних препаратів на момент обстеження не вимагалось. За результатами співставлення середніх параметрів зареєстрованого артеріального тиску відслідковується достовірне зростання відсотку АГ в залежності від настання менопаузи з $30,2 \pm 4,4$ % в групі А до $68,1 \pm 3,6$ % в групі В - респонденток в менопаузі (Рисунок 3.2).

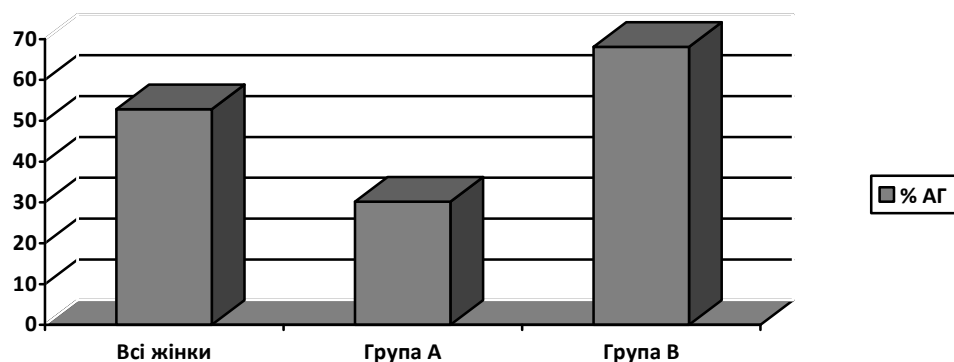


Рис. 3.2 Поширеність АГ в залежності від менопаузи

Примітка. Різниця показників достовірна порівняно між групами А і В – $P_{AB} < 0,01$

Поширеність порушень ліпідного обміну в залежності від менопаузи

Беручи до уваги необхідність повноцінної характеристики ліпідного спектру у обстежених респондентів, а також той факт, що найбільш прогностично значущий рівень ХС-ЛПНЩ визначається в Україні розрахунковим методом за формулою Friedewald ми проаналізували в жіночій когорті популяції рівні загального холестерину > 5.0 ммоль / л відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2011), Українського товариства кардіологів (2011) та Міжнародного товариства з атеросклерозу (2013). Встановлено, що поширеність гіперхолестеринемії в міській популяції становить в середньому 71,8% у жінок, при цьому зареєстровано збільшення поширеності з віком. У жінок спостерігається стабільне збільшення поширеності гіперхолестеринемії з 45,2% у віковій групі 30-39 років до 86,0% у віці 60-69 років. При цьому в групі А респонденток репродуктивного віку гіперхолестеринемія склала $59,9 \pm 2,5\%$, в той час, як в групі В пацієнток з менопаузою вона виявлена в $83,7 \pm 1,0\%$ (Таблиця 2).

Таблиця 3.2.

Поширеність порушень ліпідного обміну в жіночій популяції (%)

№ п/п	Групи обстеження	ХС > 5,0 ммоль/л	ЛПНЩ > 3,0 ммоль/л	ТГ > 1,7 ммоль/л	ЛПВЩ < 1,3 ммоль/л
1	Всі жінки	71,8 \pm 1,9	65,9 \pm 2,1	26,2 \pm 1,8	24,0 \pm 1,9
2	Група А	59,9 \pm 2,5	56,4 \pm 2,7	17,1 \pm 1,5	22,0 \pm 1,9
3	Група В	83,7 \pm 1,0	75,5 \pm 1,6	35,4 \pm 2,2	24,6 \pm 1,9
	P ₁₋₂	< 0,01	> 0,05	< 0,01	> 0,05
	P ₁₋₃	< 0,01	< 0,01	< 0,01	> 0,05
	P ₂₋₃	< 0,01	< 0,01	< 0,01	> 0,05

Поширеність низького рівня ХС-ЛПВЩ (<1,3 ммоль/л для жінок) виявилася не надто характерною рисою для обстеженої популяції. Всього лише 24,0 % жінок в середньому мали фактор ризику ССЗ у вигляді зниження ХС-ЛПВЩ, причому спостерігалось деяке збільшення даного чинника з віком: з 22,0% у віці 30-39 років до 24,6 % для жінок у віці 60-69 років, проте достовірної різниці в залежності від настання менопаузи в даному факторові ризику не зазначено.

Гіпертригліцеридемія (> 1,7% моль / л) виявлена в середньому у 26,2% жінок. Для жінок відзначено збільшення гіпертригліцеридемії з віком з 12,9% у віці 30-39 років до 39,7% у жінок віком 60-69 років. Наявність менопаузи вдвічі збільшувала виявлення гіпертригліцеридемії з $17,1 \pm 1,5$ % в групі А до $35,4 \pm 2,2$ % у жінок групи В на тлі менопаузи.

У той же час поширеність в обстеженій популяції високого рівня найбільш прогностично значущого ХС-ЛПНЩ (> 3,0 ммоль / л) була досить високою і склала в середньому 65,9 % для жінок, і тому повторювала тенденції гіперхолестеринемії, що безумовно пов'язано з розрахунковим методом визначення. У віковому аспекті у жінок відзначалося неухильне збільшення поширеності даного чинника ризику з 43,6% у віці 30-39 років до 75,8% в старших вікових групах 60-69 років. Наявність менопаузи суттєво вплинула на достовірність відмінності даного фактора ризику: відзначено виявлення достовірного зростання ХС-ЛПНЩ (> 3,0 ммоль / л) з $56,4 \pm 2,7$ % у респондентів репродуктивного віку з групи А до $75,5 \pm 1,6$ % у жінок групи В на тлі менопаузи ($P < 0,01$).

Порушення вуглеводного обміну в залежності від менопаузи

Дані щодо дослідження поширеності в популяції цукрового діабету 2 типу (ЦД), порушеної толерантності до глюкози (ПТГ) та інсулінорезистентності (ІР) до теперішнього часу не були представлені у статистичних звітах кардіологів України. Беручи до уваги той факт, що ЦД

визнаний всієї світової кардіологією еквівалентом ІХС, тобто дана когорта пацієнтів відноситься до групи дуже високого кардіоваскулярного ризику, нами проаналізовано рівні глюкози і рівень інсуліну натще, а також індекс НОМА для виявлення ІР у всіх респондентів.

За отриманими результатами, поширеність всіх випадків ЦД, включаючи також і вперше виявлений діабет, склала 8,1% жіночої когорти в обстеженій популяції. При цьому відомості про попередньо діагностований ЦД 2 типу існували у $0,5 \pm 0,1$ % жінок репродуктивного віку та $7,6 \pm 1,6$ % жінок в менопаузі. Після амбулаторного обстеження, що включало аналіз крові на вміст глюкози натще та при визначенні показників глікемії $\geq 7,0$ ммоль/л додатково було діагностовано діабет у $3,0 \pm 1,3$ % жінок репродуктивної групи та у $10,3 \pm 2,1$ % в групі жінок менопаузального віку.

В той же час ПТГ, виявлена у 19,10% жінок в популяції, причому в групі 30-39 років вона виявлена у $14,5 \pm 3,8$ % жінок, а із збільшенням віку поширеність ПТГ у жінок вона зростала до $21,4 \pm 3,7$ % у групі 60-69 років на тлі зниження естрогенного фону, який володіє потужною протидіабетичною дією. При розподілі жіночої когорти за наявністю менопаузи зазначено, що в групі А жінок репродуктивного віку ПТГ виявлялась в $15,4 \pm 3,5$ %, а в групі В жінок на тлі менопаузи реєструвалось значне зростання поширеності ПТГ до $22,8 \pm 3,1$ %. У той же час, поширеність гіперінсулінемії (> 11 мкЕД / кг) і ІР, визначеною за індексом НОМА $> 2,77$ ум.од. виявилася представленою майже у половини всієї жіночої когорти (44,8%) і була значною як в групі А жінок репродуктивного віку ($41,8 \pm 4,7$ %) так і у жінок групи В на тлі існуючої менопаузи ($46,9 \pm 3,6$ %). Це було зумовлено як гіперглікемією з одного боку, так і зі зростанням рівня інсуліну з настанням менопаузи з іншого.

Гіперінсулінемія, яка спостерігалася у віковій групі 30-39 років у 46,8% жінок досягала величин 54,8% у жінок у віці 60-69 років, що також

асоціювалось з настанням менопаузи. Так, в групі А гіперінсулінемія спостерігалася у $48,9 \pm 4,9$ %, в групі В жінок менопаузального віку – $51,2 \pm 3,6$ %. Всі варіанти поширеності зрушень вуглеводного обміну в залежності від наявності менопаузи представлені в Таблиці 3.

Таблиця 3.3.

Поширеність порушень вуглеводного обміну у жінок в групах (%).

№ п/п	Групи обстеження	ЦД	ПТГ	ІР	Гіперінсуліне- мія
1	Всі жінки	$8,1 \pm 1,9$	$19,1 \pm 3,3$	$44,8 \pm 4,0$	$50,0 \pm 3,9$
2	1 група	$3,5 \pm 1,5$	$15,4 \pm 3,5$	$41,8 \pm 4,7$	$48,9 \pm 4,9$
3	2 група	$17,9 \pm 2,3$	$22,8 \pm 3,1$	$47,0 \pm 3,6$	$51,2 \pm 3,6$
	P ₁₋₂	< 0,01	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	P ₁₋₃	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	P ₂₋₃	< 0,01	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Примітка: ЦД – цукровий діабет; ПТГ – порушення толерантності до глюкози;

ІР – інсулінорезистентність

Виявлення вищезгаданих порушень вуглеводного обміну поряд з високою поширеністю абдомінального типу ожиріння у жінок в міській популяції України (37,3% згідно із «м'якими» критеріями АТР-III (2001) та 77,3 % за критеріями Європейського товариства кардіологів (2012)) свідчить про те, що проблема синдрому інсулінорезистентності або метаболічного синдрому, так само як і всіх пов'язаних з ним кардіометаболіческого розладів вкрай актуальна для України і ще не достатньо оцінена кардіологами.

Куріння та менопауза

Поширеність куріння в жіночій когорті обстеженої популяції склало в середньому $13,1 \pm 1,5$ % жінок. При цьому з віком відзначалося зменшення даного чинника ризику з $20,5 \pm 4,1$ % у віковій групі 30-39 років до $5,0 \pm 1,9$ % у віковій групі 60-69 років для жінок. Загалом даний фактор ризику виявлявся достовірно частіше у респонденток репродуктивного віку (в середньому $18,6 \pm 3,6$ %) у порівнянні з його виявленням у жінок в менопаузальному віці (в середньому $7,6 \pm 1,9$ %) , проте для дослідників великою несподіванкою було виявлення настільки високої (5,0%) поширеності куріння навіть в старшій віковій групі жінок (60-69 років!), що, безумовно пов'язане зі значним зростанням ризику ССЗ для даного контингенту на тлі значної маніфестації інших негативних факторів (Рис.3).

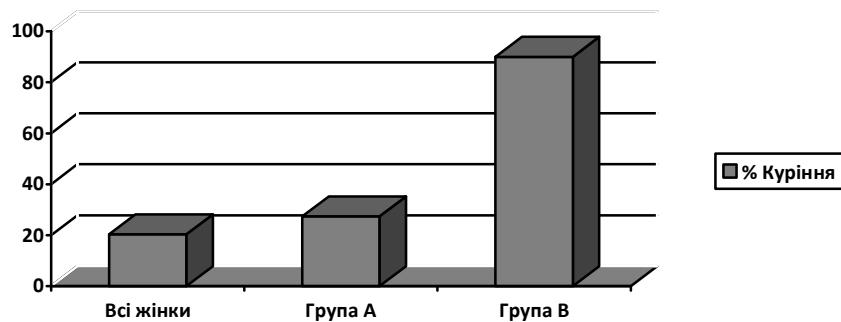


Рисунок 3. Поширеність куріння в жіночій популяції.

Примітка. Різниця показників достовірна порівняно між групами А і В – $P_{AB} < 0,01$

Таким чином, за результатами аналізу популяційного дослідження жіночої когорти міського населення України у обстежених виявлена значна поширеність факторів серцево-судинного ризику, що прогресує з віком і зумовлює маніфестацію кардіальної захворюваності і смертності. Додатковий субаналіз поширеності факторів ризику в залежності від наявності менопаузи дозволив встановити, що середній вік її настання в Україні майже на три роки нижчий, ніж в середньому по Європі і складає $48,9 \pm 0,3$ роки, а саме і її настання супроводжується драматичним

зростанням поширеності факторів ризику, що може асоціюватися з більш ранньою маніфестацією кардіальної патології на тлі гіпоестрогенемії в популяції.

Отже, згідно проведеного аналізу зареєстровано відносно більш низький у порівнянні із середньоєвропейським вік формування менопаузи в жіночій популяції міського населення України ($48,9 \pm 0,3$ роки), що супроводжується значною та ранньою маніфестацією факторів серцево-судинного ризику.

Визначено, що з настанням менопаузи реєструється достовірно збільшення антропометричних характеристик, які свідчать про зростання відсотку надлишкової маси тіла та ожиріння в середньому сумарно до 81,4 % в менопаузі з переважанням його абдомінального типу в 90,3% на тлі зростання гіподинамії.

Встановлено, що з настанням менопаузи поширеність артеріальної гіпертензії зростає вдвічі порівняно з жінками репродуктивного віку з 30,2% до 68,1%. Зазначено, що з настанням менопаузи в когорті обстежених хворих достовірно зростає поширеність проатерогенних зрушень ліпідного обміну та вперше виявленого цукрового діабету ($10,3 \pm 2,1$ % проти $3,0 \pm 1,3$ %). Визначено, що поширеність куріння знижується з настанням менопаузи з 18,6% до 7 %, проте даний фактор ризику зберігається і в старших вікових групах.

Основні положення і результати цього розділу опубліковані в наступних роботах:

1. Особливості поширеності чинників серцево-судинного ризику в жінок залежно від наявності менопаузи / О. І. Мітченко, М. Н. Мамедов, Т. В. Колесник, А. Д. Деев, В. Ю. Романов, Г. Я. Ілюшина // Український кардіологічний журнал. – 2015. – № 4. – С. 96–102. *(Здобувач приймала участь в обстеженні пацієнтів, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті).*
2. *Metabolic syndrome at the women and men: whether are differences?* / O. Mitchenko, V. Romanov, T. Belyaeva, I. Chulaevska, A. Ilyuschina, A. Logvinenko, O. Kulik, G. Kaspruk // EuroPRevent Congress, Athens, Greece. –

2006. – P. 335. (Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження пацієнтів, проведено статистичний аналіз отриманих даних, написання тези).
3. Ilyushina G. Population risk factors in women with hypertension according to menopause / G. Ilyushina, O. Mitchenko, V. Romanov // *J. of Hypertens.* – 2015. – Vol. 33, Suppl. 1. – P. 346. (Здобувач приймала участь в обстеженні хворих, формулюванні тексту тези).
 4. Ilyushina G. Population risk factors and markers of atherosclerosis in women according to menopause / G. Ilyushina, O. Mitchenko, V. Romanov // *Atherosclerosis. EAS Congress Glasgow 22–25 March : Abstract book.* – 2015. – Vol.241, Issue.1.P. 147. (Здобувач приймала участь в обстеженні хворих, формулюванні тексту тези).

РОЗДІЛ 4.

ПРОФІЛЬ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ТА ГІПЕРТРОФІЯ МІОКАРДА У ХВОРИХ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НА ТЛІ РАННЬОЇ ФІЗІОЛОГІЧНОЇ ТА ПОСТХІРУРГІЧНОЇ МЕНОПАУЗИ.

Серцево-судинні фактори ризику є переважно універсальними для чоловіків та жінок, проте у жінок є додатковий фактор ризику – згасання функції яєчників і розвиток дефіциту жіночих статевих гормонів, і насамперед естрогенів в пост менопаузі (1,6). Численними дослідженнями встановлено факт збільшення частоти розвитку таких захворювань, як ішемічна хвороба серця (ІХС) та артеріальна гіпертензія (АГ) у цьому віці (8,10). Загалом процес старіння у чоловіків і жінок характеризується збільшенням рівня артеріального тиску (АТ), при цьому в одній і тій же віковій групі артеріальний тиск у жінок до настання менопаузи, як правило, нижчий, ніж у чоловіків. Тим не менш, у жінок після менопаузи, яка настає в Європі в середньому в 51,4 роки (7), а в Україні в середньому в 48,9 років (4), спостерігається підвищення рівня систолічного артеріального тиску (АТ), в результаті чого поширеність АГ у жінок в період менопаузи стає приблизно такою ж, як і у чоловіків, або навіть значно більшою (2). Зазвичай підвищення АТ у жінок в період фізіологічної менопаузи відбувається не відразу ж після припинення циклічної функції яєчників, а протягом кількох наступних років. До теперішнього часу патогенетичні механізми підвищення АТ в період менопаузи залишаються недостатньо вивченими. Характерними ознаками періоду менопаузи є зміна співвідношення рівнів естрогенів / андрогенів, активація ренін-ангіотензинової системи, підвищення рівнів ендотеліну та активності прооксидантного стресу (14). Значиму роль у підвищенні АТ після менопаузи можуть грати такі фактори, як ожиріння, цукровий діабет 2 типу та гіперактивність симпатичної нервової системи (5,12). Хірургічна, тобто дочасна, менопауза пов'язана з більш високим

ризиком судинних змін у порівнянні з фізіологічною менопаузою (1,3). В останні роки показано значне почастищення захворювань серцево-судинної системи у жінок, які перенесли тотальну оваріектомію в репродуктивному стані, порівняно зі здоровими жінками аналогічного віку. Це пояснюється насамперед реакцією тканин, що мають рецептори до жіночих гормонів, на виражену гіпоестрогенію, що раптово розвинулася в умовах відсутності фізіологічної адаптації організму до нових умов (14). Формування хірургічної менопаузи, для якої характерно різке зниження рівня статевих гормонів, які грають істотну роль в регуляції судинного тону, може сприяти розвитку АГ і визначати особливості її формування (8). На теперішній час існують поодинокі дослідження, які свідчать про можливий позитивний вплив на рівень АГ менопаузальної гормональної терапії (МГТ), яка призначається з метою поліпшення перебігу пост хірургічного клімактеричного синдрому (11). Категоричні застереження проти застосування МГТ в лікуванні серцево-судинної патології у жінок в менопаузі, які сформувалися після результатів досліджень WHI та HERS (15) поступово розвіюються, змінюючись на виважений розгляд позитивного впливу МГТ в заходах первинної профілактики в межах «терапевтичного вікна», а саме у жінок в перименопаузі у віці до 50-55 років. Останні підсумки даної проблеми викладені у міждисциплінарних документах, якими є Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy, 2013 та Практична Настанова щодо ведення менопаузи (A Practitioner's Toolkit for Managing the Menopause, 2014), які є позицією Міжнародного товариства з менопаузи та погоджені зі світовими товариствами та асоціаціями (9,13). Проте конкретні розробки, що стосуються кардіологічної оцінки перспектив застосування МГТ в первинній профілактиці серцево-судинного ризику у пацієнток репродуктивного віку після гістероваріоектомії носять поодинокий та часом суперечливий характер, що послугувало підґрунтям проведеного дослідження.

Метою даного фрагменту роботи було порівняння характеристик офісного артеріального тиску та добового моніторування АТ (ДМАТ), а також структурно-функціональних характеристик міокарду на тлі фізіологічної та постхірургічної менопаузи, а також можливого впливу МГТ, призначеної для упередження посткастраційних клімактеричних симптомів, у жінок з гіпертонічною хворобою відповідних клінічних груп.

Антропометричні характеристики всіх хворих представлені в Таблиці 4.1. Було проаналізовано дані росту, маси та площі тіла, індексу маси тіла (ІМТ), окружності талії (ОТ), окружності стегон (ОС) та їх співвідношення (ОТ/ОС). Як видно, всі обстежені хворі мали ознаки надлишкової маси тіла, а середні характеристики в групах відповідали ожирінню 1 ступеню. Відповідно до визначення характеристик ОТ, у всіх обстежених виявлені ознаки абдомінального типу ожиріння, як за європейськими (2012), так і за американськими критеріями (2013). Проте, характеристики як талії (ОТ) так і стегон (ОС) в третій групі були достовірно ($P < 0,01$) меншими за характеристики в першій групі, що свідчило про факт переважання ознак абдомінального ожиріння у хворих з пост хірургічною менопаузою без МГТ. Відповідні характеристики другої групи мали проміжне значення. За результатами визначення артеріального тиску в обстежених групах всі хворі відповідали ознакам гіпертонічної хвороби, II стадії, м'якого та помірного ступеню. Офісний тиск в обстежених групах достовірно не відрізнявся і складав в середньому $148,4 \pm 2,7$ мм рт.ст. Так, середньо офісний АТ в групах складав : в 1 групі = $158,0 \pm 3,3$ мм рт.ст.; в 2 групі = $147,8 \pm 1,8$ мм рт.ст.; в 3 групі = $148,0 \pm 1,6$ мм рт.ст. Проте за результатами проведення добового моніторування визначено достовірно вищі характеристики середньоденного САТ в 1-й та 2-й групах хворих з гіпертонічною хворобою на тлі постхірургічної менопаузи у порівнянні з характеристиками хворих 3-ї групи з гіпертонічною хворобою на тлі ранньої фізіологічної менопаузи ($P < 0,01$), з

Таблиця 4.1

Характеристика вікових та антропометричних даних обстежених хворих

№	Групи	Вік, роки	Зріст, см	Маса, кг	Площа тіла, м ²	ІМТ, кг/м ²	ОТ, см	ОС, см	ОТ/ОС у.од.
1	1 група (n=37)	45,70±1,45	163,59±0,89	89,27±2,17	1,94±0,02	33,21±0,90	101,21±1,80	139,5±30,5	0,91±0,01
2	2 група (n=37)	44,9±1,82	163,94±1,13	84,86±2,82	1,90±0,029	31,80±1,11	95,10±2,15	110,12±2,35*	0,86±0,011
3	3 група (n=37)	47,83±1,70	162,60±0,72	81,0±2,82	1,85±0,02	30,73±1,11	90,71±2,73**	105,09±2,11**	0,85±0,01

Примітка: * - $P_{1-2} < 0,01$ різниця достовірна між 1 і 3 групою

** - $P_{1-3} < 0,01$ різниця достовірна між 1 і 2 групою

достовірним переважанням даної ознаки у хворих 1-ї групи, які не отримували МГТ ($P < 0,01$), що представлено в Таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

Характеристики добового моніторування артеріального тиску в групах обстеження.

Показник	Величина показника ($M \pm m$) у групах		
	1 група (n=37)	2 група (n=37)	3 група (n=38)
Сдоб.САТ (мм рт. ст.)	154,4 \pm 2,0	146,0 \pm 1,2*	140,5 \pm 1,6**
Сдоб. ДАТ (мм рт. ст.)	91,6 \pm 1,8	88,6 \pm 1,5	86,6 \pm 1,7
Сден.САТ (мм рт. ст.)	158,6 \pm 2,7	148,2 \pm 2,0	146,0 \pm 2,7
Сден. ДАТ (мм рт. ст.)	92,3 \pm 1,1	90,4 \pm 1,4	90,1 \pm 1,2
Сніч.САТ (мм рт. ст.)	142,5 \pm 2,1	135,4 \pm 2,7	125,1 \pm 2,1
Сніч. ДАТ (мм рт. ст.)	89,9 \pm 2,1	86,2 \pm 1,6	82,1 \pm 1,9
ДІ САТ (%)	9,2 \pm 0,9	11,4 \pm 1,3	12,6 \pm 0,9**
ДІ ДАТ (%)	10,2 \pm 1,2	12,8 \pm 1,6	16,0 \pm 1,2**

Примітка. * $P_{1-2} < 0,01$ між характеристиками 1 та 2 групи

** $P_{1-3} < 0,01$ між характеристиками 1 та 3 групи

Однак найбільш суттєві відмінності у обстежених групах виявлено за аналізом добових індексів ДІ САТ (%), ДІ ДАТ (%) та аналізом профілю АТ.

Так, встановлено, що характеристики ДІ САТ ($9,2\pm 0,9\%$) та ДІ ДАТ ($10,2\pm 1,2\%$) хворих 1 групи з ГХ,МС, ПХМ без МГТ були нижчими за відповідні параметри двох інших груп і достовірно відрізнялися від характеристик АГ 3 групи на тлі ранньої фізіологічної менопаузи. Причому аналіз середніх характеристик ДІ САТ (%) в 1 групі свідчив про переважання патологічного профілю АТ у хворих з ГХ,МС, ПХМ без МГТ. Детальний аналіз розподілу профілю АТ в обстежених групах подано в Таблиці 4.3 .

Таблиця 4.3.

Розподіл профілю артеріального тиску за даними ДМАТ в групах

Добовий профіль АТ	Відсоток пацієнтів у групах (%)		
	1 група N=37	2 група n=37	3 група n=38
Night-peaker	5,5	0	2,6
Non-dipper	37,8	32,4	28,9
Dipper	56,7	67,6	68,5

Як видно з проаналізованих даних, в першій групі зареєстровано найбільші зрушення профілю АТ, що відповідали виявленню нормального профілю АТ «Dipper» лише у 56,7% обстежених, та майже у половини хворих патологічного профілю АТ (37,8 % - «Non-dipper», та в 5,5 % - найбільш небезпечний профіль АТ «Night-peaker»). На відміну від хворих 1 групи з ГХ,МС, ПХМ без МГТ, пацієнти 3 групи з ГХ,МС на тлі ранньої фізіологічної менопаузи продемонстрували найбільший відсоток нормального фізіологічного профілю АТ «Dipper» - 68,5 %, та найнижчий відсоток патологічного профілю «Non-dipper» - 28,9%. Хворі 2 групи з

ГХ,МС, ПХМ з МГТ продемонстрували проміжні характеристики розподілу патологічних та фізіологічних коливань АТ.

Аналогічні тенденції зареєстровані і за результатами аналізу структурно-функціональних характеристик міокарду (Таблиці 4.4 та 4.5). Згідно отриманих даних на тлі м'якої та помірної артеріальної гіпертензії зареєстровано достовірно більші параметри товщини міжшлуночкової перегородки (МШП) та товщини задньої стінки лівого шлуночка (ЗСЛШ) у пацієнтів 1 групи по відношенню до аналогічних характеристик у хворих 2 та 3 груп ($P < 0,01$), що представлено в Таблиці 4.4. та Рисунку 4.1.

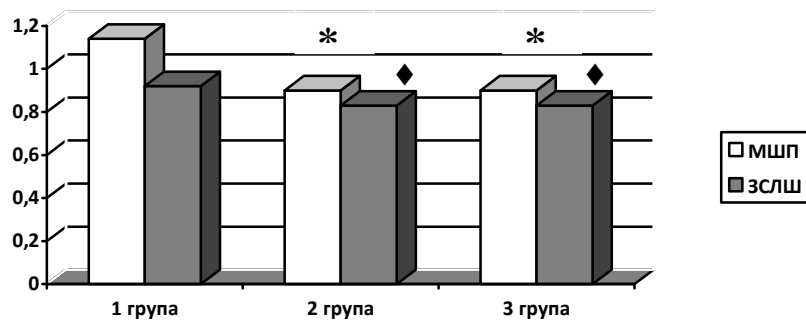


Рисунок 4.1. Товщина стінок лівого шлуночка обстежених хворих.

Примітка: * $P < 0,01$ порівняно між групами 1 та 2;

◆ $P < 0,01$ порівняно між групами 1 та 3.

Дані зрушення призвели до формування гіпертрофії міокарду лівого шлуночка, яку зареєстровано за результатами дослідження маси міокарду у пацієнтів 1 групи ($199,05 \pm 9,4$ г), параметри якої достовірно були більшими по відношенню до відповідних характеристик 2 групи ($P < 0,05$) та 3 групи ($P < 0,01$). Подальший аналіз індексів маси міокарду по відношенню до площі поверхні тіла $ИММЛШ_1$ ($г/м^2$) та до зросту у ступеню 2,7 - $ИММЛШ_2$ ($г/м^{2,7}$) виявив суттєве зростання обох індексів в 1 групі : до $98,16 \pm 4,49$ ($г/м^2$) - за визначенням $ИММЛШ_1$ та до $151,02 \pm 2,70$ ($г/м^{2,7}$) - за визначенням $ИММЛШ_2$.
Всі дані представлені в Таблиці 4.5. та Рисунку 4.2.

Таблиця 4.4

Структурно функціональна характеристика міокарду обстежених хворих

№ п/п	Групи	ЛП (см)	МШП (см)	ЗСЛШ (см)	КДР ЛШ (см)	КСР ЛШ (см)	ФВ (%)
1	1 група	3,54±0,07	1,14±0,03	0,92±0,02	4,78±0,06	2,98±0,04	65,45±1,0
2	2 група	3,33±0,08	0,90±0,02*	0,83±0,02*	4,83±0,06	3,07±0,05	65,81±1,03
3	3 група	3,27±0,07	0,90±0,02**	0,83±0,02**	4,69±0,10	3,09±0,09	65,15±1,19

Примітка. * $P_{1-2} < 0,01$ між характеристиками 1 та 2 групи

** $P_{1-3} < 0,01$ між характеристиками 1 та 3 групи

Таблиця 4. 5

Порівняльна характеристика маси міокарду та індексів маси міокарду обстежених хворих

№	Групи	ММЛШ (г)	ІММЛШ ₁ (г/м ²)	ІММЛШ ₂ (г/м ^{2,7})
	Норма	<150	<95	<47
1	1 група	199,05±9,4	98,16±4,49	51,02±2,70
2	2 група	166,62±8,88 *	86,75±3,92	44,0±2,34
3	3 група	159,31±8,73 **	85,26±4,08	43,10±2,37

Примітка. * P < 0, 05 між характеристиками 1 та 2 групи
 ** P < 0, 01 між характеристиками 1 та 3 групи

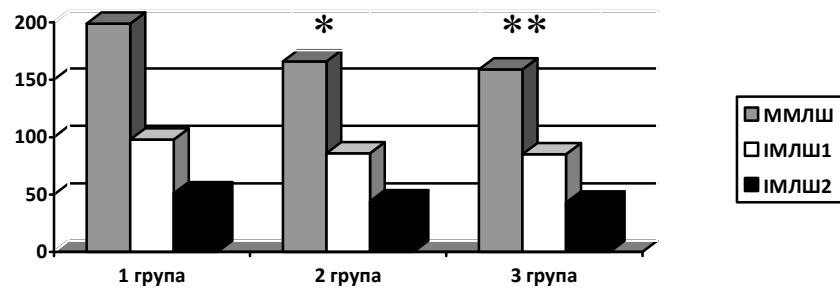


Рисунок 4.2. Маса міокарду та індекси маси міокарду у обстежених.

Примітка: * $P < 0,05$ порівняно між групами 1 та 2;

** $P < 0,01$ порівняно між групами 1 та 3.

Виявлені зрушення структурно-функціональних характеристик міокарда у обстежених хворих знайшли своє відображення у розподілі в групах нормативних та патологічних варіантах геометрії ЛШ згідно із визначенням типу ремоделювання ЛШ використовуючи класифікацію А. Ganau. Найбільший відсоток змін геометрії ЛШ також спостерігався в 1 групі хворих з ГХ, МС та ПХМ без МГТ, в цій же групі зазначено найбільший відсоток КГЛШ. Найбільший відсоток нормальної геометрії ЛШ спостерігався у 2 групі ГХ, МС та ПХМ на тлі МГТ (табл. 4.6).

Таблиця 4.6.

Розподіл варіантів геометрії ЛШ в групах

№ п/п	Групи	Норма	КРЛШ	КГЛШ	ЕГЛШ
1	1 група n=37	23(62 %)	4(10,8 %)	8(21,6 %)	2(5,4 %)
2	2 група n=37	29(78,4 %)	2(5,4 %)	2(5,4 %)	4(10,8 %)
3	3 група n=38	25(65,8 %)	7(18,42 %)	1(2,63 %)	5(13,15 %)

Таким чином, м'яка та помірна артеріальна гіпертензія, яка сформувалась у пацієток 1 групи з постхірургічною менопаузою на тлі гіпоестрогенії, що гостро виникла після оперативного втручання в репродуктивному віці і не була скомпенсована призначенням МГТ, асоціювалася з накопиченням надлишкової маси тіла та формуванням абдомінального типу ожиріння, супроводжувалась патологічними змінами добового профілю АТ та ознаками гіпертрофії міокарду. Призначення МГТ для упередження посткастраційних клімактеричних симптомів в 2 групі сприяла первинній профілактиці серцево-судинних факторів ризику, наближенню параметрів артеріального тиску та гемодинамічних характеристик до величин, які властиві пацієнткам з артеріальною гіпертензією на тлі фізіологічної менопаузи.

Отже, встановлено, що пацієнтки з гіпертонічною хворобою II стадії, 1-2 ступеню та гіпоестрогенією на тлі постхірургічної менопаузи, яка сформована після оперативного втручання в репродуктивному віці і не була скомпенсована призначенням МГТ характеризувалися більшими параметрами надлишкової маси тіла та достовірним ($P < 0,01$) переважанням ознак абдомінального ожиріння, як у порівнянні з пацієнтками з гіпертонічною хворобою аналогічного віку на тлі постхірургічної менопаузи, яким МГТ призначалась, так і з пацієнтками з гіпертонічною хворобою аналогічного віку на тлі фізіологічної менопаузи. Визначено, що характеристики ДІ САТ ($9,2 \pm 0,9\%$) та ДІ ДАТ ($10,2 \pm 1,2\%$) хворих 1 групи з ГХ на тлі постхірургічної менопаузи без МГТ були нижчими за відповідні параметри двох інших груп і достовірно відрізнялися ($P < 0,01$) від характеристик АТ в 3 групі на тлі фізіологічної менопаузи. Також у даних хворих зареєстровано найбільші зрушення профілю АТ, що відповідали виявленню нормального профілю АТ «Dipper» лише у 56,7% обстежених, та майже у половини хворих патологічний профіль АТ (37,8% - «Non-dipper», та в 5,5% - найбільш небезпечний профіль АТ «Night-peaker»). У хворих з

гіпертонічною хворобою II стадії, 1-2 ступеню на тлі постхірургічної менопаузи без призначення МГТ зареєстровано достовірно більші параметри товщини міжшлуночкової перегородки (МШП) та товщини задньої стінки лівого шлуночка (ЗСЛШ) у пацієнтів 1 групи по відношенню до аналогічних характеристик у хворих 2 та 3 груп ($P < 0,01$) та достовірно більші ознаки гіпертрофії міокарду згідно аналізу маси міокарду та індексів маси міокарду як до площі поверхні тіла, так і до зросту в ступені 2,7.

Основні положення і результати цього розділу опубліковані в наступних роботах:

1. Мітченко О. І. Профіль артеріального тиску та гіпертрофія міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу на тлі фізіологічної та постхірургічної менопаузи / О. І. Мітченко, В. Ю. Романов, Г. Я. Ілюшина // Український терапевтичний журнал. – 2015. – № 3. – С. 26–31. *(Здобувач особисто обстежувала хворих, приймала участь у написанні статті).*
2. Особливості лікування артеріальної гіпертензії у жінок із менопаузальним метаболічним синдромом / О. І. Мітченко, В. Ю. Романов, Т. В. Беляєва, І. В. Чулаєвська, А. О. Логвиненко, Г. Я. Ілюшина // Артеріальна гіпертензія. 2012. – № 2 (22). – С. 75–80. *(Здобувач приймала участь в обстеженні пацієнтів, підготовці статті до друку).*
3. Пат. 10375 Україна, 7А61К31/48, А61Р9/12 Спосіб лікування жінок перименопаузального періоду, хворих на гіпертонічну хворобу та ожиріння / О. І. Мітченко, В. Ю. Романов, Г. Я. Ілюшина, Т. В. Беляєва, І. В. Чулаєвська, О. Ю. Кулик, А. О. Логвиненко. – № u200503723 ; заявл. 19.04.05 ; опубл. 15.11.05., Бюл. № 11. *(Дисертант приймала участь в обстеженні пацієнтів, створенні електронної бази даних, аналізі прототипів винаходу, проведенні статистичного аналізу отриманих даних, оформленні заявки).*
4. Ілюшина Г. Я. Метаболічний синдром у жінок перименопаузального віку з гіпертонічною хворобою: роль абдомінального ожиріння та гіпоестрогенемії / Ілюшина Г. Я., Романов В. Ю., Мітченко О. І. // Український кардіологічний журнал. – 2011. – Дод. 1: Матеріали XII Нац. конгр. кардіологів України, 21–23 верес. 2011 р. – С. 89–90. *(Здобувач приймала участь в обстеженні хворих, формулюванні тексту тези).*
5. Metabolic syndrome in hypertensive perimenopausal women: predominating role of abdominal obesity or deficiency of estrogens? / A. Ilyushina // J. of

Hypertens. – 2011. – Vol. 29, e-Suppl. A. – P. 9.253. (Здобувач приймала участь в обстеженні хворих, сформулювала текст тези).

6. Plyushina G. Post-surgical menopause as the way to the formation of arterial hypertension and Yentl syndrome / G. Plyushina, O. Mitchenko, V. Romanov // *Abstract book, 22nd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, London, 26-29 April, 2012. – London, 2012. – P. 39.319 (Автор приймала участь в обстеженні хворих, проводила статистичну обробку та аналіз даних, прийняла участь у написанні тез та стендовій доповіді).*

РОЗДІЛ 5.

ПОРУШЕННЯ ЛІПІДНОГО ТА ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНІВ У ЖІНОК З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НА ТЛІ РАННЬОЇ ФІЗІОЛОГІЧНОЇ ТА ПОСТХІРУРГІЧНОЇ МЕНОПАУЗИ

5.1 Порухення ліпідного обміну та сурогатні маркери атеросклерозу у хворих з гіпертонічною хворобою на тлі фізіологічної та постхірургічної менопаузи.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) - найбільш часта причина смерті в розвинених країнах. Згідно із останніми епідеміологічними даними в Європі та США з 1980-х років серцево-судинна смертність серед чоловіків помітно зменшилася, тоді як у жінок продовжувалося її зростання (10), перед усім за рахунок смертності від ішемічної хвороби серця (ІХС). Подібна ситуація може бути обумовлена тим, що в попередні 30-40 років основні клінічні багатоцентрові дослідження і практичні рекомендації базувалися на аналізі переважно чоловічої когорти пацієнтів, проте дані, отримані в таких розробках, не можуть бути автоматично перенесені на жінок, оскільки наукові дослідження не проводилися з урахуванням статевих відмінностей (2). Існують певні особливості розвитку ССЗ у чоловіків і жінок. Так, у жінок ІХС розвивається на 10-15 років пізніше, ніж у чоловіків, після настання менопаузи і є наслідком зменшення рівнів статевих гормонів, насамперед, естрогену. Згідно публікацій L. Mosca (28) 2/3 жінок вмирають від ССЗ раптово, без будь-яких попередніх симптомів. Це свідчить про можливе існування великого відсотку атипових, малосимптомних та безсимптомних варіантів клінічного перебігу в жіночій популяції. Серед усіх серцево-судинних факторів ризику саме атерогенна дисліпідемія є загально визнаною причиною маніфестації атеросклерозу і ССЗ у осіб обох статей. Однак у жінок є деякі особливості в механізмах формування і прогностичній

значимості змін ліпідного обміну, які прогресують паралельно зі зниженням рівнів статевих гормонів в менопаузі . У порівнянні з чоловіками відповідного віку у жінок на тлі менопаузи спостерігаються більш низькі рівні холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ), більш високий вміст холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та ліпопротеїну (а). З іншого боку, зареєстрована розбіжність ефектів естрогенів на уражений та неуразений ендотелій судин. Якщо для молодих жінок на тлі неуразеного ендотелію естрогени здійснюють потужний гіполіпідемічний, вазодилатуючий та антиатерогенний вплив , то в менопаузі на тлі ураженого ендотелію естрогени , особливо у високих дозах, активують продукцію макрофагами матриксних металопротеїназ, сприяють дестабілізації атеросклеротичних бляшок і розвитку атеротромбозу. Недооцінка загрозливих впливів менопаузальної гормональної терапії (МГТ) на тлі атеросклеротично уражених судин у жінок старших вікових груп призвела до зростання серцево-судинних ускладнень в дослідженнях WHI та HERS, враховуючи, що середній вік пацієнток при включенні в дослідження становив 63 роки. Проте категоричні застереження проти застосування МГТ в лікуванні серцево-судинної патології у жінок в менопаузі після публікації результатів цих досліджень поступово розвіюються , змінюючись на виважений розгляд позитивного впливу МГТ в заходах первинної профілактики у жінок в перименопаузі. Доведено, що вкрай важливим для сприятливого балансу користі / ризику МГТ, яка призначається з метою усунення менопаузальних розладів, є своєчасне призначення низькодозової збалансованої комбінації естрогенів з гестагенами в межах «терапевтичного вікна можливостей» (у віці не старше 60 років та не пізніше 10 років після настання менопаузи). Проте конкретні розробки, що стосуються оцінки впливу МГТ на ліпіди крові в первинній профілактиці серцево-судинного ризику у пацієнток репродуктивного віку після гістероваріоектомії носять

поодинокий та часом суперечливий характер, що послугувало підґрунтям проведеного дослідження.

Саме тому, метою даного фрагменту дослідження було порівняння характеристик ліпідного спектру крові та стану ранніх маркерів атеросклерозу (товщини комплексу інтима-медіа та наявності атеросклеротичних бляшок в сонних артеріях) на тлі фізіологічної та постхірургічної менопаузи, а також можливого впливу на вищевказані параметри МГТ (Таблиця 5.1.1; Рисунок 5.1), призначеної для

Таблиця 5.1.1.

Характеристики ліпідного профілю в групах обстеження

Показник	Величина показника (M±m) у групах		
	1 група (n=37)	2 група (n=37)	3 група (n=38)
ЗХс (ммоль/л)	6,3±0,2	5,8±0,1**	5,1±0,2*
ТГ (ммоль/л)	1,5±0,1	1,5±0,1	1,1±0,1
ХсЛПВЩ (ммоль/л)	1,2±0,1	1,4±0,1	1,4±0,1
ХсЛПНЩ (ммоль/л)	4,4±0,2	3,7±0,1**	3,1±0,1*
ХсЛПДНЩ (ммоль/л)	0,6±0,1	0,6±0,1	0,6±0,1
Індекс атерогенності	4,2±0,3	3,1±0,1	2,7±0,1*

Примітка: * - різниця достовірна між характеристиками хворих 1 та 3 груп (P<0,01)

** - різниця достовірна між характеристиками хворих 2 та 3 груп (P<0,01)

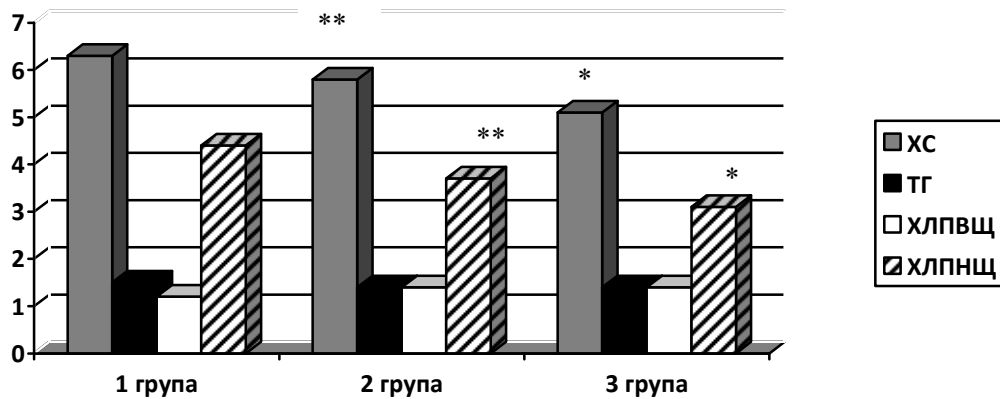


Рисунок 5.1.1 Характеристика ліпідного профілю обстежених хворих.

Примітка: * $P < 0,01$ порівняно між групами 1 та 3 ;

** $P < 0,01$ порівняно між групами 2 та 3.

упередження посткастраційних клімактеричних симптомів, у жінок з гіпертонічною хворобою відповідних клінічних груп. Відповідно до проведеного аналізу ліпідного спектру зареєстрована гіперхолестеринемія (> 5 ммоль/л) та підвищений рівень Xc ЛПНЩ ($> 3,0$ ммоль/л) у всіх обстежених групах, проте характеристики 1 групи хворих ГХ з постхірургічною менопаузою без МГТ та 2 групи хворих ГХ з постхірургічною менопаузою на МГТ були достовірно ($P < 0,01$) більшими за відповідні характеристики 3 групи хворих з ГХ на тлі ранньої фізіологічної менопаузи.

Суттєвого зростання середніх параметрів вмісту тригліцеридів в крові хворих всіх трьох груп не встановлено. Достовірної відмінності рівнів ХсЛПВЩ в групах також не зареєстровано, проте встановлено, що середня характеристика даного антиатерогенного ліпопротеїну в 1 групі була нижчою за гендерну норму і склала лише $1,2 \pm 0,1$ ммоль/л. Сумарна атерогенність плазми була вищою в 1 групі, що знайшло своє підтвердження в

обрахованому індексу атерогенності, який був найвищим у даних хворих і достовірно відрізнявся ($P < 0,01$) від характеристик 3 групи.

Проаналізувавши відповідно до Рекомендацій Асоціації кардіологів України (2011) відсоток відхилення від нормативних характеристик та виявлення ізольованих варіантів гіперхолестеринемії та гіпертригліцеридемії, а також комбінованої дисліпідемії в групах (Таблиця 5.1.2) було встановлено, що в 1 групі виявлено більший у порівнянні з 2 та 3 групами хворих відсоток ізольованої гіперхолестеринемії (51,3%) , комбінованої дисліпідемії (29,7%) та всіх дисліпідемій (86,5%) в цілому. Для другої групи було характерно переважання відсотку зареєстрованої ізольованої гіпертригліцеридемії (8,1%), за всіма останніми параметрами характеристики 2 групи займали проміжне становище між 1 та 3 групами. Отримані результати свідчать про наявність максимальних зрушень ліпідного обміну у хворих 1 групи ГХ з пост хірургічною менопаузою без прийому МГТ у порівнянні як із хворими з 2 та 3 групами (Рисунок 5.1.2)

Таблиця 5.1.2

Виявлення порушень ліпідного обміну в групах обстеження

Види дисліпідемій	1 група n=37	2 група n=37	3 група n= 38
Ізольована гіперхолестеринемія	51,3 %	45,9 %	47,4 %
Ізольована гіпертригліцеридемія	5,4 %	8,1 %	5,3 %
Комбінована дисліпідемія	29,7 %	13,5 %	7,9 %
Всі дисліпідемії	86,5 %	67,6%	60,5 %

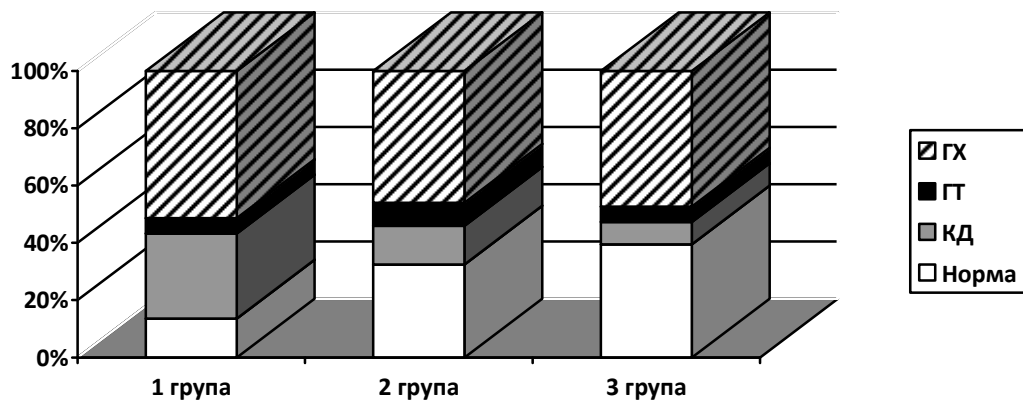


Рисунок 5.1.2 Розподіл варіантів дисліпідемій в групах.

Примітка: GX – гіперхолестеринемія, GT – гіпертригліцеридемія, КД-комбінована дисліпідемія.

Наступним фрагментом аналізу було порівняння даних ультразвукового дослідження сонних артерій обстежених хворих. Згідно отриманих даних (Таблиця 5.1.3, Рисунок 5.1.3) зареєстровано достовірне переважання середніх параметрів товщини комплексу інтима-медіа як правої, так і лівої сонної артерії у хворих

Таблиця 5.1.3

Товщина комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії в групах обстеження

Показник, мм	Величина показника (M±m) у групах		
	1 група (n=37)	2 група (n=37)	3 група (n=38)
Товщина КІМ правої ЗСА	1,19±0,05	0,78±0,04*	0,83±0,03**
Товщина КІМ лівої ЗСА	1,21±0,05	0,77±0,02*	0,86±0,04**
Середня товщина КІМ	1,20±0,05	0,77±0,03*	0,84±0,03**

Примітка : * - різниця достовірна між характеристиками хворих 1 та 2 груп (P<0,01)

** - різниця достовірна між характеристиками хворих 1 та 3 груп (P<0,01)

1 групи ГХ на тлі постхірургічної менопаузи по відношенню до відповідних параметрів хворих 2 та 3 груп, що могло бути наслідком не тільки ремоделювання медії за рахунок наявності гіпертензії, оскільки величини артеріального тиску були співставні в групах, а і власне потовщення інтими судин за рахунок атеросклеротичного ураження.

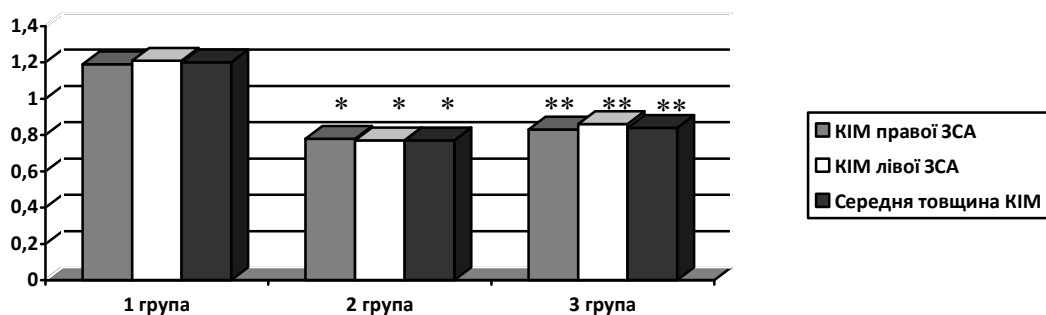


Рисунок 5.1.3 Товщина комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії в групах обстеження

Примітка : * $P < 0,01$ порівняно між групами 1 та 2 ;

** $P < 0,01$ порівняно між групами 1 та 3.

В подальшому було проаналізовано відсоток потовщення КІМ лівої і правої сонної артерії по відношенню до нормативів згідно Рекомендацій Європейського товариства з гіпертензії (ESH, 2013) при нормі товщини КІМ $< 0,9$ мм (Таблиця 5.1.4) та вікових і гендерних нормативів КІМ згідно Рекомендацій Американського товариства ехокардіографії (2008) при нормі товщини КІМ $< 0,77$ мм для жінок у віці 45-55 років (Таблиця 5.1.5). Згідно отриманих результатів максимальний відсоток виявлення потовщення КІМ по відношенню до нормативів згідно Рекомендацій Європейського товариства з гіпертензії (ESH, 2013) як лівої, так і правої сонної артерії досягнув 94,6 % випадків в 1 групі хворих з ГХ та постхірургічною менопаузою без МГТ, в той час як у хворих 2 групи з ГХ та постхірургічною

Таблиця 5.1.4

Відсоток потовщення комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії в групах обстеження згідно Рекомендацій Європейського товариства гіпертензії (ESH,2013)

Характеристика КІМ $\geq 0,9$ мм	Відсоток пацієнтів у групах, %		
	1 група (n=37)	2 група (n=37)	3 група (n=38)
Потовщення КІМ лівої ЗСА	94,6	27,0	39,5
Потовщення КІМ правої ЗСА	78,4	18,9	28,9
Потовщення в обох СА	75,7	16,2	26,3
Всього пацієнтів з потовщенням КІМ	94,6	32,4	39,5

менопаузою на тлі МГТ був найменшим серед груп порівняння і склав сумарно лише 32,4 % . Відповідні характеристики 3 групи хворих з ГХ та ранньою фізіологічною менопаузою займали проміжну позицію.

Результати аналізу частоти виявлення потовщення КІМ лівої і правої сонних артерій відповідно до гендерних і вікових нормативів КІМ згідно Рекомендацій Американського товариства ехокардіографії (2008) лише затвердив виявлені вище закономірності, причому максимальний відсоток виявлення потовщення КІМ як лівої, так і правої сонної артерії досягнув 100 % випадків в 1 групі хворих з ГХ та постхірургічною менопаузою без МГТ , в той час як у хворих 2 групи з ГХ та постхірургічною менопаузою на тлі МГТ був найменшим серед груп порівняння і склав сумарно лише 81,0 % . Відповідні характеристики 3 групи хворих з ГХ та ранньою фізіологічною менопаузою зайняли аналогічну попередній проміжну позицію.

Таблиця 5.1.5

Відсоток потовщення комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії в групах обстеження згідно Рекомендацій Американського товариства ехокардіографії (2008)

Характеристика КІМ $\geq 0,77$ мм	Відсоток пацієнтів у групах		
	1 група (n=37)	2 група (n=37)	3 група (n=38)
Потовщення КІМ лівої ЗСА	100,0	81,0	86,8
Потовщення КІМ правої ЗСА	100,0	75,7	84,2
Потовщення в обох ЗСА	100,0	75,7	78,9
Всього пацієнтів з потовщенням КІМ	100,0	81,0	92,1

Останнім фрагментом даного дослідження був аналіз реєстрації атеросклеротичних бляшок в сонних артеріях хворих в групах обстеження (Таблиця 5.1.6). Як видно із отриманих результатів, атерогенний потенціал був максимальним в 1 групі хворих ГХ на тлі постхірургічної менопаузи без МГТ. В обох сонних артеріях хворих 1 групи зареєстрована значна кількість атеросклеротичних бляшок: в 72,9 % хворих - в лівій сонній артерії, та - в 40,5 % в правій каротиді, сумарне виявлення хворих з маніфестацією ранніх маркерів атеросклерозу склало 31 особу (83,7%).

Тобто, рання постхірургічна менопауза, яка пов'язана зі стрімким зниженням рівнів статевих гормонів, гормональний дефіцит при якій не був компенсований прийомом МГТ, асоціювалася зі стрімкою маніфестацією атеросклеротичного ураження і не тільки зі зростання КІМ сонних артерій, а із локальним формуванням атеросклеротичних бляшок та зростанням ризику серцево-судинних ускладнень в цій групі.

У співставленні з першою групою в третій групі хворих з ГХ та ранньою фізіологічною менопаузою зареєстровано порівняно невелику

Таблиця 5.1.6

Наявність атеросклеротичних бляшок в сонних артеріях в групах обстеження

Показник, %	Відсоток пацієнтів у групах		
	1 група (n=37)	2 група (n=37)	3 група (n=38)
Наявність бляшки в лівих СА	27 (72,9%)	2 (5,4 %)	2 (5,3 %)
Наявність бляшки в правих СА	15 (40,5%)	0 (0 %)	3 (7,9 %)
Наявність бляшок в обох ЗСА	11(29,7%)	0 (0%)	0 (0%)
Всього пацієнтів з бляшками в СА	31 (83,7%)	2 (5,4 %)	5(13,2 %)

кількість хворих, у яких візуалізувалися атеросклеротичні бляшки : 2 хворих (5,3 %) з локалізацією бляшок в лівій сонній артерії, та 3 хворих (7,9 %) з локалізацією бляшок в правій сонній артерії. Вражаючі дані отримані за результатом аналізу 2 групи хворих ГХ з пост хірургічною менопаузою, яким була призначена МГТ. На відміну від хворих 1 групи з ГХ та постхірургічною менопаузою без МГТ, пацієнтки 2 групи з аналогічним пост операційним анамнезом, проте які знаходилися під прикриттям менопаузальної гормональної терапії строком від 2 до 5 років після оперативного втручання в 94,6% випадків не мали атеросклеротичних бляшок (Рисунок 5.1.4) . Лише у двох пацієток даної групи зареєстровано атеросклеротичне ураження лівих сонних артерій, що було менше не тільки у порівнянні з 1 групою, але менше ніж у 3 групі з фізіологічною менопаузою. Проте, враховуючи можливість розвитку серцево-судинних ускладнень у даних хворих на тлі потенціальної здатності МГТ до активації матриксних металопротеїназ та дестабілізації атероматозної бляшки, хворим було

негайно рекомендовано звернутись до лікуючого їх лікаря-гінеколога з рекомендаціями заміни гормональної терапії на безпечне лікування фітоестрогенами.

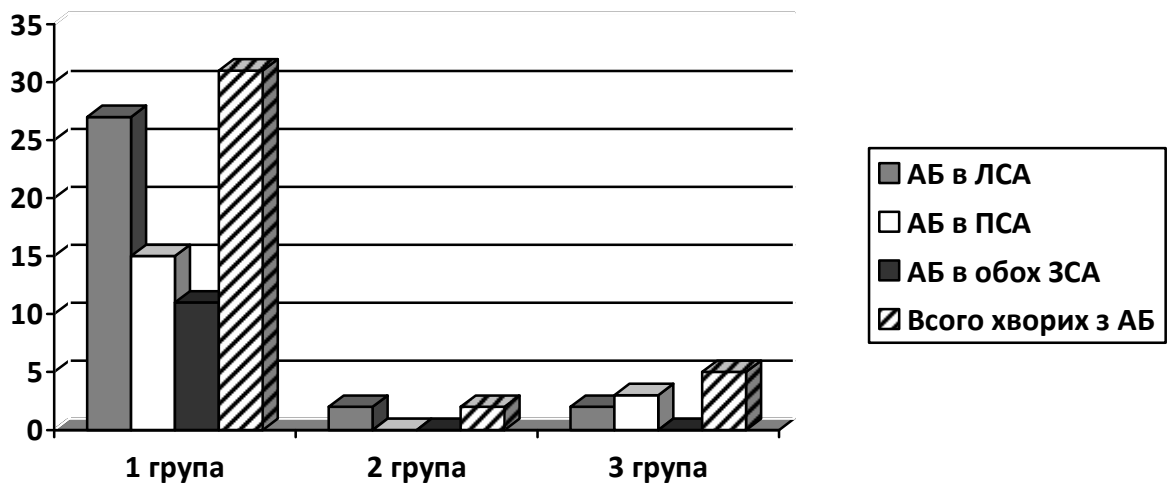


Рисунок 5.1.4. Наявність атеросклеротичних бляшок в сонних артеріях в групах обстеження

Примітка: АБ – атеросклеротична бляшка; ЛСА – ліва сонна артерія; ПСА – права сонна артерія; ЗСА – загальна сонна артерія.

Таким чином, за результатами проведеного дослідження можна дійти висновку про те, що хворі з ГХ та постхірургічною менопаузою, які не отримують менопаузальну гормональну терапію, мають значний відсоток виявлення проатерогенних зрушень ліпідного спектру (86,5%), переважно за рахунок зростання рівнів в крові загального холестерину та холестерину ліпопротеїнів низької щільності, схильність до зростання товщини КІМ сонних артерій та в 83,7% у них в якості ранніх маркерів атеросклерозу візуалізуються атеросклеротичні бляшки в каротідах. Хворі ж 2 групи з ГХ та постхірургічною менопаузою, які отримували МГТ, незважаючи на наявність хоч і значного (67,6%) проте меншого порівняно з 1 групою відсотку порушень ліпідного обміну, демонструють реалізацію первинної

профілактики серцево-судинних ускладнень за рахунок захисної антиатерогенної дії менопаузальної гормональної терапії і мають стан сонних судин кращий навіть у порівнянні з співставними за віком пацієнтками з РФМ. Отже, виявлено, що у хворих 1 групи, які не отримували МГТ, присутні найбільші серед обстежених хворих проатерогенні зрушення ліпідного обміну, а саме: виявлено найбільший відсоток ізольованої гіперхолестеринемії (51,3%) , комбінованої дисліпідемії (29,7%) та всіх дисліпідемій (86,5%) в цілому. Для 2 групи було характерно переважання відсотку зареєстрованої ізольованої гіпертригліцеридемії (8,1%), за всіма ж останніми параметрами ця група займала проміжне становище між 1 та 3 групами. Встановлено, що у хворих з ГХ та постхірургічною менопаузою , які не отримували МГТ, зареєстровано достовірно більші значення КІМ сонних артерій ($P < 0,01$) серед обстежених , а також найбільший відсоток хворих (83,7%) з ранніми маркерами атеросклерозу у вигляді атеросклеротичних бляшок, які візуалізуються в каротідах. Призначення МГТ у молодих жінок з ГХ, які не досягли середньо популяційного віку менопаузи та перенесли гістероваріоектомію асоціюється з більш оптимальними характеристиками ліпідного обміну, може здійснювати антиатерогенні ефекти на судинну стінку та бути рекомендовано у якості додаткових заходів первинної профілактики серцево-судинних захворювань. Реєстрація атеросклеротичної бляшки в сонних артеріях у даного контингенту має слугувати критерієм заміни гормональної терапії на фітоестрогени або інші негормональні альтернативні методи лікування.

5.2. порушення вуглеводного обміну та компоненти метаболічного синдрому у хворих з гіпертонічною хворобою на тлі фізіологічної та постхірургічної менопаузи

На сучасному етапі встановлено тісний зв'язок між порушеннями вуглеводного обміну та серцево-судинними захворюваннями (ССЗ). Як показали епідеміологічні дослідження, при порушенні толерантності до глюкози (ПТГ) частота розвитку ІХС зростає в 2 рази, а смертність від серцево-судинних захворювань в 1,5 рази вища, ніж у хворих без гіперглікемії, а при наявності кластеру симптомів у вигляді метаболічного синдрому ризик розвитку коронарної хвороби серця та інсульту в 3 рази вище, ніж без нього. Маніфестація цукрового діабету (ЦД) сприяє подальшому погіршенню серцево-судинного прогнозу, збільшуючи смертність від ССЗ в 2-3 рази у чоловіків та в 4-6 раз у жінок.

Згідно проведеним епідеміологічним дослідженням продемонстровано, що під час менопаузи збільшується поширеність порушень вуглеводного обміну і власне ЦД в жіночій популяції. Крім того, на підставі даних Фремінгемського дослідження та великого наглядного дослідження здоров'я медсестер (Nurses Health Study), констатовано тісний зв'язок між порушеннями вуглеводного обміну та ССЗ: у жінок з ЦД ризик розвитку серцево-судинних ускладнень в період пери - і постменопаузи зростає в 3 - 7 разів у порівнянні зі здоровими жінками того ж віку. Слід зазначити, що середньо популяційний вік настання менопаузи в Україні складає $48,9 \pm 0,3$ роки, в той час як в Європі менопауза настає майже на 3 роки пізніше, в середньому у віці 51,3 років. Відповідно до класифікації менопаузи настання її до 45 років має назву ранньої менопаузи. Постменопауза у жінок часто супроводжується збільшенням маси тіла та / або показників окружності талії. Відомо, що жіночі статеві гормони контролюють обмін жирів і вуглеводів в

організмі, прискорюючи розщеплення жирів і пригнічуючи синтез антиатерогенних ліпідних фракцій, що сприяє розвитку атеросклерозу. Поступове зниження рівня естрогену в перименопаузі обумовлює схильність до збільшення жирової тканини організму, яка компенсаторно приймає на себе естроген продукуючу функцію замість яєчників в даний віковий період та активується внегонадний синтез естрогенів : естрону з андростендіону та естрадіолу з тестостерону. Проте при значному надлишку жирової тканини цей координований процес може порушуватися. Важливо і те, що ожиріння в пері менопаузі характеризується значним переважанням кількості жирової тканини над м'язовою. При цьому вісцеральне ожиріння також напряду пов'язане зі станом інсулінорезистентності. Вісцеральна жирова тканина безпосередньо впливає на печінку і є метаболічно більш активною, ніж підшкірна жирова тканина. Формування відносної гіперандрогенії у жінок в даний віковий період може саме по собі сприяти розвитку інсулінорезистентності, а вона, в свою чергу, може призвести до гіперандрогенії за рахунок продукції андрогенів тека-клітинами яєчників і зниження вироблення секс-стероїд глобуліну (ССД) печінкою на тлі гіперінсулінемії .

В умовах ІР відбувається зниження надходження глюкози в інсулінозалежні тканини (м'язову, жирову) та підвищення продукції глюкози печінкою, сприяючи розвитку гіперглікемії. При адекватній здатності β -клітин компенсувати підвищення рівня глюкози надлишковою продукцією інсуліну зберігається стан нормоглікемії. Однак згодом, при наростанні вираженості ІР, відбувається виснаження інсулінсекреторної здатності β -клітин і вони перестають компенсувати навантаження глюкозою. Спочатку це проявляється розвитком гіперглікемії в постпрандіальний період, що діагностується як ПТГ за допомогою перорального глюкозотолерантний тесту, подальша маніфестація захворювання призводить до формування ЦД.

Збільшення маси тіла в клімактерії призводить до формування менопаузального метаболічного синдрому (ММС), основними проявами якого є абдомінальне ожиріння, дисліпідемія та порушення вуглеводного обміну. Крім того, вазодилатація, яка стимулюється інсуліном в нормі, порушується при інсулінорезистентності, підтверджуючи позитивний зв'язок між гіперінсулінемією та артеріальною гіпертензією. Таким чином, постменопауза є інсулінорезистентним станом, а період клімактерію асоціюється зі значним підвищенням ризику розвитку ішемічної хвороби серця та інших макроангіопатій, сприяючи зниженню тривалості життя жінки.

Метою даного фрагменту роботи було порівняння характеристик вуглеводного обміну, а також наявності інших компонентів метаболічного синдрому на тлі фізіологічної та постхірургічної менопаузи, а також оцінка можливого впливу МГТ, призначеної для упередження посткастраційних клімактеричних симптомів, у жінок з гіпертонічною хворобою відповідних клінічних груп.

За результатами аналізу характеристик вуглеводного обміну (Таблиця 5.2.1) встановлено, що середні величини глюкози в 1 групі були достовірно вищими ($P < 0,01$) за характеристики 2 та 3 групи і свідчили про наявність підвищення глікемії натще у хворих з пост хірургічною менопаузою без МГТ. В цій же групі зареєстровано зростання гіперінсулінемії натще максимальне з усіх проаналізованих груп хворих, проте різниця була недостовірною. Аналіз інсулін резистентності за розрахунком індексу НОМА підтвердив не лише достовірне переважання характеристик 1 групи по

Таблиця 5.2.1

Характеристики вуглеводного обміну в групах обстеження

№	Групи	Глюкоза (ммоль/л)	Інсулін (МОд/мл)	Глікозильований гемоглобін (%)	Індекс НОМА (ум.од)	ГП ₁ (ммоль/л)	ГП ₂ (ммоль/л)	ГП ₃ (ммоль/л)
1	1 група (n=37)	6,2±0,4	18,7±1,2	6,6±0,2	5,4±0,5	6,5±0,4	7,7±0,5	7,8±0,4
2	2 група (n=37)	5,3±0,1*	14,7±1,0	5,8±0,1*	3,6±0,3*	5,3±0,1*	6,0±0,2*	6,3±0,2*
3	3 група (n=38)	5,3±0,1**	14,2±1,1	5,6±0,1**	3,5±0,3**	5,6±0,2	6,2±0,2**	6,5±0,2**

Примітка: * - P < 0,01 різниця достовірна між 1 і 2 групами ;

** - P < 0,01 різниця достовірна між 1 і 3 групами;

ГП_{1,2,3} – рівні глюкози під час 1,2 та 3 проби глікемічного профілю

відношенню до величин двох інших груп ($P < 0,01$), але й відтворив наявність інсулін резистентності (НОМА $> 2,77$) за обрахунком середніх величин у всіх групах обстеження, як хворих з пост хірургічною менопаузою, так і у хворих з ранньою фізіологічною менопаузою. За результатами аналізу глікозильованого гемоглобіну встановлено, що його середні параметри в 1 групі хворих з пост хірургічною менопаузою без МГТ не тільки були достовірно ($P < 0,01$) найбільшими серед обстежених груп, але й свідчили про наявність хворих з цукровим діабетом серед пацієнтів цієї групи, оскільки середні величини були більшими ніж порогове значення для встановлення діагнозу ЦД і склали $6,6 \pm 0,2 \%$. Підтвердження достовірно найбільш глибоких серед груп порівняння зрушень вуглеводного обміну в 1 групі отримано за результатами аналізу глюкози крові в глікемічному профілі обстежених хворих ($P < 0,01$).

Подальший аналіз відсотків виявлених порушень в групах (Таблиця 5.2.2, Рис 5.2.1) підтвердив наявність безпосередньої діабетогенної дії постхірургічної менопаузи, особливо без оптимізації вуглеводного обміну гормональною терапією, яка містить естроген. Так, для 1 групи встановлено найнижчий відсоток нормоглікемії (37,8%) серед обстежених груп, проти 63,1% випадків нормо глікемії у хворих з ранньою фізіологічною менопаузою та більше ніж вдвічі більшим її відсотком (83,7%) у хворих з пост хірургічною менопаузою на МГТ в 2 групі. Гіперінсулінемія, яка визначалася за критерієм визначення концентрації інсуліну в крові $> 11,0$ МОд/мл була характерною для всіх обстежених і спостерігалась у більшості хворих усіх груп, однак найбільший її відсоток був зареєстрований також в 1 групі (91,9%) проти 81,1% та 78,9% в 2 та 3 групах відповідно. Інсулінрезистентність також була характерною рисою майже всіх обстежених хворих і становила 89,1%; 70,3% та 65,8% в 1,2 та 3 групі

відповідно. Маніфестний цукровий діабет діагностовано в максимальному відсотку (у 11 хворих з 37) в 1 групі з пост хірургічною менопаузою без МГТ, що склало 29,7%, та лише у 1 пацієнтки (2,7%) в другій групі на тлі МГТ. Серед пацієнок з ранньою фізіологічною менопаузою хворих з ЦД не виявлено.

Дещо інші дані спостерігались згідно із аналізом порушеної толерантності до глюкози (ПТГ) в групах: Найбільший відсоток ПТГ (32,4%) виявлено в 1 групі, проте найнижчий відсоток (13,5%) було зареєстровано в другій групі, що могло бути наслідком анти діабетичної дії МГТ, яку приймали дані пацієнтки. Характеристики 3 групи щодо відсотку виявленої ПТГ зайняли проміжне місце.

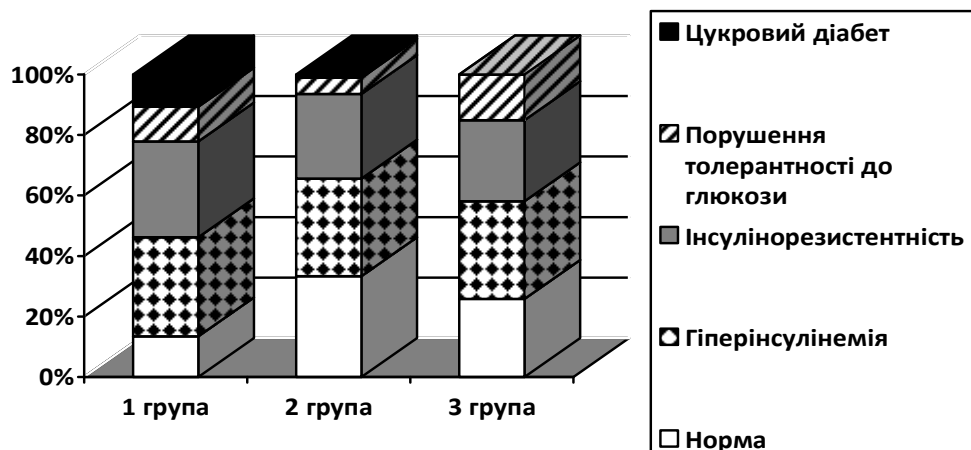


Рисунок 5.2.1 Відсоток варіантів порушень вуглеводного обміну у обстежених хворих.

Насамкінець було проведено аналіз виявлення компонентів кластеру факторів ризику – метаболічного синдрому серед обстежених хворих. (Таблиця 5.2.3). Відповідно до умов включення хворих в обстеження артеріальну гіпертензію діагностовано у 100% пацієнтів всіх груп.

Таблиця 5.2.2

Виявлення варіантів порушень вуглеводного обміну в групах (%)

№	Групи	Нормоглікемія (< 5,6 ммоль/л)	Гіперінсулінемія (> 11,0 МОд/мл)	ІР	ПТГ	ЦД
1	1 група (n=37)	14(37,8 %)	34(91,9 %)	33(89,2%)	12(32,4%)	11(29,7%)
2	2 група (n=37)	31(83,7 %)	30 (81,1 %)	26(70,3%)	5(13,5%)	1(2,7%)
3	3 група (n=38)	24 (63,1 %)	30(78,9 %)	25(65,8%)	14(36,8%)	0(0%)

Примітка : ІР – інсулінорезистентність; ПТГ – порушена толерантність до глюкози; ЦД – цукровий діабет

Таблиця 5.2.3

Виявлення компонентів метаболічного синдрому в групах

N п/п	Група	МС у групі (%)	САТ≥ 130 або ДАТ ≥ 85 (мм рт.ст.)	ОТ ≥ 80 (см)	Глюкоза ≥ 5,6 (ммоль/л)	ТГ ≥ 1,7 (ммоль/л)	ХсЛПВЩ < 1,3 (ммоль/л)	Середня кількість компонентів МС
1	1 група (n=37)	81,1%	100 %	100 %	43,2%	35,1%	75,7%	4,3 ± 0,2
2	2 група (n=37)	64,9%	100 %	35(94,6%)	18,9%	21,6%	43,2%	3,1 ± 0,1*
3	3 група (n=38)	68,4%	100 %	30(78,9%)	15,8%	13,2%	39,5%	3,5 ± 0,1**

Примітка: * - P < 0,01 різниця достовірна між 1 і 2 групами ; ** - P < 0,01 різниця достовірна між 1 і 3 групами;

Абдомінальне ожиріння за критеріями Європейського товариства кардіологів (2012) виявлено у 100% хворих першої групи та у 94,6% і в 78,9% в другій та третій групах відповідно. Всі останні компоненти МС, такі як гіперглікемія, гіпертригліцеридемія та низкий рівень ХС ЛПВЩ в максимальних без винятку відсотках зареєстровано в 1 групі з постхірургічною менопаузою без МГТ, а мінімальний відсоток в 3 групі на тлі фізіологічної ранньої менопаузи. Характеристики 2 групи зайняли проміжне місце. Логічним завершенням аналізу було отримання результатів, щодо обрахування виявленого відсотку МС в групах, діагностованого за критеріями Консенсусу 2009 р. як присутність не менш ніж 3 з 5 критеріїв МС у хворого. Отримані дані, що свідчать про максимальний відсоток виявлення МС в 1 групі (81,1%), що було суттєво більше ніж результати відповідних обрахунків виявлення МС в 2 групі (64,9%) та 3 групі (68,4%). Це також було підтверджено достовірним ($P < 0,01$) переважанням середньої кількості виявлених компонентів МС в 1 групі у порівнянні з характеристиками 2 та 3 груп.

Таким чином, можна дійти висновку, що у всіх обстежених хворих з ГХ, як із постхірургічною менопаузою, так і з ранньою фізіологічною менопаузою на тлі гіпоестрогенемії присутні значні порушення вуглеводного обміну у вигляді гіперглікемії, ІР та ЦД, які асоціюються з компонентами кластеру кардіометаболічних симптомів, що формують менопаузальний метаболічний синдром. Всі вищезгадані зрушення максимально маніфестують у хворих з постхірургічною менопаузою без компенсаторного впливу МГТ, присутність якої в 2 групі з постхірургічною менопаузою на тлі МГТ дозволило упередити естрогенодефіцит та уповільнити перебіг продіабетогених змін вуглеводного обміну.

Досвід застосування агоністу І1-імідазолінових рецепторів Моксонідіну

Відомо, що препаратами вибору для лікування артеріальної гіпертензії у хворих з метаболічним синдромом, розглядаються агоністи ІІ-імідазолінових рецепторів. Моксонідин вибірково зв'язується і має високу спорідненість до ІІ-імідазолінових рецепторів вентрального відділу продовгуватого мозку і нирок. Вважається, що ці рецептори відіграють важливу роль у центральній регуляції артеріального тиску, модулюючи активність симпатичної нервової системи.

Враховуючи наші попередні доробки, що стосувалися дослідження можливості антигіпертензивної та метаболічної дії агоністу ІІ-імідазолінових рецепторів Моксонідину, які отримали своє підтвердження в у вигляді патенту України «Спосіб лікування жінок перименопаузального періоду, хворих на гіпертонічну хворобу та ожиріння», номер патенту: UA 10375, опубліковано: 15.11.2005., Бюл. №11, 2005 р. проведено вибіркоче обстеження по 10 хворих з кожної з трьох клінічних груп. Включено хворих з ГХ, ІІ ступеню з метаболічним синдромом без маніфестного цукрового діабету, проте з інсулінорезистентністю за індексом НОМА ($> 2,77$), та без комбінованої дисліпідемії. Всім вибраним з основних груп хворим призначався моксонідин. Середня добова доза препарату для пацієток з 1 групи була $0,72 \pm 0,05$ мг, з 2 групи - $0,52 \pm 0,08$ мг; з 3 групи $0,63 \pm 0,03$ мг.

Отримані результати (Таблиця 5.2.4) свідчать, що у жінок з артеріальною гіпертензією застосування моксонідину, селективного агоніста імідазолінових рецепторів, протягом 3 місяців знижувало середньодобові та денні показники САТ і ДАТ. Встановлено, що лікування моксонідином пацієток у перименопаузальному періоді з гіпертонічною хворобою та інсулінорезистентністю супроводжується покращенням чутливості тканин до інсуліну (за визначенням індексу НОМА $< 2,77$) в основному за рахунок зменшення проявів гіперінсулінемії. Продемонстрована доцільність

застосування моксонідіну для лікування ГХ як на тлі ранньої фізіологічної, так і постхірургічної менопаузи для корекції артеріального тиску та покращення інсулінчутливості у хворих високого кардіометаболічного ризику.

Таблиця 5.2.4.

**Результати дослідження антигіпертензивної і метаболічної дії
моксонідіну**

Групи	Середньодобовий САТ (мм рт.ст.)		Глюкоза (ммоль/л)		Інсулін (Мод/мл)		НОМА (умов.од.)	
	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б
1 група	156,3 ± 3,0	135,0 ± 1,4	5,8 ± 0,3	5,7 ± 0,6	17,5 ± 2,3	11,7 ± 0,7	4,5± 1,2	2,9 ± 0,3
2 група	147,8 ± 1,7	132,8 ± 1,0	5,4 ± 0,2	5,3 ± 0,2	13,5 ± 1,7	8,7 ± 1,3	3,2 ± 0,2	2,0 ± 0,1*
3 група	148,5 ± 1,3	128,0 ± 1,3	4,8 ± 0,3	4,9 ± 0,2	15,7 ± 1,4	9,0 ± 1,0	3,3 ± 0,2	2,0 ± 0,1*

Примітка: А - до лікування моксонідіном;

Б – після 3 місяців лікування моксонідіном .

* - різниця достовірна (P < 0,01) між точками спостереження А та Б

Отже, встановлено, що у жінок репродуктивного віку з ГХ та постхірургічною менопаузою на тлі маніфестної гіпоестрогенемії некомпенсованої МГТ формуються порушення вуглеводного обміну, які проявляються достовірним (P< 0,01) зростанням рівнів глюкози натще і в

глікемічному профілі, характеристик інсулінорезистентності за індексом НОМА та глікозильованого гемоглобіну у порівнянні з аналогічними хворими на МГТ або з ранньою фізіологічною менопаузою. Визначено, що у жінок репродуктивного віку з ГХ та постхірургічною менопаузою без МГТ присутній мінімальний з усіх обстежених груп відсоток виявленої нормоглікемії (37,8%) та збільшений відсоток ІР (89,2%) і ЦД (29,7%) проти значно вищих відсотків нормоглікемії у аналогічних хворих на тлі прийому МГТ - 83,7% та ранньої фізіологічної менопаузи – 63,1% та відповідно нижчих відсотків ІР - 70,3% та 65,8% і ЦД – 2,7% та 0% у двох останніх групах хворих відповідно. Зазначено, що призначення МГТ у жінок репродуктивного віку з ГХ та постхірургічною менопаузою оптимізує вуглеводний та ліпідний обмін, що проявляється в значно меншому відсотку (64,9% проти 81,1%) реєстрації кластеру метаболічного синдрому та достовірно ($P < 0,01$) меншій середній кількості виявлених компонентів МС. Продемонстрована доцільність застосування моксонідину для лікування ГХ як на тлі ранньої фізіологічної, так і постхірургічної менопаузи для корекції артеріального тиску та покращення інсулінчутливості ($P < 0,01$) у хворих високого кардіометаболічного ризику.

Основні положення і результати цього розділу опубліковані в наступних роботах:

1. Мітченко О. І. Порушення ліпідного обміну та сурогатні маркери атеросклерозу у хворих на гіпертонічну хворобу на тлі фізіологічної та постхірургічної менопаузи / О. І. Мітченко, В. Ю. Романов, Г. Я. Ілюшина // Український кардіологічний журнал. – 2015. – № 5. – С. 79–84. *(Здобувач особисто обстежувала хворих, проводила статистичну обробку і аналіз матеріалу, приймала участь у написанні статті і формулюванні висновків).*
2. Ілюшина Г. Я. Порушення вуглеводного обміну та компоненти метаболічного синдрому в пацієнок із гіпертонічну хворобу на тлі фізіологічної та постхірургічної менопаузи / Г. Я. Ілюшина, О. І.

- Мітченко, В. Ю. Романов // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2015. – № 4. – С. 28–33. (*Автор особисто обстежувала хворих, проводила статистичну обробку даних, приймала участь у написанні статті*).
3. Plyushina A. Early markers and formation of atherosclerosis in patients with post-surgical menopause at Yentl syndrome / A. Plyushina, O. Mitchenko, V. Romanov // *Atherosclerosis, Abstract book 81st European Atherosclerosis Society Congress, Lyon 2–5 June, 2013. – Lyon, 2013. – P. 81.* (*Здобувач приймала участь в обстеженні хворих, формулюванні тексту тези*).
 4. Plyushina A. Hypertension, cardiovascular and cardiometabolic risk in women with postsurgical menopause / A. Plyushina, O. Mitchenko, V. Romanov, T. Belyaeva // *J. of Hypertens.* – 2014. – Vol. 32. – P. 356. (*Здобувач приймала участь в обстеженні хворих, формулюванні тексту тези*).

РОЗДІЛ 6.

СЕРЦЕВО-СУДИННИЙ РИЗИК У ХВОРИХ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НА ТЛІ РАННЬОЇ ФІЗІОЛОГІЧНОЇ ТА ПОСТХІРУРГІЧНОЇ МЕНОПАУЗИ

В останні роки інтерес до проблеми гендерних відмінностей у факторах ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) привертає увагу медичної громадськості. Відомо, що жінки дітородного періоду на відміну від чоловіків мають низький ризик серцево-судинних подій. Однак після настання менопаузи ймовірність розвитку ССЗ, у тому числі ІХС, значно підвищується, дорівнюючи, а іноді і перевищуючи в подальшому таку у чоловіків. Значне підвищення серцево-судинного ризику в постменопаузі обумовлено комплексним впливом на організм цілого ряду зовнішніх і внутрішніх факторів ризику, частина яких немодифікується (вік, стать, спадковість), тоді як інші можуть коригуватися в ході заходів первинної профілактики ССЗ. Більш того, сама менопауза може розглядатися як фактор ризику, що завдяки прогресуючій гіпоестрогенії впливає на серцево-судинну систему призводячи до перерозподілу жирової тканини, а також різних метаболічних, гемодинамічних та прозапальних змін і прямого впливу дефіциту естрогенів на стінку судин. І хоча в цілому перелік факторів ризику ССЗ для чоловіків і жінок подібний, їх прогностична значимість в різні періоди життя має гендерні особливості. Відомо, що ендогенні естрогени здійснюють виражений антиатерогенний вплив на ліпідний спектр крові у жінок в пременопаузі, перешкоджаючи формуванню атеросклеротичних бляшок. Однак в постменопаузі саме гіпоестрогенія є пусковим фактором цілого ряду метаболічних порушень (дисліпідемії, інсулінорезистентності, вісцерального ожиріння та ін.), що об'єднуються терміном «менопаузальний метаболічний синдром». Вік жінки, коли настає період менопаузи, також

тісно пов'язаний з подальшим прогнозом розвитку ССЗ . Є дані, що рання менопауза і хірургічна менопауза підвищують ризик ІХС - в 3 і 7 разів відповідно. Хірургічна менопауза вже сама по собі є незалежним чинником ризику ССЗ і сприяє , більш швидкій маніфестації інших факторів ризику.

Хірургічна, тобто дочасна, менопауза пов'язана з більш високим ризиком судинних змін у порівнянні з фізіологічною менопаузою. В останні роки показано значне почастищення захворювань серцево-судинної системи у жінок, які перенесли тотальну оваріектомію в репродуктивному стані, порівняно зі здоровими жінками аналогічного віку. Це пояснюється насамперед реакцією тканин, що мають рецептори до жіночих гормонів, на виражену гіпоестрогенію, що раптово розвинулася в умовах відсутності фізіологічної адаптації організму до нових умов . Формування хірургічної менопаузи, для якої характерно різке зниження рівня статевих гормонів, які грають істотну роль в регуляції судинного тону, може сприяти розвитку ССЗ і визначати особливості їх формування. На теперішній час існують поодинокі дослідження, які свідчать про можливий позитивний вплив менопаузальної гормональної терапії (МГТ) , яка призначається з метою поліпшення перебігу пост хірургічного клімактеричного синдрому. Категоричні застереження проти застосування МГТ в лікуванні серцево-судинної патології у жінок в менопаузі, які сформувалися після результатів досліджень WHI та HERS поступово розвіюються , змінюючись на виважений розгляд позитивного впливу МГТ в заходах первинної профілактики в межах «терапевтичного вікна» , а саме у жінок в перименопаузі у віці до 50-55 років. Останні підсумки даної проблеми викладені у міждисциплінарних документах, якими є Глобальний Консенсус щодо гормональної терапії в менопаузі (Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy, 2013) та Практична Настанова щодо ведення

менопаузи (A Practitioner’s Toolkit for Managing the Menopause, 2014), які є позицією Міжнародного товариства з менопаузи та погоджені зі світовими товариствами та асоціаціями. Проте конкретні розробки, що стосуються кардіологічної оцінки перспектив застосування МГТ в первинній профілактиці серцево-судинного ризику у пацієнок репродуктивного віку після гістероваріоектомії носять поодинокий та часом суперечливий характер, що послугувало підґрунтям проведеного дослідження.

Метою даного фрагменту роботи було порівняння серцево-судинного ризику, розрахованого за стандартними шкалами у жінок з ГХ на тлі фізіологічної та постхірургічної менопаузи, а також оцінка можливої його корекції за рахунок МГТ, призначеної для упередження посткастраційних клімактеричних симптомів.

Після проведення комплексу обстеження всім хворим проводилось визначення серцево-судинного ризику використовуючи європейські шкали: SCORE (стандартна шкала), SCORE_{HDL} (з урахуванням ХС ЛПВЩ), SCORE_{BMI} (з врахуванням ІМТ), PROCAM, FRAMINGHAM , DRS, IRIS II, а також за шкалою загального серцево-судинного ризику, яка викладена в Рекомендаціях Європейського товариства з гіпертензії (ESH, 2013) та Асоціації кардіологів України (2012).

Згідно отриманих результатів (Таблиця 6.1) зареєстровано, що за визначенням SCORE у всіх трьох групах середній рівень ризику знаходився в межах помірному в 1 групі та на границі помірному та низького в 2 та 3 групах ($P < 0,01$). Аналогічні закономірності спостерігалися і після аналізу SCORE_{HDL} де також переважав ризик в 1 групі, хоча й знаходився в межах лише помірному ризику, тобто $1 \% \leq \text{SCORE} < 5 \%$ ($P < 0,01$). Винятком слугувало лише обрахування ризику за шкалою SCORE_{ІМТ}, в якому враховувався ІМТ хворих і за визначенням якого не виявлено достовірної

різниці між 1 та 3 групою. Проте SCORE_{МТ} в групі був достовірно нижчим ($P < 0,01$).

Згідно визначення ризику відповідно до шкали PROCAM в 1 групі ризик визначено як низький, а в 2 та 3 групах ризик був визначено як нульовий. Згідно шкали FRAMINGHAM у всіх групах ризик визначено як низький ($< 20\%$), проте виявлено, що в 1 групі ризик був достовірно ($P < 0,01$) вищим за характеристики 2 та 3 груп.

На відміну від попередніх шкал загального серцево-судинного ризику згідно шкали DRS у всіх обстежених хворих визначено високий ризик (≥ 9 балів) розвитку ЦД 2 типу на протязі наступних 10 років, що відповідає концепції, що менопауза несе в собі загрозу розвитку маніфестних порушень вуглеводного обміну. Проте зареєстровано, що параметри 2 групи були достовірно нижчими ніж в 1 групі ($P < 0,01$), тобто діабетогенний потенціал на тлі МГТ був значно нижчим. Враховуючи наявність хворих з ЦД 2 типу в 1 групі (11 хворих) та 2 групі (1 хворий) було обраховано ризик розвитку судинних ускладнень на тлі діабету з використанням шкали IRIS-II. Згідно до отриманих результатів в 1 групі ризик визначено як високий (≥ 70 балів), в той час як в 2 групі він був низьким, що свідчить про те, що на тлі пост хірургічної менопаузи існує не тільки загроза виникнення цукрового діабету 2 типу, але й створюються умови для формування його макросудинних та мікросудинних ускладнень. Використання МГТ в 2 групі знизило ризик як власне розвитку цукрового діабету, так і його можливого ускладнення.

Таблиця по ризику 6.1

Рівні серцево-судинного ризику у обстежених хворих за стандартними шкалами

Групи	SCORE	SCORE _{HDL}	SCORE _{IMT}	PROCAM	DRS	IRIS-II	Framingham
1 група (n=37)	1,6 ± 0,2	1,7±0,1	2,1 ± 0,3	1,9 ± 0,5	12,4 ± 0,5 (n=26)	72,7 ± 6,6 (n=11)	12,1 ± 1,1
2 група (n=37)	0,9 ± 0,1*	0,9±0,1*	0,9 ± 0,2*	0	9,9 ± 0,5* (n=36)	37,0 (n=1)	6,2 ± 0,7*
3 група (n=38)	0,7 ± 0,1**	0,8±0,1**	1,2 ± 0,2	0	11,1 ± 1,7 (n=38)	0	4,8 ± 0,5**

Примітка: * - P₁₋₂ < 0,01 різниця достовірна між 1 і 3 групою
 ** - P₁₋₃ < 0,01 різниця достовірна між 1 і 2 групою

Таким чином, за результатами аналізу всіх шкал ризику зазначено, що середній серцево-судинний ризик у всіх групах був помірним та низьким на противагу тому, що ризик розвитку ЦД 2 типу був високим, а в 1 групі також був високим ризик ускладнень на тлі маніфестного цукрового діабету 2 типу.

Наступним етапом аналізу було обрахування розподілу пацієнтів за ступенем серцево-судинного ризику згідно Рекомендацій з артеріальної гіпертензії Європейського товариства з гіпертензії ESH, 2013 та Асоціації кардіологів України, 2012 (Таблиця 6.2).

Таблиця 6.2

**Розподіл пацієнтів за ступенем серцево-судинного ризику згідно
Рекомендацій ESH, 2013**

N п/п	Ступінь ССР	1 група (n=37)	2 група (n=37)	3 група (n=38)
1	Низький	0	0	0
2	Помірний	26 (70,3 %)	36 (97,3 %)	38 (100%)
3	Високий	11 (29,7 %)	1 (2,7 %)	
4	Дуже високий	0	0	0

Отримані результати свідчать, всі хворі знаходилися в межах помірною (всі групи) та високого (1 та 2 групи) ризику. Дуже високий ризик згідно даного аналізу не зареєстровано. Розподіл ризиків свідчив про те, що максимальний відсоток пацієнтів з високим ризиком (29,7 %) , який був сформований за рахунок виявлення цукрового діабету 2 типу у 11 хворих зареєстровано в 1 групі; в 2 групі він склав лише 2,7 % і був зумовлений наявністю в групі 1 хворого з ЦД; в 3 групі пацієнтів з високим ризиком не виявлено. Відповідно помірний ризик виявлено в 70,3% 1 групи та 97,3 % і 100% в 2 та 3 групах відповідно.

Враховуючи той факт, що діагноз ІХС був критерієм виключення з дослідження за результатами велоергометрії позитивних результатів ВЕМ тестів в групах обстеження не було. Відмова від проведення ВЕМ була зареєстрована у хворих з ураженням опорно-рухового апарату та/або високого ступеня ожиріння (маса тіла більше 130 кг) і становила в групах від 10,8% до 16,2 % (Таблиця 6.3). Проте, враховуючи той факт , що у всіх групах ВЕМ було проведено більш ніж в 80% випадків, звертає на себе увагу високий відсоток неадекватних або неінформативних тестів (понад 60 % у всіх обстежених групах), що відповідало відносно низькій толерантності до фізичного навантаження (близько 75 w на протязі 2-3 хвилин) та неможливості подальшого проведення тесту у зв'язку з виникненням слабкості в ногах, втоми та серцебиття на тлі некритичного підйому артеріального тиску 160-175 мм рт.ст. Сумнівні проби в 1 та 2 групах (3 та 1 пацієнти відповідно) були виставлені за результатами виникнення шлуночкової екстрасистолії на пороговому навантаженні без виникнення депресії сегменту ST. Тобто переважна більшість хворих продемонструвала низьку толерантність до фізичного навантаження та детренованість. Остаточним етапом оцінки серцево-судинного ризику за шкалами SCORE був аналіз його детального розподілу (Таблиця 3), враховуючи також додатковий критерій, затверджений в Рекомендаціях ESC (2013) за яким слід враховувати визначення атероматозних бляшок за результатами проведення УЗД сонних артерій. Як визначено за шкалами стандартної SCORE та SCORE_{HDL} у хворих реєструвався помірний та низький ризик розвитку фатальних серцево-судинних подій. З урахуванням SCORE_{IMT} зареєстровано високий ризик у 3 пацієнтів (8,1%) в 1 групі та у 2 хворих (5,3%) в третій , що відповідало кількості хворих з ожирінням III ступеня. Проте найбільш

вражаючим були результати з урахуванням УЗД сонних артерій (Таблиці 6.4, 6.5).

Таблиця 6.3

Результати проведення велоергометричних проб в групах обстеження

№ п/п	Групи	Позитивні проби	Сумнівні проби	Неадекватні (неінформативні) проби	Негативні проби	Відмова від проведення проби
1	1 група (n = 37)	0/37 (0 %)	3/37 (8,1 %)	23/37 (62,2 %)	5/37 (13,5 %)	6/37 (16,2 %)
2	2 група (n = 37)	0/37 (0 %)	1/37 (2,7 %)	25/37 (67,6 %)	7/37 (18,9 %)	4/37 (10,8 %)
3	3 група (n = 38)	0/38 (0 %)	0/38 (0 %)	23/38 (60,5 %)	10/38 (26,4 %)	5/38 (13,1 %)

Враховуючи отримані дані в 1 групі хворих з ГХ та пост хірургічною менопаузою без використання МГТ у 31 хворих (83,8%) ризик визначено як дуже високий (Таблиця 6.5) , на противагу значно меншій кількості аналогічних хворих в двох останніх групах , так в 2 групі пацієнтів з ГХ на тлі пост хірургічної менопаузи та МГТ згідно із УЗД сонних артерій зареєстровано атероматозні бляшки, а значить і дуже високий ризик, лише у 2 хворих (5,4 %), а в 3 групі хворих з ранньою фізіологічною менопаузою - лише у 5 хворих (13,1%). Це свідчить про суттєве переважання існуючого атерогенного потенціалу у хворих 1 групи з постхірургічною менопаузою без

МГТ, де стрімке зниження рівня естрогенів у жінок репродуктивного віку після гістероваріоектомії не було вчасно скомпенсовано менопаузальною гормональною терапією. Слід зазначити, що хворим 2 групи, що приймали МГТ та у яких за даними УЗД виявлено атероматозні бляшки була надана рекомендація негайної відміни МГТ під наглядом гінеколога, та переходу на негормональні препарати для усунення посткастраційної симптоматики.

Таблиця 6.4

Наявність атеросклеротичних бляшок в сонних артеріях в групах обстеження

Показник, %	Відсоток пацієнтів у групах		
	1 група (n=37)	2 група (n=37)	3 група (n=38)
Наявність бляшки в лівих СА	27 (72,9%)	2 (5,4 %)	2 (5,3 %)
Наявність бляшки в правих СА	15 (40,5%)	0 (0 %)	3 (7,9 %)
Наявність бляшок в обох ЗСА	11(29,7%)	0 (0%)	0 (0%)
Всього пацієнтів з бляшками в СА	31 (83,7%)	2 (5,4 %)	5(13,2 %)

Згідно кореляційного аналізу найбільш тісний корелятивий зв'язок між товщиною КІМ і факторами ризику виявлено в 1 групі, що в порядку зменшення становить: HbA1c($r=0,76, P<0,001$) \Rightarrow глюкоза крові ($r=0,75, P<0,001$) \Rightarrow НОМА($r=0,46, P=0,036$) \Rightarrow ХС($r=0,42, P=0,020$) \Rightarrow ХЛПНЩ ($r=0,36, P=0,030$); для 2 групи відповідно: HbA1c ($r=0,49, P=0,002$) \Rightarrow глюкоза крові ($r=0,45, P=0,016$) \Rightarrow НОМА ($r=0,36, P=0,036$) \Rightarrow ХС ($r=0,32, P=0,046$); та

для 3 групи – лише НОМА ($r=0,39, P=0,002$) \Rightarrow ХС($r=0,36, P=0,027$) \Rightarrow ХЛПНЦ($r=0,32, P=0,030$).

Таким чином, для оптимального обрахунку поряд із стандартною шкалою SCORE та шкалою ризику для хворих з ГХ згідно ESH (2013) та Асоціації кардіологів України (2012) доцільно використовувати шкалу з урахуванням індексу маси тіла SCORE_{ІМТ}, а також, насамперед, шкалу SCORE з урахуванням реєстрації атероматозних бляшок за даними УЗД сонних судин.

За результатами обрахунку кардіометаболічного ризику за шкалами DRS та IRIS-II у жінок з гіпертонічною хворобою на тлі як ранньої фізіологічної, так і постхірургічної менопаузи у всіх хворих встановлено високий ризик розвитку цукрового діабету 2 типу, що підтверджує існуючу думку про той факт, що менопауза є природною моделлю інсулінорезистентності і завжди пов'язана з високим ризиком розвитку тяжких порушень вуглеводного обміну.

Однак максимальні характеристики ризику були властиві пацієнткам 1 групи хворих з гіпертонічною хворобою на тлі постхірургічної менопаузи без використання МГТ, відповідні параметри хворих 2 групи, що приймали МГТ були достовірно ($P < 0,01$) нижчими, та відповідали більш оптимальному станові вуглеводного обміну, що зумовлене протидіабетичними ефектами естрогенів, які отримували хворі даної групи. Підтвердження даної думки отримано за результатом аналізу подальшого обрахунку кардіометаболічного ризику за шкалою IRIS-II: у всіх 11 хворих з виявленим цукровим діабетом 2 типу з ГХ без МГТ в 1 групі виявлено високий ризик всіх макро та мікросудинних ускладнень, в той час як в 2 групі аналогічний обрахунок свідчив про наявність низького ризику судинних ускладнень цукрового діабету 2 типу, тобто спрогнозовано більш сприятливий перебіг

Таблиця 6.5
Розподіл пацієнтів за ступенем серцево-судинного ризику згідно стандартним шкалам SCORE та SCORE з урахуванням УЗД судин

Шкала	Ризик	Кількість пацієнтів у групах		
		1 група (n=37)	2 група (n=37)	3 група (n=38)
SCORE	Низький (SCORE < 1%)	3 (8,1%)	12 (32,4%)	17 (44,7%)
	Помірний (1 ≤ SCORE < 5%)	34 (91,9 %)	25 (67,6 %)	21 (55,3%)
	Високий (5 ≤ SCORE < 10%)	0	0	0
	Дуже високий (≥10%)	0	0	0
SCORE _{HDL}	Низький (SCORE < 1%)	2 (5,4%)	8 (21,6%)	11 (28,9%)
	Помірний (1 ≤ SCORE < 5%)	35 (94,6%)	29 (78,4%)	27 (71,1%)
	Високий (5 ≤ SCORE < 10%)	0	0	0
	Дуже високий (≥10%)	0	0	0
SCORE _{IMT}	Низький (SCORE < 1%)	1 (2,7%)	13 (35,1%)	11 (28,9%)
	Помірний (1 ≤ SCORE < 5%)	33 (89,1%)	24 (64,9%)	25 (65,8%)
	Високий (5 ≤ SCORE < 10%)	3 (8,1%)	0	2 (5,3%)
	Дуже високий (≥10%)	0	0	0
SCORE + УЗД судин	Низький (SCORE < 1%)	0	13 (35,1%)	15 (39,5%)
	Помірний (1 ≤ SCORE < 5%)	6 (16,2 %)	22 (59,5%)	18 (47,4 %)
	Високий (5 ≤ SCORE < 10%)	0	0	0
	Дуже високий (≥10%)	31 (83,8 %)	2 (5,4%)	5 (13,1 %)

Примітка :

SCORE + УЗД судин - вираховується з основних параметрів стандартної SCORE, в якій до характеристик **ДУЖЕ ВИСОКИЙ** відносять всіх пацієнтів з визначеними атероматозними бляшками. Результати без бляшок лишаються в верхніх графах.

захворювання. Підсумовуючи все вищезгадане, можна дійти висновку, що своєчасне призначення менопаузальної гормональної терапії для упередження посткастраційних симптомів у хворих з ГХ та пост хірургічною менопаузою асоціювалось з оптимізацією кардіоваскулярного та кардіометаболічного прогнозів перебігу захворювання, що треба враховувати в заходах первинної профілактики. Визначення атеросклеротичних бляшок за даними УЗД сонних артерій має бути індикатором необхідності відміни МГТ та переходу на вживання негормональних адаптивних препаратів.

Отже, виявлено зростання ризику розвитку всіх серцево-судинних і фатальних серцево-судинних подій у жінок з гіпертонічною хворобою на тлі ранньої фізіологічної і постхірургічної менопаузи. Для оптимального його обрахунку поряд із стандартною шкалою SCORE та шкалою ризику для хворих з гіпертонічною хворобою згідно Рекомендацій з артеріальної гіпертензії Європейського товариства з гіпертензії ESH (2013) та Асоціації кардіологів України (2012) доцільно використовувати шкалу з урахуванням індексу маси тіла SCORE_{IMT}, а також, насамперед, шкалу SCORE з урахуванням реєстрації атероматозних бляшок за даними УЗД сонних судин для оптимізації виділення когорти дуже високого ризику. Визначено, що за результатами обрахунку кардіометаболічного ризику за шкалами DRS у жінок з гіпертонічною хворобою на тлі як ранньої фізіологічної, так і постхірургічної менопаузи у всіх хворих реєструвався високий ризик розвитку цукрового діабету 2 типу, причому максимальним він був у хворих, що не приймали МГТ. В цій же 1 групі у хворих з маніфестним діабетом 2 типу за шкалою IRIS-II виявлено високий ризик всіх макро та мікросудинних ускладнень, в той час як в 2 групі хворих, що приймали МГТ, аналогічний обрахунок свідчив про наявність низького ризику, тобто

спрогнозовано більш сприятливий перебіг захворювання. Встановлено, що своєчасне призначення менопаузальної гормональної терапії для упередження посткастраційних симптомів у хворих з ГХ та пост хірургічною менопаузою асоціювалось з оптимізацією кардіоваскулярного та кардіометаболічного прогнозів перебігу захворювання, що треба враховувати в заходах первинної профілактики. Визначення атеросклеротичних бляшок за даними УЗД сонних артерій має бути індикатором необхідності відміни МГТ та переходу на вживання негормональних адаптивних препаратів.

Основні положення і результати цього розділу опубліковані в наступних роботах:

1. Mitchenko O. I. Hypertension in women with pathologic menopause: definition and optimization of cardiovascular risk / Mitchenko O. I., Romanov V. Yu., Plyushina G. Ya. // Український терапевтичний журнал. – 2016. – № 1. – С. 19–24. (Здобувач особисто обстежувала хворих, проводила статистичну обробку даних, приймала участь у написанні статті).
2. Мітченко О. І. Серцево-судинний ризик у пацієток з гіпертонічною хворобою на тлі фізіологічної та постхірургічної менопаузи / О.І.Мітченко, В. Ю. Романов, Г. Я. Ілюшина // Український медичний часопис.–2015–№ 5.С. 86–89. (Здобувач особисто проводила обстеження хворих, статистичну обробку даних, приймала участь у написанні статті).
3. Постхірургічна менопауза як фактор ризику серцево-судинних захворювань / Ілюшина Г. Я., Мітченко О. І., Романов В. Ю., Беляєва Т. В., Чулаєвська І. В. // Український кардіологічний журнал. – 2012. – Дод. 1: Матеріали XIII Нац. конгр. кардіологів України, 26–28 верес. 2012 р. – С. 60. (Здобувач приймала участь в обстеженні хворих, формулюванні тексту тези).
4. Серцево-судинний ризик у жінок з артеріальною гіпертензією та постхірургічною менопаузою / Ілюшина Г. Я., Мітченко О. І., Романов В. Ю., Беляєва Т. В., Чулаєвська І.В. // Український кардіологічний журнал. – 2013. – Дод. 4: Матеріали XIV Нац. конгр. кардіологів України, 18–20 верес. 2013 р.– С. 37. (Здобувач приймала участь в обстеженні хворих, формулюванні тексту тези).
5. Рання постхірургічна менопауза як предиктор розвитку серцево-

судинного та кардіометаболічного ризику / Ілюшина Г. Я., Мітченко О. І., Романов В. Ю., Беляєва Т. В., Чулаєвська І. В. // Український кардіологічний журнал.–2014.– Дод. 4: Матеріали XV Нац. конгр. кардіологів України, 23–25 верес. 2014 р. – С. 112. *(Здобувач приймала участь в обстеженні хворих, формулюванні тексту тези).*

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) займають перше місце серед причин захворюваності і смертності працездатного населення України. Зазначено, що ризик ІХС у жінок в постменопаузі приблизно в 2,7 рази більше ніж у жінок того ж віку, але зі збереженою функцією яєчників. Виділені наступні фактори ризику ССЗ для жінок: гормональний статус, передчасна менопауза, абдомінальне ожиріння, паління, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, цукровий діабет, спадковість, захворювання периферичних судин, малорухомий стиль життя та хронічний стрес. Встановлено, що при сполученні декількох таких факторів ризику загальний ризик ССЗ значно підвищується. Взаємозв'язок вище перерахованих факторів ризику ССЗ став предметом пильного вивчення на рубежі ХХ та ХХІ сторіч. У 1988 р., професор Стенфордського університету Reaven увів термін «синдром Х» чи «метаболічний синдром» (МС) до якого відніс одночасну наявність: артеріальної гіпертензії, інсулінорезистентності, дисліпідемії, ожиріння, поширеність якого в західних країнах становить 25–35 % населення, а в віці понад 60 років 42–43,5%. Слід згадати, що поряд з цим виділяють його варіант у виді "менопаузального метаболічного синдрому", (ММС), припускаючи під ним розвиток вищеописаного стану в жінок клімактеричного віку під впливом дефіциту естрогенів.

На сьогоднішній день залишається актуальним і до кінця невирішеним питання доцільності і безпеки призначення менопаузальної гормональної терапії (МГТ) у жінок, що знаходяться в стані естрогенового дефіциту. Привабливою в даному контингенті могла б виявитися перспектива призначення МГТ для первинної профілактики ІХС, особливо з обліком уже наявних даних про антиатерогенний вплив терапії естрогенами до яких

відносяться: гальмування окислювання ХС ЛПНЩ; зниження відкладання ліпідів у стінці судин; антипроліферативний вплив на гладком'язеві клітини судин; активація синтезу простацикліну й оксиду азоту в ендотелії; посилення синтезу ХС ЛПВЩ, апо-а1 у печінці; збільшення секреції інсуліну підшлунковою залозою; підвищення чутливості до інсуліну; підвищення елімінації інсуліну. Однак, результати проведених останнім часом великих багатоцентрових досліджень (HERS, ERA) продемонстрували, що незважаючи на поліпшення показників ліпідного профілю під впливом МГТ, було відзначено підвищення рівнів тригліцеридів, С-реактивного білка і не було виявлено різниці в частоті виникнення випадків кардиальної смерті й інших серцево-судинних подій протягом чотирьохлітнього спостереження між контрольною групою і плацебо.

Максимальні надії покладалися на результати багатоцентрового дослідження "Ініціатива в ім'я здоров'я жінки" (WHI), у якому планувалося дослідження ролі МГТ у первинній профілактиці серцево-судинних захворювань у жінок на етапах формування менопаузи. Однак, замість вікового діапазону, що передбачався, 40-50 років у дослідження включені були пацієнтки із середнім віком 63,3 роки. Тому отримані в дослідженні результати відповідають задачам вторинної профілактики серцево-судинних захворювань, а не первинної, як передбачалося.

Останні підсумки даної проблеми викладені у міждисциплінарних документах, якими є виданий в 2013 р. Глобальний Консенсус щодо гормональної терапії в менопаузі та в 2014 р. - Практична Настанова щодо ведення менопаузи, які є позицією Міжнародного товариства з менопаузи та погоджені зі світовими товариствами та асоціаціями. Проте конкретні розробки, що стосуються кардіологічної оцінки перспектив застосування МГТ в первинній профілактиці серцево-судинного ризику у пацієнток

репродуктивного віку після гістероваріоектомії носять поодинокий та часом суперечливий характер, що послугувало підґрунтям проведеного дослідження.

Метою дослідження була розробка шляхів оптимізації оцінки серцево-судинного і кардіометаболічних ризиків та медикаментозної корекції метаболічного синдрому у жінок з гіпертонічною хворобою на тлі постхірургічної та ранньої фізіологічної менопаузи.

Для досягнення мети виконувались наступні задачі:

1) визначити поширеність факторів серцево-судинного ризику в жіночій когорті в залежності від наявності менопаузи в рамках популяційного дослідження міського населення України;

2) вивчити характеристики офісного артеріального тиску та добового моніторування АТ (ДМАТ), а також структурно-функціональні характеристики міокарду у жінок з гіпертонічною хворобою та МС на тлі фізіологічної та постхірургічної менопаузи;

3) дослідити характеристики ліпідного спектру крові та стан ранніх маркерів атеросклерозу (товщини комплексу інтима-медіа та наявності атеросклеротичних бляшок в сонних артеріях) у жінок з гіпертонічною хворобою на тлі фізіологічної та постхірургічної менопаузи;

4) визначити характеристики вуглеводного обміну, а також кількість компонентів метаболічного синдрому у жінок з гіпертонічною хворобою на тлі фізіологічної та постхірургічної менопаузи;

5) оцінити серцево-судинний ризик, розрахований за стандартними шкалами жінок з гіпертонічною хворобою на тлі фізіологічної та постхірургічної менопаузи та оцінити можливості його корекції за рахунок менопаузальної гормональної терапії, призначеної для упередження посткастраційних клімактеричних симптомів.

Об'єкт дослідження: гіпертонічна хвороба у жінок з метаболічним синдромом на тлі постхірургічної та ранньої фізіологічної менопаузи.

Предмет дослідження: серцево-судинний ризик у жінок з ГХ, МС на тлі ПХМ та РФМ та можливість його медикаментозної корекції.

Проведене дослідження включало 2 етапи:

I – популяційний етап, що включав субаналіз поширеності факторів серцево-судинного ризику у респондентів популяційного дослідження в м. Дніпропетровськ, який стосувався лише осіб жіночої статі (n= 532) у віці 30-69 років. II – клінічний етап, в якому проведено стаціонарне обстеження 112 жінок з гіпертонічною хворобою, II стадії, 1-2 ступеня, на базі відділення дисліпідемій ДУ “Національного Наукового центру “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска“ НАМН України

Методи дослідження: 1.) методи дослідження популяційного етапу : антропометричні дані (зріст, вага, індекс маси тіла (ІМТ)); визначення абдомінального ожиріння (окружності талії, окружності стегон, їх співвідношення); рівень фізичної активності ; рівень систолічного (САТ) і діастолічного артеріального тиску (ДАТ) на 1 і 2 хвилині дослідження, анамнез гіпертензії та її лікування; ліпідний спектр крові (загальний холестерин (ХС), холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС-ЛПДНЩ), холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ), тригліцериди, коефіцієнт атерогенності); глікемічний статус (рівень глюкози натще, рівень інсуліну натще, інсулінчутливість за індексом НОМА, анамнез цукрового діабету); статус курця.2.) методи дослідження клінічного етапу : антропометричні обстеження (зріст, маса тіла, індекс маси тіла, об'єм талії і стегон та їх співвідношення); рівень офісного АТ і добове моніторування артеріального тиску; ехокардіографічне дослідження; обстеження стану ліпідного обміну за

допомогою визначення рівнів холестерину, холестерину ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, тригліцеридів; визначення стану вуглеводного обміну на підставі дослідження рівнів глюкози та інсуліну крові натщесерце (з визначенням індексу НОМА) та при навантажувальному глюкозотолерантному тесті, рівня глюкози в глікемічному профілі, глікозилізованого гемоглобіну; визначення ранніх маркерів атеросклерозу (товщини КІМ ЗСА, наявність атероматозних бляшок у ЗСА) ; проведення велоергометрії а також статистичний аналіз отриманих результатів з обрахуванням серцево-судинного ризику за стандартними шкалами.

Клінічна характеристика респондентів I популяційного етапу. Весь протокол дослідження включав визначення та оцінку серцево-судинного ризику у 1000 респондентів міського населення України в м.Дніпропетровськ, а субаналіз наведений в даній публікації стосувався лише респонденток жіночої статі (n= 532) у віці 30-69 років в залежності від наявності менопаузи, що дозволило розділити обстежених на дві групи: групу А склали 217 жінок репродуктивного віку (середній вік склав $39,7 \pm 0,4$ років) , а групу В склали 315 жінок в постменопаузальному стані (середній вік $57,6 \pm 0,3$ років).

Клінічна характеристика хворих II – клінічного етапу На базі відділення дисліпідемій ДУ “Національного Наукового центру “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска“ НАМН України проведено обстеження 112 жінок з гіпертонічною хворобою, II стадії, 1-2 ступеня, середній вік яких склав $= 46,14 \pm 1,60$ років. Діагноз гіпертонічна хвороба (ГХ) встановлювався відповідно до рекомендацій Європейського товариства з вивчення гіпертензії (ESH)/Європейського товариства кардіологів (ESC) у 2013 році, та рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2011, 2014 рр.) на основі комплексу клінічних, лабораторних та інструментальних методів досліджень.

У всіх 112 (100%) пацієнтів було діагностовано ГХ II стадії на тлі ранньої фізіологічної та постхірургічної менопаузи. Строк менопаузи в усіх групах склав від 2 до 5 років. Анамнез гіпертензії переважно співпадав зі строком менопаузи. В обстежених жінок МС було верифіковано згідно критеріїв консенсусу з діагностики МС 2009 року для європейської популяції – при наявності щонайменше трьох з п'яти компонентів. Критерії включення в дослідження: наявність гіпертонічної хвороби (ГХ) II стадії, 1-2 ступеню на тлі ранньої фізіологічної та постхірургічної менопаузи. Критерії виключення з дослідження: наявність суб'єктивних та об'єктивних даних про ІХС на момент включення в обстеження, СН II -III ст., важких хронічних супутніх захворювань. Пацієнти сформували 3 клінічні груп обстеження. До першої групи увійшло 37 хворих гіпертонічною хворобою, II стадії (середній вік $45,70 \pm 1,45$ років) та постхірургічною менопаузою, сформованою після оперативного втручання в репродуктивному віці, яким не призначалась МГТ в післяопераційному періоді. До другої групи увійшло також 37 хворих гіпертонічною хворобою, II стадії (середній вік $44,90 \pm 1,82$ років) та постхірургічною менопаузою, яким для усунення посткастраційних клімактеричних симптомів призначалась низькодозова комбінована МГТ з використанням препарату «Фемостон (1/5)» або «Фемостон-Конті», що містить 1 мг естрадіолу та 5 мг дідрогестерону виробництва компанії АВВОТ, США. Третю групу склали 38 хворих гіпертонічною хворобою, II стадії (середній вік $47,83 \pm 1,70$ років) на тлі фізіологічної менопаузи, МГТ їм не призначалась. Слід зазначити, що всі пацієнтки третьої групи під час виникнення фізіологічної менопаузи мали вік молодший за середньопопуляційний вік настання менопаузи в Україні, який складає 48,7 років та за класифікацією Європейського конгресу з менопаузи, 1999 року

має бути віднесена до ранньої менопаузи (40-45 років), що було зумовлено необхідністю вікової співставності проаналізованих груп.

*ОСОБЛИВОСТІ ПОШИРНОСТІ ФАКТОРІВ СЕРЦЕВО-СУДИННОГО
РИЗИКУ У ЖІНОК В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД МЕНОПАУЗИ.*

Відповідно до результатів проведеного аналізу респондентки характеризувалися збільшенням середніх параметрів індексу маси тіла (ІМТ), що відповідало наявності надлишкової маси тіла в обох групах і складало в середньому $28,1 \pm 0,2$ кг/м². Проте, характеристики груп достовірно відрізнялися. Так, якщо для жінок групи А, що знаходилися в репродуктивному віці, середній ІМТ склав $26,7 \pm 0,5$ кг/м² і знаходився на межі з нормативними характеристиками, то для респонденток групи В постменопаузальний статус супроводжувався зростанням ІМТ до $29,4 \pm 0,4$ кг/м² і межував з параметрами, характерними для ожиріння ($P < 0,01$). Цей факт знайшов своє відображення в подальшому розподілі поширеності надлишкової маси тіла та ожиріння в групах, що демонструє сумарне зростання його з 58,4% в репродуктивному віці, до 81,4 % в менопаузі. Аналогічна залежність від наявності менопаузи зареєстрована також у виявленні абдомінального типу ожиріння (АО), який найбільш тісно асоціюється з прогресуванням кардіоваскулярного та кардіометаболічного ризиків. Середня величина окружності талії (ОТ) в обстеженій популяції склала $89,9 \pm 0,7$ см, що значно перевищувало як європейські, так і американські нормативи і свідчило про наявність ознак АО в популяції. Проте при детальному аналізі встановлено прогресування цієї характеристики з віком і наявністю менопаузи. Відповідно до Рекомендацій Європейського товариства кардіологів (10) з профілактики серцево-судинних захворювань (2012 р.) окружність талії більше 80 см визначено в середньому в 77,3 % обстежених : у 64,3 % жінок репродуктивного віку і в 90,3 % жінок

в менопаузі. В той же час виявлення АО за більш лояльним критерієм Американської асоціації серця (2001), яке діагностується при окружності талії більше 88 см виявлено в середньому в 37,3%: в 26,4% в групі А та в 48,2% - в групі В. Дані результати мають своєрідний паралелізм із розповсюдженістю такого фактору ризику, як *гіподинамія*, який діагностовано у $33,7 \pm 2,1\%$ у всіх обстежених, проте зазначено зростання його з віком та настанням менопаузи від $27,8 \pm 3,8\%$ в групі репродуктивного віку до $39,5 \pm 4,1\%$ - у жінок в менопаузі. Для аналізу поширеності артеріальної гіпертензії враховувалися дані про виявлення підвищення САД ≥ 140 мм рт. ст. та / або ДАТ ≥ 90 мм рт. ст. при дворазовому вимірюванні артеріального тиску на 1-й і 2-й хвилині дослідження, враховувався також існуючий анамнез гіпертензії, в тому числі відомості про прийом антигіпертензивних препаратів. На момент обстеження АГ виявлена у 52,8% жінок, в тому числі у 1,6% - виявлена вперше. Відзначено прогресивне збільшення поширеності у віковому аспекті. Так у віковій групі 30-39 років АГ виявлена у 34,0% жінок, у віці 40-49 років - у 31,5% жінок з наступним дворазовим збільшенням у віці 50-59 років - до 64,8% жінок, а у віці 60-69 років поширеність АГ досягла 69,7% жінок. Відмінною особливістю отриманих нами даних служить не тільки збільшення загального відсотка поширеності АГ в популяції в цілому (45,7% проти 32% в попередніх українських популяційних дослідженнях) і більший відсоток її виявлення у відповідних вікових групах у порівнянні з даними наших колег, але й істотне переважання АГ в жіночій когорті в порівнянні з чоловічою у всіх вікових категоріях, яке раніше не виявлялося (3,4). Слід зазначити, що до аналізу даного параметру були залучені як параметри власне вимірювань систолічного та діастолічного артеріального тиску на момент обстеження, так і наявність анамнезу гіпертензії у обстежених, які вже попередньо

знаходились на тлі антигіпертензивного лікування. Відміни антигіпертензивних препаратів на момент обстеження не вимагалося. За результатами співставлення середніх параметрів зареєстрованого артеріального тиску відслідковується достовірне зростання відсотку АГ в залежності від настання менопаузи з $30,2 \pm 4,4 \%$ в групі А до $68,1 \pm 3,6 \%$ в групі В - респонденток в менопаузі . Беручи до уваги необхідність повноцінної характеристики ліпідного спектру у обстежених респондентів, а також той факт, що найбільш прогностично значущий рівень ХС-ЛПНЩ визначається в Україні розрахунковим методом за формулою Friedewald ми проаналізували в жіночій когорті популяції рівні загального холестерину > 5.0 ммоль / л відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2011), Українського товариства кардіологів (2011) та Міжнародного товариства з атеросклерозу (2013). Встановлено, що поширеність гіперхолестеринемії в міській популяції становить в середньому $71,8\%$ у жінок, при цьому зареєстровано збільшення поширеності з віком. У жінок спостерігається стабільне збільшення поширеності гіперхолестеринемії з $45,2\%$ у віковій групі 30-39 років до $86,0\%$ у віці 60-69 років. При цьому в групі А респонденток репродуктивного віку гіперхолестеринемія склала $59,9 \pm 2,5\%$, в той час, як в групі В пацієнток з менопаузою вона виявлена в $83,7 \pm 1,0\%$. Поширеність низького рівня ХС-ЛПВЩ ($<1,3$ ммоль/л для жінок) виявилася не надто характерною рисою для обстеженої популяції. Всього лише $24,0 \%$ жінок в середньому мали фактор ризику ССЗ у вигляді зниження ХС-ЛПВЩ, причому спостерігалось деяке збільшення даного чинника з віком: з $22,0\%$ у віці 30-39 років до $24,6 \%$ для жінок у віці 60-69 років, проте достовірної різниці в залежності від настання менопаузи в даному факторові ризику не зазначено. Гіпертригліцеридемія ($> 1,7\%$ ммоль / л) виявлена в середньому у $26,2\%$ жінок. Для жінок відзначено

збільшення гіпертригліцеридемії з віком з 12,9% у віці 30-39 років до 39,7% у жінок віком 60-69 років. Наявність менопаузи вдвічі збільшувала виявлення гіпертригліцеридемії з $17,1 \pm 1,5$ % в групі А до $35,4 \pm 2,2$ % у жінок групи В на тлі менопаузи. У той же час поширеність в обстеженій популяції високого рівня найбільш прогностично значущого ХС-ЛПНЩ ($> 3,0$ ммоль / л) була досить високою і склала в середньому 65,9 % для жінок, і тому повторювала тенденції гіперхолестеринемії, що безумовно пов'язано з розрахунковим методом визначення. У віковому аспекті у жінок відзначалося неухильне збільшення поширеності даного чинника ризику з 43,6% у віці 30-39 років до 75,8% в старших вікових групах 60-69 років. Наявність менопаузи суттєво вплинула на достовірність відмінності даного фактора ризику: відзначено виявлення достовірного зростання ХС-ЛПНЩ ($> 3,0$ ммоль / л) з $56,4 \pm 2,7$ % у респондентів репродуктивного віку з групи А до $75,5 \pm 1,6$ % у жінок групи В на тлі менопаузи ($P < 0,01$). Дані щодо дослідження поширеності в популяції цукрового діабету 2 типу (ЦД), порушеної толерантності до глюкози (ПТГ) та інсулінорезистентності (ІР) до теперішнього часу не були представлені у статистичних звітах кардіологів України. Беручи до уваги той факт, що ЦД визнаний всієї світової кардіологією еквівалентом ІХС, тобто дана когорта пацієнтів відноситься до групи дуже високого кардіоваскулярного ризику, нами проаналізовано рівні глюкози і рівень інсуліну натще, а також індекс НОМА для виявлення ІР у всіх респондентів. За отриманими результатами, поширеність всіх випадків ЦД, включаючи також і вперше виявлений діабет, склала 8,1% жіночої когорти в обстеженій популяції. При цьому відомості про попередньо діагностований ЦД 2 типу існували у $0,5 \pm 0,1$ % жінок репродуктивного віку та $7,6 \pm 1,6$ % жінок в менопаузі. Після амбулаторного обстеження, що включало аналіз крові на вміст глюкози натще та при визначенні показників глікемії $\geq 7,0$ ммоль/л додатково було діагностовано

діабет у $3,0 \pm 1,3$ % жінок репродуктивної групи та у $10,3 \pm 2,1$ % в групі жінок менопаузального віку. В той же час ПТГ, виявлена у 19,10% жінок в популяції, причому в групі 30-39 років вона виявлена у $14,5 \pm 3,8$ % жінок, а із збільшенням віку поширеність ПТГ у жінок вона зростала до $21,4 \pm 3,7$ % у групі 60-69 років на тлі зниження естрогенного фону, який володіє потужною протидіабетичною дією. При розподілі жіночої когорти за наявністю менопаузи зазначено, що в групі А жінок репродуктивного віку ПТГ виявлялась в $15,4 \pm 3,5$ %, а в групі В жінок на тлі менопаузи реєструвалось значне зростання поширеності ПТГ до $22,8 \pm 3,1$ %. У той же час, поширеність гіперінсулінемії (> 11 мкЕД / кг) і ІР, визначеною за індексом НОМА $> 2,77$ ум.од. виявилася представленою майже у половини всієї жіночої когорти (44,8%) і була значною як в групі А жінок репродуктивного віку ($41,8 \pm 4,7$ %) так і у жінок групи В на тлі існуючої менопаузи ($46,9 \pm 3,6$ %). Це було зумовлено як гіперглікемією з одного боку, так і зі зростанням рівня інсуліну з настанням менопаузи з іншого. Гіперінсулінемія, яка спостерігалася у віковій групі 30-39 років у 46,8% жінок досягала величин 54,8% у жінок у віці 60-69 років, що також асоціювалось з настанням менопаузи. Так, в групі А гіперінсулінемія спостерігалася у $48,9 \pm 4,9$ %, в групі В жінок менопаузального віку – $51,2 \pm 3,6$ %. Виявлення вищезгаданих порушень вуглеводного обміну поряд з високою поширеністю абдомінального типу ожиріння у жінок в міській популяції України (37,3% згідно із «м'якими» критеріями АТР-III (2001) та 77,3 % за критеріями Європейського товариства кардіологів (2012)) свідчить про те, що проблема синдрому інсулінорезистентності або метаболічного синдрому, так само як і всіх пов'язаних з ним кардіометаболіческого розладів вкрай актуальна для України і ще не достатньо оцінена кардіологами. Поширеність куріння в жіночій когорті обстеженої популяції склало в середньому $13,1 \pm 1,5$ % жінок.

При цьому з віком відзначалося зменшення даного чинника ризику з $20,5 \pm 4,1$ % у віковій групі 30-39 років до $5,0 \pm 1,9$ % у віковій групі 60-69 років для жінок. Загалом даний фактор ризику виявлявся достовірно частіше у респонденток репродуктивного віку (в середньому $18,6 \pm 3,6$ %) у порівнянні з його виявленням у жінок в менопаузальному віці (в середньому $7,6 \pm 1,9$ %) , проте для дослідників великою несподіванкою було виявлення настільки високої (5,0%) поширеності куріння навіть в старшій віковій групі жінок (60-69 років!), що, безумовно пов'язане зі значним зростанням ризику ССЗ для даного контингенту на тлі значної маніфестації інших негативних факторів. Таким чином, за результатами аналізу популяційного дослідження жіночої когорти міського населення України у обстежених виявлена значна поширеність факторів серцево-судинного ризику, що прогресує з віком і зумовлює маніфестацію кардіальної захворюваності і смертності. Додатковий субаналіз поширеності факторів ризику в залежності від наявності менопаузи дозволив встановити, що середній вік її настання в Україні майже на три роки нижчий, ніж в середньому по Європі і складає $48,9 \pm 0,3$ роки, а саме і її настання супроводжується драматичним зростанням поширеності факторів ризику, що може асоціюватися з більш ранньою маніфестацією кардіальної патології на тлі гіпоестрогенемії в популяції.

ПРОФІЛЬ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ТА ГПЕРТРОФІЯ МІОКАРДА У ХВОРИХ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НА ТЛІ ФІЗІОЛОГІЧНОЇ ТА ПОСТХІРУРГІЧНОЇ МЕНОПАУЗИ.

За результатами визначення артеріального тиску в обстежених групах всі хворі відповідали ознакам гіпертонічної хвороби, II стадії, м'якого та помірного ступеню. Офісний тиск в обстежених групах достовірно не відрізнявся і складав в середньому $148,4 \pm 2,7$ мм рт.ст. Так, середньо офісний

АТ в групах складав : в 1 групі = $158,0 \pm 3,3$ мм рт.ст.; в 2 групі = $147,8 \pm 1,8$ мм рт.ст.; в 3 групі = $148,0 \pm 1,6$ мм рт.ст. Проте за результатами проведення добового моніторингу визначено достовірно вищі характеристики середньоденного САТ в 1-й та 2-й групах хворих з гіпертонічною хворобою на тлі постхірургічної менопаузи у порівнянні з характеристиками хворих 3-ї групи з гіпертонічною хворобою на тлі ранньої фізіологічної менопаузи ($P < 0,01$), з достовірним переважанням даної ознаки у хворих 1-ї групи, які не отримували МГТ ($P < 0,01$). Однак найбільш суттєві відмінності у обстежених групах виявлено за аналізом добових індексів ДІ САТ (%), ДІ ДАТ (%) та аналізом профілю АТ. Так, встановлено, що характеристики ДІ САТ ($9,2 \pm 0,9\%$) та ДІ ДАТ ($10,2 \pm 1,2\%$) хворих 1 групи з ГХ,МС, ПХМ без МГТ були нижчими за відповідні параметри двох інших груп і достовірно відрізнялися від характеристик АТ 3 групи на тлі ранньої фізіологічної менопаузи. Причому аналіз середніх характеристик ДІ САТ (%) в 1 групі свідчив про переважання патологічного профілю АТ у хворих з ГХ,МС, ПХМ без МГТ.

Як видно з проаналізованих даних, в першій групі зареєстровано найбільші зрушення профілю АТ, що відповідали виявленню нормального профілю АТ «Dipper» лише у 56,7% обстежених, та майже у половини хворих патологічного профілю АТ (37,8 % - «Non-dipper», та в 5,5 % - найбільш небезпечний профіль АТ «Night-peaker»). На відміну від хворих 1 групи з ГХ,МС, ПХМ без МГТ, пацієнти 3 групи з ГХ,МС на тлі ранньої фізіологічної менопаузи продемонстрували найбільший відсоток нормального фізіологічного профілю АТ «Dipper» - 68,5 %, та найнижчий відсоток патологічного профілю «Non-dipper» - 28,9%. Хворі 2 групи з ГХ,МС, ПХМ з МГТ продемонстрували проміжні характеристики розподілу патологічних та фізіологічних коливань АТ.

Аналогічні тенденції зареєстровані і за результатами аналізу структурно-функціональних характеристик міокарду. Згідно отриманих даних на тлі м'якої та помірної артеріальної гіпертензії зареєстровано достовірно більші параметри товщини міжшлуночкової перегородки (МШП) та товщини задньої стінки лівого шлуночка (ЗСЛШ) у пацієнтів 1 групи по відношенню до аналогічних характеристик у хворих 2 та 3 груп ($P < 0,01$), що представлено в Таблиці 4.4. Дані зрушення призвели до формування гіпертрофії міокарду лівого шлуночка, яку зареєстровано за результатами дослідження маси міокарду у пацієнтів 1 групи ($199,05 \pm 9,4$ г), параметри якої достовірно були більшими по відношенню до відповідних характеристик 2 групи ($P < 0,05$) та 3 групи ($P < 0,01$). Подальший аналіз індексів маси міокарду по відношенню до площі поверхні тіла ІММЛШ_1 ($\text{г}/\text{м}^2$) та до зросту у ступеню 2,7 - ІММЛШ_2 ($\text{г}/\text{м}^{2,7}$) виявив суттєве зростання обох індексів в 1 групі : до $98,16 \pm 4,49$ ($\text{г}/\text{м}^2$) - за визначенням ІММЛШ_1 та до $151,02 \pm 2,70$ ($\text{г}/\text{м}^{2,7}$) – за визначенням ІММЛШ_2 .

Виявлені зрушення структурно-функціональних характеристик міокарда у обстежених хворих знайшли своє відображення у розподілі в групах нормативних та патологічних варіантах геометрії ЛШ згідно із визначенням типу ремоделювання ЛШ використовуючи класифікацію А. Ganau. Найбільший відсоток змін геометрії ЛШ також спостерігався в 1 групі хворих з ГХ, МС та ПХМ без МГТ, в цій же групі зазначено найбільший відсоток КГЛШ. Найбільший відсоток нормальної геометрії ЛШ спостерігався у 2 групі ГХ,МС та ПХМ на тлі МГТ.

Таким чином, м'яка та помірною артеріальна гіпертензія, яка сформувалась у пацієнок 1 групи з постхірургічною менопаузою на тлі гіпоестрогенії, що гостро виникла після оперативного втручання в репродуктивному віці і не була скомпенсована призначенням МГТ , асоціювалася з накопиченням

надлишкової маси тіла та формуванням абдомінального типу ожиріння, супроводжувалась патологічними змінами добового профілю АТ та ознаками гіпертрофії міокарду. Призначення МГТ для упередження посткастраційних клімактеричних симптомів в 2 групі сприяла первинній профілактиці серцево-судинних факторів ризику, наближенню параметрів артеріального тиску та гемодинамічних характеристик до величин, які властиві пацієнткам з артеріальною гіпертензією на тлі фізіологічної менопаузи.

Отже, встановлено, що пацієнтки з гіпертонічною хворобою II стадії, 1-2 ступеню та гіпоестрогенією на тлі постхірургічної менопаузи, яка сформована після оперативного втручання в репродуктивному віці і не була скомпенсована призначенням МГТ характеризувалися більшими параметрами надлишкової маси тіла та достовірним ($P < 0,01$) переважанням ознак абдомінального ожиріння, як у порівнянні з пацієнтками з гіпертонічною хворобою аналогічного віку на тлі постхірургічної менопаузи, яким МГТ призначалась, так і з пацієнтками з гіпертонічною хворобою аналогічного віку на тлі фізіологічної менопаузи. Визначено, що характеристики ДІ САТ ($9,2 \pm 0,9\%$) та ДІ ДАТ ($10,2 \pm 1,2\%$) хворих 1 групи з ГХ на тлі постхірургічної менопаузи без МГТ були нижчими за відповідні параметри двох інших груп і достовірно відрізнялися ($P < 0,01$) від характеристик АТ в 3 групі на тлі фізіологічної менопаузи. Також у даних хворих зареєстровано найбільші зрушення профілю АТ, що відповідали виявленню нормального профілю АТ «Dipper» лише у 56,7% обстежених, та майже у половини хворих патологічний профіль АТ (37,8% - «Non-dipper», та в 5,5% - найбільш небезпечний профіль АТ «Night-peaker»). У хворих з гіпертонічною хворобою II стадії, 1-2 ступеню на тлі постхірургічної менопаузи без призначення МГТ зареєстровано достовірно більші параметри товщини міжшлуночкової перегородки (МШП) та товщини задньої стінки

лівого шлуночка (ЗСЛШ) у пацієнтів 1 групи по відношенню до аналогічних характеристик у хворих 2 та 3 груп ($P < 0,01$) та достовірно більші ознаки гіпертрофії міокарду згідно аналізу маси міокарду та індексів маси міокарду як до площі поверхні тіла, так і до зросту в ступені 2,7.

ПОРУШЕННЯ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ ТА СУРОГАТНІ МАРКЕРИ АТЕРОСКЛЕРОЗУ У ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ

Відповідно до проведеного аналізу ліпідного спектру зареєстрована гіперхолестеринемія (> 5 ммоль/л) та підвищений рівень Хс ЛПНЩ ($> 3,0$ ммоль/л) у всіх обстежених групах, проте характеристики 1 групи хворих ГХ з постхірургічною менопаузою без МГТ та 2 групи хворих ГХ з постхірургічною менопаузою на МГТ були достовірно ($P < 0,01$) більшими за відповідні характеристики 3 групи хворих з ГХ на тлі ранньої фізіологічної менопаузи. Суттєвого зростання середніх параметрів вмісту тригліцеридів в крові хворих всіх трьох груп не встановлено. Достовірної відмінності рівнів ХсЛПВЩ в групах також не зареєстровано, проте встановлено, що середня характеристика даного антиатерогенного ліпопротеїну в 1 групі була нижчою за гендерну норму і склала лише $1,2 \pm 0,1$ ммоль/л. Сумарна атерогенність плазми була вищою в 1 групі, що знайшло своє підтвердження в обрахованому індексу атерогенності, який був найвищим у даних хворих і достовірно відрізнявся ($P < 0,01$) від характеристик 3 групи.

Проаналізувавши відповідно до Рекомендацій Асоціації кардіологів України (2011) відсоток відхилення від нормативних характеристик та виявлення ізольованих варіантів гіперхолестеринемії та гіпертригліцеридемії, а також комбінованої дисліпідемії в групах було встановлено, що в 1 групі виявлено більший у порівнянні з 2 та 3 групами хворих відсоток ізольованої гіперхолестеринемії (51,3%), комбінованої дисліпідемії (29,7%) та всіх дисліпідемій (86,5%) в цілому. Для другої групи було характерно

переважання відсотку зареєстрованої ізольованої гіпертригліцеридемії (8,1%), за всіма останніми параметрами характеристики 2 групи займали проміжне становище між 1 та 3 групами. Отримані результати свідчать про наявність максимальних зрушень ліпідного обміну у хворих 1 групи ГХ з пост хірургічною менопаузою без прийому МГТ у порівнянні як із хворими з ранньою фізіологічною менопаузою, так і з хворими 2 групи, яким для усунення посткастраційних симптомів менопаузи призначалась МГТ.

Наступним фрагментом аналізу було порівняння даних ультразвукового дослідження сонних артерій обстежених хворих. Згідно отриманих даних зареєстровано достовірне переважання середніх параметрів товщини комплексу інтима-медіа як правої, так і лівої сонної артерії у хворих 1 групи ГХ на тлі постхірургічної менопаузи по відношенню до відповідних параметрів хворих 2 та 3 груп, що могло бути наслідком не тільки ремоделювання медії за рахунок наявності гіпертензії, оскільки величини артеріального тиску були спів ставні в групах, а і власне потовщення інтими судин за рахунок атеросклеротичного ураження.

В подальшому було проаналізовано відсоток потовщення КІМ лівої і правої сонної артерії по відношенню до нормативів згідно Рекомендацій Європейського товариства з гіпертензії (ESH, 2013) при нормі товщини КІМ < 0,9 мм та вікових і гендерних нормативів КІМ згідно Рекомендацій Американського товариства ехокардіографії (2008) при нормі товщини КІМ < 0,77 мм для жінок у віці 45-55 років. Згідно отриманих результатів максимальний відсоток виявлення потовщення КІМ по відношенню до нормативів згідно Рекомендацій Європейського товариства з гіпертензії (ESH, 2013) як лівої, так і правої сонної артерії досягнув 94,6 % випадків в 1 групі хворих з ГХ та постхірургічною менопаузою без МГТ, в той час як у хворих 2 групи з ГХ та постхірургічною менопаузою на тлі МГТ був

найменшим серед груп порівняння і склав сумарно лише 32,4 % . Відповідні характеристики 3 групи хворих з ГХ та ранньою фізіологічною менопаузою займали проміжну позицію. Результати аналізу частоти виявлення потовщення КІМ лівої і правої сонних артерій відповідно до гендерних і вікових нормативів КІМ згідно Рекомендацій Американського товариства ехокардіографії (2008) лише затвердив виявлені вище закономірності, причому максимальний відсоток виявлення потовщення КІМ як лівої, так і правої сонної артерії досягнув 100 % випадків в 1 групі хворих з ГХ та постхірургічною менопаузою без МГТ , в той час як у хворих 2 групи з ГХ та постхірургічною менопаузою на тлі МГТ був найменшим серед груп порівняння і склав сумарно лише 81,0 % . Відповідні характеристики 3 групи хворих з ГХ та ранньою фізіологічною менопаузою зайняли аналогічну попередній проміжну позицію.

Останнім фрагментом даного дослідження був аналіз реєстрації атеросклеротичних бляшок в сонних артеріях хворих в групах обстеження. Як видно із отриманих результатів, атерогенний потенціал був максимальним в 1 групі хворих ГХ на тлі постхірургічної менопаузи без МГТ. В обох сонних артеріях хворих 1 групи зареєстрована значна кількість атеросклеротичних бляшок: в 72,9 % хворих - в лівій сонній артерії, та - в 40,5 % в правій каротиді, сумарне виявлення хворих з маніфестацією ранніх маркерів атеросклерозу склало 31 особу (83,7%).

Тобто, рання постхірургічна менопауза, яка пов'язана зі стрімким зниженням рівнів статевих гормонів, гормональний дефіцит при якій не був компенсований прийомом МГТ , асоціювалася зі стрімкою маніфестацією атеросклеротичного ураження і не тільки зі зростання КІМ сонних артерій , а із локальним формуванням атеросклеротичних бляшок та зростанням ризику серцево-судинних ускладнень в цій групі.

У співставленні з першою групою в третій групі хворих з ГХ та ранньою фізіологічною менопаузою зареєстровано порівняно невелику кількість хворих, у яких візуалізувалися атеросклеротичні бляшки : 2 хворих (5,3 %) з локалізацією бляшок в лівій сонній артерії, та 3 хворих (7,9 %) з локалізацією бляшок в правій сонній артерії. Вражаючі дані отримані за результатом аналізу 2 групи хворих ГХ з пост хірургічною менопаузою, яким була призначена МГТ. На відміну від хворих 1 групи з ГХ та постхірургічною менопаузою без МГТ, пацієнтки 2 групи з аналогічним пост операційним анамнезом, проте які знаходилися під прикриттям менопаузальної гормональної терапії строком від 2 до 5 років після оперативного втручання в 94,6% випадків не мали атеросклеротичних бляшок . Лише у двох пацієнток даної групи зареєстровано атеросклеротичне ураження лівих сонних артерій, що було менше не тільки у порівнянні з 1 групою, але менше ніж у 3 групі з фізіологічною менопаузою. Проте, враховуючи можливість розвитку серцево-судинних ускладнень у даних хворих на тлі потенціальної здатності МГТ до активації матриксних металопротеїназ та дестабілізації атероматозної бляшки, хворим було негайно рекомендовано звернутись до лікуючого їх лікаря-гінеколога з рекомендаціями заміни гормональної терапії на безпечне лікування фітоестрогенами.

Таким чином, за результатами проведеного дослідження можна дійти висновку про те, що хворі з ГХ та постхірургічною менопаузою , які не отримують менопаузальну гормональну терапію, мають значний відсоток виявлення проатерогенних зрушень ліпідного спектру (86,5%), переважно за рахунок зростання рівнів в крові загального холестерину та холестерину ліпопротеїнів низької щільності, схильність до зростання товщини КІМ сонних артерій та в 83,7% у них в якості ранніх маркерів атеросклерозу

візуалізуються атеросклеротичні бляшки в каротідах. Хворі ж 2 групи з ГХ та постхірургічною менопаузою, які отримували МГТ, незважаючи на наявність хоч і значного (67,6%) проте меншого порівняно з 1 групою відсотку порушень ліпідного обміну, демонструють реалізацію первинної профілактики серцево-судинних ускладнень за рахунок захисної антиатерогенної дії менопаузальної гормональної терапії і мають стан сонних судин кращий навіть у порівнянні з співставними за віком пацієнтками з ранньою фізіологічною менопаузою.

*ПОРУШЕННЯ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ ТА КОМПОНЕНТИ
МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ У ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ*

За результатами аналізу характеристик вуглеводного обміну встановлено, що середні величини глюкози в 1 групі були достовірно вищими ($P < 0,01$) за характеристики 2 та 3 групи і свідчили про наявність підвищення глікемії натще у хворих з постхірургічною менопаузою без МГТ. В цій же групі зареєстровано зростання гіперінсулінемії натще максимальне з усіх проаналізованих груп хворих, проте різниця була недостовірною. Аналіз інсулін резистентності за розрахунком індексу НОМА підтвердив не лише достовірне переважання характеристик 1 групи по відношенню до величин двох інших груп ($P < 0,01$), але й відтворив наявність інсулін резистентності (НОМА $> 2,77$) за обрахунком середніх величин у всіх групах обстеження, як хворих з постхірургічною менопаузою, так і у хворих з ранньою фізіологічною менопаузою. За результатами аналізу глікозильованого гемоглобіну встановлено, що його середні параметри в 1 групі хворих з постхірургічною менопаузою без МГТ не тільки були достовірно ($P < 0,01$) найбільшими серед обстежених груп, але й свідчили про наявність хворих з цукровим діабетом серед пацієнтів цієї групи, оскільки середні величини були більшими ніж порогове значення для встановлення

діагнозу ЦД і склали $6,6 \pm 0,2$ % . Підтвердження достовірно найбільш глибоких серед груп порівняння зрушень вуглеводного обміну в 1 групі отримано за результатами аналізу глюкози крові в глікемічному профілі обстежених хворих ($P < 0,01$).

Подальший аналіз відсотків виявлених порушень в групах підтвердив наявність безпосередньої діабетогенної дії постхірургічної менопаузи, особливо без оптимізації вуглеводного обміну гормональною терапією, яка містить естроген. Так, для 1 групи встановлено найнижчий відсоток нормо глікемії (37,8%) серед обстежених груп, проти 63,1% випадків нормо глікемії у хворих з ранньою фізіологічною менопаузою та більше ніж вдвічі більшим її відсотком (83,7%) у хворих з пост хірургічною менопаузою на МГТ в 2 групі. Гіперінсулінемія , яка визначалася за критерієм визначення концентрації інсуліну в крові $> 11,0$ МОд/мл була характерною для всіх обстежених і спостерігалась у більшості хворих усіх груп, однак найбільший її відсоток був зареєстрований також в 1 групі (91,9%) проти 81,1% та 78,9% в 2 та 3 групах відповідно. Інсулінрезистентність також була характерною рисою майже всіх обстежених хворих і становила 89,1%; 70,3% та 65,8% в 1,2 та 3 групі відповідно. Маніфестний цукровий діабет діагностовано в максимальному відсотку (у 11 хворих з 37) в 1 групі з пост хірургічною менопаузою без МГТ, що склало 29,7%, та лише у 1 пацієнтки (2,7%) в другій групі на тлі МГТ. Серед пацієнток з ранньою фізіологічною менопаузою хворих з ЦД не виявлено.

Дещо інші дані спостерігались згідно із аналізом порушеної толерантності до глюкози (ПТГ) в групах: Найбільший відсоток ПТГ (32,4%) виявлено в 1 групі, проте найнижчий відсоток (13,5%) було зареєстровано в другій групі, що могло бути наслідком анти діабетичної дії МГТ, яку

приймали дані пацієнтки. Характеристики 3 групи щодо відсотку виявленої ПТГ зайняли проміжне місце.

Насамкінець було проведено аналіз виявлення компонентів кластеру факторів ризику – метаболічного синдрому серед обстежених хворих. Відповідно до умов включення хворих в обстеження артеріальну гіпертензію діагностовано у 100% пацієнтів всіх груп. Абдомінальне ожиріння за критеріями Європейського товариства кардіологів (2012) виявлено у 100% хворих першої групи та у 94,6% і в 78,9% в другій та третій групах відповідно. Всі останні компоненти МС, такі як гіперглікемія, гіпертригліцеридемія та низкий рівень ХС ЛПВЩ в максимальних без винятку відсотках зареєстровано в 1 групі з пост-хірургічною менопаузою без МГТ, а мінімальний відсоток в 3 групі на тлі фізіологічної ранньої менопаузи. Характеристики 2 групи зайняли проміжне місце. Логічним завершенням аналізу було отримання результатів, щодо обрахування виявленого відсотку МС в групах, діагностованого за критеріями Консенсусу 2009 р. як присутність не менш ніж 3 з 5 критеріїв МС у хворого. Отримані дані, що свідчать про максимальний відсоток виявлення МС в 1 групі (81,1%), що було суттєво більше ніж результати відповідних обрахунків виявлення МС в 2 групі (64,9%) та 3 групі (68,4%). Це також було підтверджено достовірним ($P < 0,01$) переважанням середньої кількості виявлених компонентів МС в 1 групі у порівнянні з характеристиками 2 та 3 груп. Таким чином, можна дійти висновку, що у всіх обстежених хворих з ГХ, як із постхірургічною менопаузою, так і з ранньою фізіологічною менопаузою на тлі гіпоестрогенемії присутні значні порушення вуглеводного обміну у вигляді гіперглікемії, ІР та ЦД, які асоціюються з компонентами кластеру кардіометаболічних симптомів, що формують менопаузальний метаболічний синдром. Всі вищезгадані зрушення

максимально маніфестують у хворих з постхірургічною менопаузою без компенсаторного впливу МГТ, присутність якої в 2 групі з пост хірургічною менопаузою на тлі МГТ дозволило упередити естрогенодефіцит та уповільнити перебіг продіабетогених змін вуглеводного обміну.

Досвід застосування агоністу П1-імідазолінових рецепторів Моксонідину

Відомо, що препаратами вибору для лікування артеріальної гіпертензії у хворих з метаболічним синдромом, розглядаються агоністи П1-імідазолінових рецепторів. Моксонідин вибірково зв'язується і має високу спорідненість до П1-імідазолінових рецепторів вентрального відділу продовгуватого мозку і нирок. Вважається, що ці рецептори відіграють важливу роль у центральній регуляції артеріального тиску, модулюючи активність симпатичної нервової системи. Враховуючи наші попередні доробки, що стосувалися дослідження можливості антигіпертензивної та метаболічної дії агоністу П1-імідазолінових рецепторів Моксонідину, які отримали своє підтвердження в вигляді патенту України «Спосіб лікування жінок перименопаузального періоду, хворих на гіпертонічну хворобу та ожиріння», номер патенту: UA 10375, опубліковано: 15.11.2005., Бюл. №11, 2005 р. проведено вибіркоче обстеження по 10 хворих з кожної з трьох клінічних груп. Включено хворих з ГХ, II ступеню з метаболічним синдромом без маніфестного цукрового діабету, проте з інсулінорезистентністю за індексом НОМА ($> 2,77$), та без комбінованої дисліпідемії. Всім вибраним з основних груп хворим призначався моксонідин. Середня добова доза препарату для пацієнток з I групи була $0,72 \pm 0,05$ мг, з 2 групи - $0,52 \pm 0,08$ мг; з 3 групи $0,63 \pm 0,03$ мг. Отримані результати свідчать, що у жінок з артеріальною гіпертензією застосування моксонідину, селективного агоніста імідазолінових рецепторів, протягом 3 місяців знижувало середньодобові та денні показники САТ і ДАТ. Встановлено, що лікування моксонідином пацієнток у

перименопаузальному періоді з гіпертонічною хворобою та інсулінорезистентністю супроводжується покращенням чутливості тканин до інсуліну (за визначенням індексу НОМА $< 2,77$) в основному за рахунок зменшення проявів гіперінсулінемії. Продемонстрована доцільність застосування моксонідину для лікування ГХ як на тлі ранньої фізіологічної, так і постхірургічної менопаузи для корекції артеріального тиску та покращення інсулінчутливості у хворих високого кардіометаболічного ризику. Отже, встановлено, що у жінок репродуктивного віку з ГХ та постхірургічною менопаузою на тлі маніфестної гіпоестрогенемії не скомпенсованої МГТ формуються порушення вуглеводного обміну, які проявляються достовірним ($P < 0,01$) зростанням рівнів глюкози натще і в глікемічному профілі, характеристик інсулінорезистентності за індексом НОМА та глікозильованого гемоглобіну у порівнянні з аналогічними хворими на МГТ або з ранньою фізіологічною менопаузою. Визначено, що у жінок репродуктивного віку з ГХ та постхірургічною менопаузою без МГТ присутній мінімальний з усіх обстежених груп відсоток виявленої нормоглікемії (37,8%) та збільшений відсоток ІР (89,2%) і ЦД (29,7%) проти значно вищих відсотків нормоглікемії у аналогічних хворих на тлі прийому МГТ - 83,7% та ранньої фізіологічної менопаузи – 63,1% та відповідно нижчих відсотків ІР - 70,3% та 65,8% і ЦД – 2,7% та 0% у двох останніх групах хворих відповідно. Зазначено, що призначення ГТ у жінок репродуктивного віку з ГХ та постхірургічною менопаузою оптимізує вуглеводний та ліпідний обмін, що проявляється в значно меншому відсотку (64,9% проти 81,1%) реєстрації кластеру метаболічного синдрому та достовірно ($P < 0,01$) меншій середній кількості виявлених компонентів МС. Продемонстрована доцільність застосування моксонідину для лікування ГХ як на тлі ранньої фізіологічної, так і постхірургічної менопаузи для корекції

артеріального тиску та покращення інсулінчутливості ($P < 0,01$) у хворих високого кардіометаболічного ризику.

*СЕРЦЕВО-СУДИННИЙ РИЗИК У ХВОРИХ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ
ХВОРОБОЮ НА ТЛІ ФІЗІОЛОГІЧНОЇ ТА ПОСТХІРУРГІЧНОЇ
МЕНОПАУЗИ*

В останні роки інтерес до проблеми гендерних відмінностей у факторах ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) привертає увагу медичної громадськості. Відомо, що жінки дітородного періоду на відміну від чоловіків мають низький ризик серцево-судинних подій. Однак після настання менопаузи ймовірність розвитку ССЗ, у тому числі ІХС, значно підвищується, дорівнюючи, а іноді і перевищуючи в подальшому таку у чоловіків. Значне підвищення серцево-судинного ризику в постменопаузі обумовлено комплексним впливом на організм цілого ряду зовнішніх і внутрішніх факторів ризику, частина яких немодифікується (вік, стать, спадковість), тоді як інші можуть коригуватися в ході заходів первинної профілактики ССЗ. Більш того, сама менопауза може розглядатися як фактор ризику, що завдяки прогресуючій гіпоестрогенії впливає на серцево-судинну систему призводячи до перерозподілу жирової тканини, а також різних метаболічних, гемодинамічних та прозапальних змін і прямого впливу дефіциту естрогенів на стінку судин. І хоча в цілому перелік факторів ризику ССЗ для чоловіків і жінок подібний, їх прогностична значимість в різні періоди життя має гендерні особливості. Відомо, що ендогенні естрогени здійснюють виражений антиатерогенний вплив на ліпідний спектр крові у жінок в пременопаузі, перешкоджаючи формуванню атеросклеротичних бляшок. Однак в постменопаузі саме гіпоестрогенія є пусковим фактором цілого ряду метаболічних порушень (дисліпідемії, інсулінорезистентності,

вісцерального ожиріння та ін.), що об'єднуються терміном «менопаузальний метаболічний синдром». Вік жінки, коли настає період менопаузи, також тісно пов'язаний з подальшим прогнозом розвитку ССЗ. Є дані, що рання менопауза і хірургічна менопауза підвищують ризик ІХС - в 3 і 7 разів відповідно. Хірургічна менопауза вже сама по собі є незалежним чинником ризику ССЗ і сприяє, більш швидкій маніфестації інших факторів ризику.

Хірургічна, тобто дочасна, менопауза пов'язана з більш високим ризиком судинних змін у порівнянні з фізіологічною менопаузою. В останні роки показано значне почастищення захворювань серцево-судинної системи у жінок, які перенесли тотальну овариєктомію в репродуктивному стані, порівняно зі здоровими жінками аналогічного віку.

Метою даного фрагменту роботи було порівняння серцево-судинного ризику, розрахованого за стандартними шкалами у жінок з ГХ на тлі фізіологічної та постхірургічної менопаузи, а також оцінка можливої його корекції за рахунок МГТ, призначеної для упередження посткастраційних клімактеричних симптомів.

Після проведення комплексу обстеження всім хворим проводилось визначення серцево-судинного ризику використовуючи європейські шкали: SCORE (стандартна шкала), SCORE_{HDL} (з урахуванням ХС ЛПВЩ), SCORE_{BMI} (з врахуванням ІМТ), PROCAM, FRAMINGHAM, DRS, IRIS II, а також за шкалою загального серцево-судинного ризику, яка викладена в Рекомендаціях Європейського товариства з гіпертензії (ESH, 2013) та Асоціації кардіологів України (2012).

Згідно отриманих результатів зареєстровано, що за визначенням SCORE у всіх трьох групах середній рівень ризику знаходився в межах помірного в 1 групі та на границі помірного та низького в 2 та 3 групах ($P < 0,01$). Аналогічні закономірності спостерігалися і після аналізу SCORE_{HDL} де

також переважав ризик в 1 групі, хоча й знаходився в межах лише помірною ризику, тобто $1 \% \leq \text{SCORE} < 5 \%$ ($P < 0,01$). Винятком слугувало лише обрахування ризику за шкалою $\text{SCORE}_{\text{IMT}}$, в якому враховувався ІМТ хворих і за визначенням якого не виявлено достовірної різниці між 1 та 3 групою. Проте $\text{SCORE}_{\text{IMT}}$ в групі був достовірно нижчим ($P < 0,01$).

Згідно визначення ризику відповідно до шкали PROCAM в 1 групі ризик визначено як низький, а в 2 та 3 групах ризик був визначено як нульовий. Згідно шкали FRAMINGHAM у всіх групах ризик визначено як низький ($< 20\%$), проте виявлено, що в 1 групі ризик був достовірно ($P < 0,01$) вищим за характеристики 2 та 3 груп.

На відміну від попередніх шкал загального серцево-судинного ризику згідно шкали DRS у всіх обстежених хворих визначено високий ризик (≥ 9 балів) розвитку ЦД 2 типу на протязі наступних 10 років, що відповідає концепції, що менопауза несе в собі загрозу розвитку маніфестних порушень вуглеводного обміну. Проте зареєстровано, що параметри 2 групи були достовірно нижчими ніж в 1 групі ($P < 0,01$), тобто діабетогенний потенціал на тлі МГТ був значно нижчим. Враховуючи наявність хворих з ЦД 2 типу в 1 групі (11 хворих) та 2 групі (1 хворий) було обраховано ризик розвитку судинних ускладнень на тлі діабету з використанням шкали IRIS-II. Згідно до отриманих результатів в 1 групі ризик визначено як високий (≥ 70 балів), в той час як в 2 групі він був низьким, що свідчить про те, що на тлі пост хірургічної менопаузи існує не тільки загроза виникнення цукрового діабету 2 типу, але й створюються умови для формування його макросудинних та мікросудинних ускладнень. Використання МГТ в 2 групі знизило ризик як власне розвитку цукрового діабету, так і його можливого ускладнення. Таким чином, за результатами аналізу всіх шкал ризику зазначено, що середній серцево-судинний ризик у всіх групах був помірним

та низьким на противагу тому, що ризик розвитку ЦД 2 типу був високим, а в 1 групі також був високим ризик ускладнень на тлі маніфестного цукрового діабету 2 типу.

Наступним етапом аналізу було обрахування розподілу пацієнтів за ступенем серцево-судинного ризику згідно Рекомендацій з артеріальної гіпертензії Європейського товариства з гіпертензії ESH, 2013 та Асоціації кардіологів України, 2012. Отримані результати свідчать, всі хворі знаходилися в межах помірної (всі групи) та високої (1 та 2 групи) ризику. Дуже високий ризик згідно даного аналізу не зареєстровано. Розподіл ризиків свідчив про те, що максимальний відсоток пацієнтів з високим ризиком (29,7 %) , який був сформований за рахунок виявлення цукрового діабету 2 типу у 11 хворих зареєстровано в 1 групі; в 2 групі він склав лише 2,7 % і був зумовлений наявністю в групі 1 хворого з ЦД; в 3 групі пацієнтів з високим ризиком не виявлено. Відповідно помірний ризик виявлено в 70,3% 1 групи та 97,3 % і 100% в 2 та 3 групах відповідно.

Враховуючи той факт, що діагноз ІХС був критерієм виключення з дослідження за результатами велоергометрії позитивних результатів ВЕМ тестів в групах обстеження не було. Відмова від проведення ВЕМ була зареєстрована у хворих з ураженням опорно-рухового апарату та/або високого ступеня ожиріння (маса тіла більше 130 кг) і становила в групах від 10,8% до 16,2 %. Проте, враховуючи той факт, що у всіх групах ВЕМ було проведено більш ніж в 80% випадків, звертає на себе увагу високий відсоток неадекватних або неінформативних тестів (понад 60 % у всіх обстежених групах), що відповідало відносно низькій толерантності до фізичного навантаження (близько 75 w на протязі 2-3 хвилин) та неможливості подальшого проведення тесту у зв'язку з виникненням слабкості в ногах, втоми та серцебиття на тлі некритичного підйому артеріального тиску 160-

175 мм рт.ст. Сумнівні проби в 1 та 2 групах (3 та 1 пацієнти відповідно) були виставлені за результатами виникнення шлуночкової екстрасистоїї на пороговому навантаженні без виникнення депресії сегменту ST. Тобто переважна більшість хворих продемонструвала низьку толерантність до фізичного навантаження та детренованість. Остаточним етапом оцінки серцево-судинного ризику за шкалами SCORE був аналіз його детального розподілу, враховуючи також додатковий критерій, затверджений в Рекомендаціях ESC (2013) за яким слід враховувати визначення атероматозних бляшок за результатами проведення УЗД сонних артерій. Як визначено за шкалами стандартної SCORE та SCORE_{HDL} у хворих реєструвався помірний та низький ризик розвитку фатальних серцево-судинних подій. З урахуванням SCORE_{IMT} зареєстровано високий ризик у 3 пацієнтів (8,1%) в 1 групі та у 2 хворих (5,3%) в третій, що відповідало кількості хворих з ожирінням III ступеня. Проте найбільш вражаючим були результати з урахуванням УЗД сонних артерій.

Враховуючи отримані дані в 1 групі хворих з ГХ та пост хірургічною менопаузою без використання МГТ у 31 хворих (83,8%) ризик визначено як дуже високий, на противагу значно меншій кількості аналогічних хворих в двох останніх групах, так в 2 групі пацієнтів з ГХ на тлі пост хірургічної менопаузи та МГТ згідно із УЗД сонних артерій зареєстровано атероматозні бляшки, а значить і дуже високий ризик, лише у 2 хворих (5,4%), а в 3 групі хворих з ранньою фізіологічною менопаузою - лише у 5 хворих (13,1%). Це свідчить про суттєве переважання існуючого атерогенного потенціалу у хворих 1 групи з постхірургічною менопаузою без МГТ, де стрімке зниження рівня естрогенів у жінок репродуктивного віку після гістероваріоектомії не було вчасно скомпенсовано менопаузальною гормональною терапією. Слід зазначити, що хворим 2 групи, що приймали МГТ та у яких за даними УЗД

виявлено атероматозні бляшки була надана рекомендація негайної відміни МГТ під наглядом гінеколога, та переходу на негормональні препарати для усунення посткастраційної симптоматики.

Таким чином, проаналізувавши отримані результати обрахування серцево-судинного ризику за стандартними шкалами, можна дійти висновку, що у жінок з гіпертонічною хворобою на тлі як ранньої фізіологічної, так і постхірургічної менопаузи виявлено зростання ризику розвитку як всіх серцево-судинних, так і фатальних серцево-судинних подій. Для оптимального його обрахунку поряд із стандартною шкалою SCORE та шкалою ризику для хворих з гіпертонічною хворобою згідно Рекомендацій з артеріальної гіпертензії Європейського товариства з гіпертензії ESH (2013) та Асоціації кардіологів України (2012) доцільно використовувати шкалу з урахуванням індексу маси тіла SCORE_{IMT}, а також, насамперед, шкалу SCORE з урахуванням реєстрації атероматозних бляшок за даними УЗД сонних судин, оскільки саме за останніми двома шкалами можливо максимально спрогнозувати когорту високого та дуже високого ризиків розвитку фатальних серцево-судинних подій.

За результатами обрахунку кардіометаболічного ризику за шкалами DRS та IRIS-II у жінок з гіпертонічною хворобою на тлі як ранньої фізіологічної, так і постхірургічної менопаузи у всіх хворих встановлено високий ризик розвитку цукрового діабету 2 типу, що підтверджує існуючу думку про той факт, що менопауза є природною моделлю інсулінорезистентності і завжди пов'язана з високим ризиком розвитку тяжких порушень вуглеводного обміну.

Однак максимальні характеристики ризику були властиві пацієнткам 1 групи хворих з гіпертонічною хворобою на тлі постхірургічної менопаузи без використання МГТ, відповідні параметри хворих 2 групи, що приймали МГТ

були достовірно ($P < 0,01$) нижчими, та відповідали більш оптимальному станові вуглеводного обміну, що зумовлене протидіабетичними ефектами естрогенів, які отримували хворі даної групи. Підтвердження даної думки отримано за результатом аналізу подальшого обрахунку кардіометаболічного ризику за шкалою IRIS-II : у всіх 11 хворих з виявленим цукровим діабетом 2 типу з ГХ без МГТ в 1 групі виявлено високий ризик всіх макро та мікросудинних ускладнень, в той час як в 2 групі аналогічний обрахунок свідчив про наявність низького ризику судинних ускладнень цукрового діабету 2 типу, тобто спрогнозовано більш сприятливий перебіг

захворювання. Підсумовуючи все вищезгадане, можна дійти висновку, що своєчасне призначення менопаузальної гормональної терапії для упередження посткастраційних симптомів у хворих з ГХ та пост хірургічною менопаузою асоціювалось з оптимізацією кардіоваскулярного та кардіометаболічного прогнозів перебігу захворювання, що треба враховувати в заходах первинної профілактики. Визначення атеросклеротичних бляшок за даними УЗД сонних

артерій має бути індикатором необхідності відміни МГТ та переходу на вживання негормональних адаптивних препаратів.

Отже, виявлено зростання ризику розвитку всіх серцево-судинних і фатальних серцево-судинних подій у жінок з гіпертонічною хворобою на тлі ранньої фізіологічної і постхірургічної менопаузи. Для оптимального його обрахунку поряд із стандартною шкалою SCORE та шкалою ризику для хворих з гіпертонічною хворобою згідно Рекомендацій з артеріальної гіпертензії Європейського товариства з гіпертензії ESH (2013) та Асоціації кардіологів України (2012) доцільно використовувати шкалу з урахуванням індексу маси тіла $SCORE_{IMT}$, а також , насамперед, шкалу SCORE з урахуванням реєстрації атероматозних бляшок за даними УЗД сонних судин

для оптимізації виділення когорти дуже високого ризику. Визначено, що за результатами обрахунку кардіометаболічного ризику за шкалами DRS у жінок з гіпертонічною хворобою на тлі як ранньої фізіологічної, так і постхірургічної менопаузи у всіх хворих реєструвався високий ризик розвитку цукрового діабету 2 типу, причому максимальним він був у хворих, що не приймали МГТ. В цій же 1 групі у хворих з маніфестним діабетом 2 типу за шкалою IRIS-II виявлено високий ризик всіх макро та мікросудинних ускладнень, в той час як в 2 групі хворих, що приймали МГТ, аналогічний обрахунок свідчив про наявність низького ризику, тобто спрогнозовано більш сприятливий перебіг захворювання. Встановлено, що своєчасне призначення менопаузальної гормональної терапії для упередження посткастраційних симптомів у хворих з ГХ та пост хірургічною менопаузою асоціювалось з оптимізацією кардіоваскулярного та кардіометаболічного прогнозів перебігу захворювання, що треба враховувати в заходах первинної профілактики. Визначення атеросклеротичних бляшок за даними УЗД сонних артерій має бути індикатором необхідності відміни МГТ та переходу на вживання негормональних адаптивних препаратів.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі вирішено актуальне завдання кардіології – оптимізація оцінки серцево-судинного і кардіометаболічного ризиків у жінок репродуктивного віку з ГХ та метаболічним синдромом на тлі постхірургічної та ранньої фізіологічної менопаузи, а також можливості їх медикаментозної корекції.

1. Встановлено, що в жіночій когорті міського населення України зареєстровано відносно більш ранній у порівнянні із середньоєвропейським вік менопаузи, що складає $48,9 \pm 0,3$ роки. Настання менопаузи супроводжується зростанням відсотку надлишкової маси тіла та ожиріння до 81,4 %, формуванням АО в 90,3 %; зростанням поширеності АГ порівняно з жінками репродуктивного віку (з 30,2 % до 68,1 %) ; зростанням поширеності зрушень ліпідного обміну та вперше виявленого ЦД 2 типу.

2. Виявлено, що у жінок репродуктивного віку з ГХ та МС на тлі ПХМ, які не приймали МГТ частіше виявлялася надлишкова маса тіла та АО ($P < 0,01$), що асоціювалося з найбільшим відсотком змін добового профілю АТ (37,8 % – “non-dipper”, та в 5,5 % “night-peaker”), та достовірно більшим порівняно з РФМ відсотком гіпертрофії міокарду ЛШ за аналізом ІМЛШ як з урахуванням площі поверхні тіла, так і зросту в ступені 2,7. Характеристики 2 групи жінок, що приймали МГТ займали проміжне місце між 1 та 3 групами.

3. Виявлено, що у жінок репродуктивного віку з ГХ та МС на тлі ПХМ, які не приймали МГТ присутні найбільші серед обстежених проатерогенні зрушення ліпідного обміну: виявлено найбільший відсоток ізольованої гіперхолестеринемії (51,3 %), комбінованої дисліпідемії (29,7 %) та всіх дисліпідемій (86,5 %) в цілому. Зареєстровано, що окрім

максимального виявлення гіпертригліцеридемії (8,1 %), за всіма ж останніми параметрами 2 група жінок, що приймали МГТ, займала проміжне місце між 1 та 3 групами.

4. Встановлено, що у жінок репродуктивного віку з ГХ та МС на тлі ПХМ, які не приймали МГТ, зареєстровано достовірно більші значення КІМ сонних артерій серед обстежених ($P < 0,01$), а також найбільший відсоток виявлення (83,7 %) ранніх маркерів атеросклерозу у вигляді атеросклеротичних бляшок в каротідах. У пацієток 2 групи, які приймали МГТ, атеросклеротичні бляшки реєструвалися достовірно рідше – лише в 2 випадках (5,4 %) і слугували критерієм заміни МГТ на негормональні адаптивні методи лікування.

5. Встановлено, що у жінок репродуктивного віку з ГХ та МС на тлі ПХМ, які не приймали МГТ, зареєстровані достовірно більші порушення вуглеводного обміну: зростання рівнів глюкози натще ($P < 0,01$), інсулінорезистентності за індексом НОМА та глікозильованого гемоглобіну у порівнянні з аналогічними хворими на МГТ або з РФМ. Продемонстрована доцільність застосування моксонідину для лікування ГХ, як на тлі ПХМ, так і РФМ для корекції АТ та покращення інсулінчутливості ($P < 0,01$).

6. Виявлено, що для оптимальної оцінки ССР у жінок репродуктивного віку з ГХ та МС на тлі ПХМ та РФМ поряд із стандартною шкалою SCORE доцільно використовувати шкалу з урахуванням атеросклеротичних бляшок за даними УЗД сонних судин; враховуючи глибину порушень вуглеводного обміну на тлі менопаузи, слід обраховувати також ризик виникнення ЦД 2 типу і його судинних ускладнень за шкалами DRS та IRIS-II.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для покращення визначення та моніторингу когорти високого та дуже високого ССР серед пацієнтів з ГХ, МС на тлі ПХМ та РФМ доцільно використовувати шкалу SCORE з урахуванням результатів УЗД сонних артерій. Для виявлення високого ризику розвитку ЦД 2 типу і упередження його ускладнень рекомендовано використовувати шкали DRS та IRIS-II.
2. Для корекції артеріального тиску та покращення інсулінчутливості у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом на тлі пост хірургічної менопаузи та ранньої фізіологічної доцільно застосовувати моксонідін.
3. Всім пацієнткам з ГХ, МС на тлі РФМ та ПХМ, які приймають МГТ для усунення посткастраційних клімактеричних розладів, обов'язковим елементом щорічного обстеження, поряд з гінекологічним та онкологічним оглядами має бути обстеження у кардіолога з реєстрацією УЗД сонних артерій. Виявлення атеросклеротичних бляшок за результатами УЗД каротід має бути критерієм заміни МГТ на негормональні адаптивні методи лікування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Коваленко В. М. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз / В. М. Коваленко, В. М. Корнацький. – «СПД ФО Коломіщин В.Ю.» - Київ., 2013. – 239 с.
2. Kotseva K, Ryden L, De Backer G, De Bacquer D, Wood D et al., EURObservational research programme: EUROASPIRE The EUROASPIRE survey of cardiovascular prevention and diabetes in 24 countries in Europe. *European heart journal.* –2015, Vol: 36, P. 950-951.
3. Митченко Е.И. Современный профиль факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в городской популяции Украины / Е.И. Митченко, М.Н. Мамедов, Т.В. Колесник, А.Д. Деев // Український кардіологічний журнал. – 2013. – № 4 (додат.) – С. 76 – 83.
4. Корнацький В.М. Методологія профілактики і ранньої діагностики хвороб системи кровообігу в сучасних умовах/ Корнацький В.М., Дорогой А.П., Мороз Д.М. // Український кардіологічний журнал. - 2015. - № 1. - С. 75-80.
5. Nichols M. European cardiovascular disease statistics / M. Nichols, N. Townsend, P. Scarborough // 2012. – P.10.
6. Lobo R. A. Postmenopausal hormones and coronary artery disease: potential benefits and risks / R. A. Lobo // *Climacteric.* – 2007. – Vol. 10. – №. S2. – P. 21-26.
7. Hodis H.N. Hormone replacement therapy and the association with coronary heart disease and overall mortality: clinical application of the timing hypothesis. / H.N.Hodis, W.J. Mack // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2013. – Vol. 142. – P. 68-75.
8. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults. A report of the American college of cardiology

foundation/American heart Association Task Force on Practice Guidelines / P. Greenland, J.S. Alpert, G.A. Beller [et al.] // *Circulation*. – 2010. – Vol.122. – P.584 – 636.

9. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) / J. Perk, G. De Backer, H. Gohlke [et al.] // *Europ. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 1635 – 1701.

10. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update./ M. Nicholas, N. Townsend, P. Scarborough, M. Rayner // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35(42). – P. 2929.

11. Miller V.T.Larosa J., Barnabei V. et al. Effects of estrogens or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women – the PEPI trial.//*JAMA*, 1995,273,199-208.

12. Митченко Е.И. Диагностика и лечение метаболического синдрома, сахарного диабета, предиабета и сердечно-сосудистых заболеваний / Е.И. Митченко, В.В. Корпачев, А.Э. Багрий // *Метод. Рек.* – 2009.-40с.

13. Ройтберг Г.Е Метаболический синдром / Г.Е. Ройтберг // Москва. «МЕДпресс-информ». – 2007. – С.176

14. Harmonizing the metabolic syndrome a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity / K. Alberti, R. Eckel, S. Grundy et al. // *Circulation* 2009. – Vol. 120. – P. 1640 – 1645.

15. Оганов Р.Г. Современные представления о метаболическом синдроме: понятие, эпидемиология, риск развития сердечно-сосудистых осложнений и сахарного диабета // Международный эндокринологический журнал 2008. – № 6. – С. 36–42.
16. Татарчук Т. Ф. Менопауза: новый взгляд на старую проблему / Т. Ф. Татарчук // Репродукт. эндокринология. – 2013. – № 1. – С. 9.
17. Spenser C.P., Godsland I.F., Stevenson J.C. Is there a menopausal metabolic syndrome? / C.P. Spenser, I.F. Godsland, J.C. Stevenson // *Gynecol. Endocrinol.* – 1997. – V.11. – P. 341–55
18. Сметник В.П., Шестакова И.Г. Современные представления о менопаузальном метаболическом синдроме. *Consilium medicum.* – 2003 – V. 5. – № 9. – P. 23-29.
19. Gupte AA, Pownall HJ, Hamilton DJ. Estrogen: An Emerging Regulator of Insulin Action and Mitochondrial Function. *J Diabetes Res.* Volume 2015 (2015), doi: 10.1155/2015/916585.
20. Wellons M., Ouyang P., Schreiner P.J. Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis . *Menopause.* – 2012. – Vol. 19 (10). – P. 1081–1087.
21. Healy B., The Yentl Syndrome // *N Engl J Med* 1991; 325:274-276
22. Jacby I., Grady D., Wactawski-Wende J. Oophorectomy vs ovarian conservation with hysterectomy: cardiovascular disease, hip fracture, and cancer in the Women's Health Initiative Observational Study *Arch Intern Med*, 171 (2011), P.760–768
23. Villiers T.J., Gass M.I., Haines C.J. et al. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. // *Climacteric.* – 2013. – Vol. 16(2). – P. 203-204.

24. Jane F.M., Davis S.R. A Practitioner's Toolkit for Managing the Menopause. *Climacteric*. 2014; 17; 564-579.
25. World Health Organization. Women and health: today's evidence tomorrow's agenda. – World Health Organization. – 2009. – 91 p.
26. Prevalence of angina in women versus men: a systematic review and meta-analysis of international variations across 31 countries. / H. Hemingway, C. Langenberg, J. Damant, et al. // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117(12). – P. 1526-1536.
27. Горбась І.М. Ішемічна хвороба серця: епідеміологія і статистика / І.М. Горбась // *Здоров'я України*. – 2009. – № 3/1. – С. 34-35
28. Fifteen-year trends in awareness of heart disease in women: results of a 2012 American Heart Association national survey. / L. Mosca, G. Hammond, H. Mochari-Greenberger, et al. // *Circulation*. – 2013. – Vol. 127(11). – P. 1254-1263, e1-29.
29. Heart Disease and Stroke Statistics-2015 Update: A Report From the American Heart Association. / D. Mozaffarian, E.J. Benjamin, A.S. Go, et al. // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131(4). – P. e29-322.
30. The long-term effects of stillbirth on women with and without gestational diabetes: a population-based cohort study. / B. Pintaudi, G. Lucisano, F. Pellegrini, et al. // *Diabetologia*. – 2015. – Vol. 58(1). – P. 67-74. doi: 10.1007/s00125-014-3403-9.
31. Huxley R.R. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. / R.R. Huxley, M. Woodward // *Lancet*. – 2011. – Vol. 378(9799). – P. 1297-1305.

32. Evaluation of the American Heart Association cardiovascular disease prevention guideline for women. / J. Hsia, R.J.Rodabough, J.E. Manson, et al. // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. – 2010. – Vol. 3(2). – P. 128-134.
33. Halvorsen S. Symptoms and diagnosis of coronary heart disease in women. / S. Halvorsen, C. Risøe // *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* – 2009. – Vol. 129(18). – P. 1853-1857.
34. Merz C. N. The Yentl syndrome is alive and well / C. N. Merz // *European heart journal*. – 2011. – Vol. 32(11). – P. 1313-1315.
35. Løchen M.L. Sex differences and cardiovascular drugs / M.L. Løchen, E. Kvan // *Tidsskr Nor Laegeforen.* – 2010. – Vol. 130(4). – P. 382-384.
36. Gender bias in the clinical management of women with angina: another look at the Yentl syndrome. / M.A. Crilly, P.E. Bundred, L.C. Leckey, F.C. Johnstone // *J. Womens Health (Larchmt)*. – 2008. – Vol. 17(3). – P. 331-342.
37. Coronary artery disease in women: From the yentl syndrome to contemporary treatment / S. Vaina, A. Milkas, C. Crysohoou, C. Stefanadis // *World J Cardiol*. – 2015. – Vol. 7(1). – P. 10-18. doi: 10.4330/wjc.v7.i1.10.
38. Women-specific factors to consider in risk, diagnosis and treatment of cardiovascular disease. / R.E. Harvey, K.E. Coffman, V.M. Miller // *Womens Health (Lond Engl)*. – 2015. – Vol. 11(2). – P. 239-257.
39. Body mass index, lipid metabolism and estrogens: their impact on coronary heart disease / G.D. Kolovou, V. Kolovou, P.M. Kostakou, S. Mavrogeni // *Curr. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 21(30). – P. 3455-3465.
40. The Challenges of Prevention, Diagnosis and Treatment of Ischemic Heart Disease in Women / L.C. Brewer, A. Svatikova, S.L. Mulvagh. // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 2015. – Vol. 29(4). – P. 355-368.

41. Finch CE. The menopause and aging, a comparative perspective. / C.E. Finch // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2014. – Vol. 142. – P. 132-141.
42. Cífková R. Dyslipidemia and cardiovascular disease in women. / R. Cífková, A. Krajčoviechová // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2015. – Vol. 17(7). –P. 609.
43. Neural control of the circulation: how sex and age differences interact in humans. / M.J. Joyner, J.N. Barnes, E.C. Hart, et al. // *Compr. Physiol.* –2015. – Vol. 5(1). – P. 193-215
44. Волков В.І., Строна В.І., Смолкін І.М. Дисліпідемії та порушення гемостазу у жінок з ішемічною хворобою серця . *Нова медицина.* – 2005. – № 4 (21). – С. 30-33.
45. Юренева С.В., Мычка В.Б., Ильина Л.М., Толстов С.Н. Особенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин и роль половых гормонов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2011;10(4):128–135.
46. Mosca L., Benjamin E.J., Berra K. et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women – 2011 update: a guideline from the american heart association. *Circulation* 2011;123(11): 1243–1262.
47. Pines A. The Nurses' Health Study: unresolved issues after 20-years follow-up. *Maturitas.* – 2001.– Vol. 38 (3).– P. 231–233.
48. The Women's Health Initiative Steering Committee Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy . *JAMA.* — 2004. — Vol. 291, № 14. — P. 1701-1712.
49. Коваленко В.М. Серцево-судинні захворювання у жінок: підводна частина айсбергу . *Нова медицина.* – 2005. – № 4 (21). – С. 12-13.

50. AHA Scientific Statement. Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women. *Circulation* 2004; 109: P. 672-693.
51. Manson J.E. Biomarkers of cardiovascular disease risk in women. / J.E. Manson, S.S. Bassuk // *Metabolism*. – 2015. – Vol. 64(3 Suppl 1). – P. S33-39.
52. Bray G.A. Epidemiology, trends, and morbidities of obesity and the metabolic syndrome / G.A. Bray, T. Bellanger // *Endocrine*. – 2006. – Vol. 29(1). – P.109-17.
53. DeFronzo R. A. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease / R.A. DeFronzo, E. Ferrannini // *Diabetes care*. – 1991. – Vol. 14(3). – P. 173-194.
54. Aneja A. Hypertension and obesity / A. Aneja // *Recent progress in hormone research*. – 2003. – Vol. 59. – P. 169-205.
55. Vasan RS. Cardiac function and obesity / RS. Vasan // *Heart*. - 2003. – Vol. 89. – P. 1127–9.
56. Pascual M. Effects of isolated obesity on systolic and diastolic left ventricular function / M. Pascual // *Heart*. – 2003. – Vol. 89 (10). – P. 1152-1156.
57. Repas T. Obesity and dyslipidemia / T. Repas // *South Dakota medicine: the journal of the South Dakota State Medical Association*. – 2011. – Vol. 64 (7). – P. 241-3, 245, 247 passim.
58. AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Obesity Society // *Circulation*. – 2013. – Vol.11. – P. 45-90.
59. Yusuf S. INTERHEART Study Investigators: Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control

study / S. Yusuf, S. Hawken, S. Ounpuu // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366. – P. 1640–1649.

60. Manson J.E. Body weight and mortality among women / J.E. Manson, W.C. Willet, M.J. Stampfer // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333. – P. 677 – 685.

61. Zhang H. Sex hormone imbalances and adipose tissue dysfunction impacting on metabolic syndrome; a paradigm for the discovery of novel adipokines. /

H. Zhang , M.R. Sairam // *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* – 2014. – Vol. 17(2). – P. 89-97.

62. Dandona P. Metabolic syndrome a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation / P. Dandona, A. Aljada, A. Chaudhuri // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111 (11). – P. 1448-1454.

63. Dolan E. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality the Dublin outcome study / E. Dolan, A. Stanton, L. Thijs // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 46(1). – P. 156-161.

64. Mancia G. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz // *Journal of Hypertension*. —2013. — Vol. 31(7). — P. 1281-1357.

65. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (2012 рік): практичні рекомендації; проект / Робоча група з артеріальної гіпертензії Укр. асоц. кардіологів // *Артериальная гипертензия*. — 2012. — № 1. — С. 96-152.

66. Lewington S. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality / S. Lewington, R. Clarke, N. Qizilbash // *The Lancet*. – 2003. – Vol. 361, Issue 9366. – P.1391-1392.

67. Mancia G. Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Organ Damage / G. Mancia, G. Parati // *Hypertension*. – 2000. – Vol. 36. – P. 894.
68. Kikuya M. Ambulatory blood pressure and 10 - year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality. The Ohasama study / M. Kikuya, O. Takayoshi, A. Kei // *Hypertension*. – 2005. – Vol.45. – P. 240-245.
69. Rothwell P. M. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension / P.M. Rothwell, C. Howard, E. Dolan // *The Lancet*. – 2010. – Vol. 375(9718). – P. 895-905.
70. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study / Mancia G., Sega R., Bravi C. [et al.] // *J. Hypertens*. – 1995. – Vol. 13. – P. 1377 – 1390.
71. Third report of the national cholesterol education program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 3143 – 3421.
72. Estrogen activates phosphatases and antagonizes growth-promoting effect of angiotensin II. / Y. Takeda-Matsubara, H. Nakagami, M. Iwai, et al. // *Hypertension*. – 2002. – Vol. 39(1). – P. 41-45.
73. Kienitz T. Testosterone and blood pressure regulation. / T. Kienitz, M. Quinkler // *Kidney Blood Press. Res*. – 2008. – Vol. 31(2). – P.71-79. doi: 10.1159/000119417
74. Hypertension in women: the role of progesterone and aldosterone / E. Boschitsch, S. Mayerhofer, D. Magometschnigg. // *Climacteric*. – 2010. – Vol. 13(4). – P. 307-313

75. Meta-Eye Study Group Retinal vascular caliber and the development of hypertension: a meta-analysis of individual participant data / J. Ding, K.L. Wai, K. McGeechan, et al. // *J. Hypertens.* – 2014. – Vol. 32(2). – P. 207-215
76. Горбась І.М. Епідеміологія основних факторів ризику серцево-судинних захворювань. Артеріальна гіпертензія. 2008. №2. С.15-18.
77. Хабибуліна М.М, Николаенко О.В., Гришина И.Ф. Ремоделирование левых камер сердца у женщины с артериальной гипертензией в поздний фертильный период в зависимости от уровня эстрадиола в сыворотке крови // *Российский кардиологический журнал.* – 2010. - №3. – С. 19-25.
78. Алексанян Л.А., Полосьянц О.Б. Моксонидин в современном лечении кардиоваскулярных заболеваний// *РМЖ. Независимое издание для практикующих врачей.* — 2011. — № 1. — С. 12-19.
79. Franssen R. Obesity and dyslipidemia / R. Franssen // *Medical Clinics of North America.* – 2011. – Vol. 95 (5). – P. 893-902.
80. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации IV пересмотр / Д.М. Аронов, Н.М. Ахмеджанов, Т.В. Балахонова [и др.] // 2009. – С. 24.
81. Мітченко О.І. Дисліпідемії: Діагностика, профілактика та лікування / О.І. Мітченко, М.І. Лутай // *Метод. Рек.* – 2011– 48 с.
82. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American society of echocardiography carotid intima-media thickness task force endorsed by the society of vascular medicine / J. Stein, C. Korcarz, T. Hurst [et al.] // *J. Am. Society Echoc.* – 2008. – Vol. 21(2) – P. 93 – 111.

83. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis / M. Lorenz, H. Markus, M. Bots [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P. 459 – 467.

84. Impact of Obesity on Intima Media Thickness of Carotid Arteries / V. Kotsis, S. Stabouli, C. Papamichael [et al.] // *Obes*. – 2006. – Vol. 14. – P. 1708 – 1715.

85. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias / Z. Reiner, A. Catapano, G. De Backer [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32. – P. 1769 – 1818.

86. Application of national screening criteria for blood pressure and cholesterol to perimenopausal women: prevalence of hypertension and hypercholesterolemia in the Study of Women's Health Across the Nation. / C.A. Derby, G. FitzGerald, N.L. Lasser, R.C. Pasternak // *Prev. Cardiol.* – 2006. – Vol. 9(3). – P. 150-159.

87. The perimenopausal atherosclerosis transition: relationships between calcified and noncalcified coronary, aortic, and carotid atherosclerosis and risk factors and hormone levels. / J.A. Munir, H. Wu, K. Bauer, et al. // *Menopause*. – 2012. – Vol. 19(1). – P. 10-15.

88. Non-genomic vascular action of female sex hormones: physiological implication and signaling pathways / W.S. Leung, T. Hwee, W.Keung, R.Y.K. Man // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2007. – Vol. 34 (8). – P. 822-826.

89. Горбась І.М., Барна О.М., Сакалош В.Ю. та співав. Оцінка поширеності та контролю факторів ризику серцево-судинних захворювань серед населення та лікарів. *Ліки України*. 2010. №1. С.4-9.

90. Серцево-судинна захворюваність в Україні та рекомендації щодо покращення здоров'я в сучасних умовах. Аналітично-статистичний посібник. Під редакцією Корнацького В.М. Київ. 2012. 117 с.

91. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. / H.N. Hodis, W.J. Mack, R.A. Lobo, et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 135(11). – P. 939-953.
92. Chambliss K.L., Shaul P.W. Estrogen modulation of endothelial nitric oxide synthase. / K.L. Chambliss, P.W. Shaul // *Endocr. Rev.* – 2002. – Vol. 23(5). – P. 665-686.
93. Simoncini T. Mechanisms of action of estrogen receptors in vascular cells: relevance for menopause and aging. / T. Simoncini // *Climacteric.* – 2009. – Vol. 12 (Suppl 1). –P. 6-11.
94. Walsh J. M. E. Drug treatment of hyperlipidemia in women / J. M. E. Walsh, M. Pignone // *Jama.* – 2004. – Vol. 291(18). – P. 2243-2252.
95. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials / S. Mora, R.J. Glynn, J. Hsia, et al. // *Circulation.* – 2010. – Vol. 121(9). – P. 1069-1077.
96. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials / J.J. Brugts, T. Yetgin, S. E. Hoeks, et al. // *BMJ.* – 2009. – Vol. 338. – P. b2376. doi: 10.1136/bmj.b2376
97. Meta-analysis of statin effects in women versus men / W. J. Kostis, J.Q. Cheng, J.M. Dobrzynski, et al. // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2012. – Vol. 59(6). – P. 572-582.
98. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of

Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) / European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Z. Reiner, A.L. Catapano, et al. // *European heart journal*. – 2011. – Vol. 32(14). – P. 1769-1818.

99. Low-and high-density lipoprotein cholesterol goal attainment in dyslipidemic women: The Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP) 2 / R. D. Santos, D.D. Waters , Tarasenko L., et al. // *American heart journal*. – 2009. – Vol. 158(5). – P. 860-866.

100. Clarkson T.B. Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression. / T.B. Clarkson // *Menopause*. – 2007. – Vol. 14(3 Pt 1). – P. 373-384.

101. Rackley C.E. Hormones and coronary atherosclerosis in women. / C.E. Rackley // *Endocrine*. – 2004. – Vol. 24(3). – P. 245-250.

102. Update on statins: hope for osteoporotic fracture healing treatment / I. N. Izzah, N. Mohamed, S. A. Nazrun // *Current drug targets*. – 2013. – Vol. 14(13). –P. 1524-1532.

103. Individual contributions of visceral fat and total body fat to subclinical atherosclerosis: The NEO study. / K.B. Gast, M. den Heijer, J.W. Smit, et al. // *Atherosclerosis*. – 2015. – Vol. 241(2). – P. 547-554. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.026.

104. Волков В.І., Строна В.І., Смолкін І.М. Дисліпідемії та порушення гемостазу у жінок з ішемічною хворобою серця . *Нова медицина*. – 2005. – № 4 (21). – С. 30-33.

105. Кудряшова О.Ю., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Возможная роль эстрогенов в профилактике и лечении атеросклероза у женщин после наступления менопаузы . *Кардиология*. – 1998. – № 4. – С. 51-58.

106. Phan B. , Toth P. Dyslipidemia in women: etiology and management. *Int.J.Womens Health*. 2014. - №6.- P 185-194.

107. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis / M.W. Lorenz, H.S. Markus, M.L. Bots [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P. 459 – 467.

108. Кисляк О.А. Толщина комплекса интима-медиа у подростков и лиц молодого возраста / Г.И. Сторожаков, Е.В. Петрова, А.М. Копелев и соавт. // *Российский кардиологический журнал*. – 2005. – №4. – С. 18 – 23 .

109. Prediction of major adverse cardiovascular events by age-normalized carotid intimal medial thickness / Y.S. Ali, K.E. Rembold, B. Weaver [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2006. – Vol. 187. – P. 186 – 190.

110. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in population: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study / G. Heiss, A.R. Sharret, R. Barnes [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 1991. – Vol. 134. – P. 250 – 256.

111. Кузнецов В.А. Роль ультразвука в выявлении суррогатных маркеров атеросклероза / В.А. Кузнецов, Е.И. Ярославская // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. – 2011. – №1. – С. 98

112. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular diseases in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. / G.L. Burke, G.W. Evans, W.A. Riley [et al.] // *Stroke*. – 1995. – Vol. 26. – P. 386 – 391.

113. Vryonidou A. Association of hyperandrogenemic and metabolic phenotype with carotid intima-media thickness in young women with polycystic ovary syndrome / A. Vryonidou, A. Papatheodorou, A. Tavridou // *J. Clin. Endocr. Metab.* – 2005. – Vol. 90(5). – P. 2740–2746.

114. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD.// *European Heart Journal* (2013) – Vol.34,- P. 3035–3087

115. Мітченко О.І., Корпачов В.В. Цукровий діабет, предіабет і серцево-судинні захворювання // Методичні рекомендації Робочої групи Асоціації кардіологів України та Асоціації ендокринологів України.- Київ.- 2014 - 38с.
116. Pittas A.G. Adipocytokines and insulin resistance / A.G. Pittas, N.A. Joseph, A.S. Greenberg // *J. Clin. Endocrinol.Metab.* – 2004. – Vol. 89(2). – P. 477-452.
117. Н. Tilg. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity / Н. Tilg, А. Moschen // *Nature Reviews Immunology.* – 2006. – Vol. 6(10). – P. 772-783.
118. Fasshauer M. Regulation of adipocytokines and insulin resistance / М. Fasshauer, R. Paschke // *Diabetologia.* – 2003. – Vol. 46 (12). – P. 1594-1603.
119. Дедов И.И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и про-филактике (пленарная лекция) / И.И. Дедов // *Сахарный диабет.* – 2010. – № 3 (48). – С. 6–13.
120. Weyer C. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus / С. Weyer // *Journal of Clinical Investigation.* – 1999. – Vol. 104 (6). – P. 787-794.
121. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus / American Diabetes Association // *Diabetes care.* – 2008. – Vol. 31. – Supplement 1. – P. S55-S60.
122. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 / UK Prospective Diabetes Study Group // *BMJ: British Medical Journal.* – 1998. – Vol. 317(7160). – P. 703.
123. Cibula D. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a

history of the polycystic ovary syndrome / D. Cibula // Hum. Reprod. – 2000. – Vol. 15(4). – P. 785 – 789.

124. Alberti K. International diabetes federation: a consensus on type 2 diabetes prevention / K. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // Diabet. Med . – 2007. – Vol. 24. – P. 451 – 463.

125. Caren G. Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease / G. Caren, B.J. Frank // Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 5. – P. 2013 – 2017.

126. Livingstone C. Sex steroids and insulin resistance / C. Livingstone, M. Collison // Clin. Sci. – 2002. – Vol.102. – P.151 – 66.

127. Маньковский Б. Н. Артериальная гипертензия у больных сахарным диабетом 2 типа - особенности течения и терапии / Б.Н. Маньковский. - *Діабет. Ожиріння. Метаболічний синдром : наук.-практ. журнал/ Укр. діабетол. асоціація, НМАПО ім. П.Л. Шупика* 2013р. – N 4– С.55-59

128. Алексанян Л.А., Полосьянц О.Б. Моксонидин в современном лечении кардиоваскулярных заболеваний// РМЖ. Независимое издание для практикующих врачей. — 2011. — № 1. — С. 12-19.

129. Аничков Д.А., Шостак Н.А. Менопауза и сердечно-сосудистый риск // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2005. — № 1(1). — С. 37-42.

130. Аронов Д.М. От контроля за нарушенной толерантностью к углеводам к первичной профилактики атеросклероза. Результаты исследования The Stop-Niddn Trial // Кардиология. — 2003. — № 12. — С. 82-85.

131. Иванов К.П., Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Мычка В.Б., Толстов С.Н. Агонист имидазолиновых рецепторов моксонидин в лечении

артериальной гипертонии у пациенток с менопаузальным метаболическим синдромом // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2011. — № 3. — С. 40-46.

132. Мітченко О.І., Романов В.Ю., Логвиненко А.О. та ін. Спосіб лікування жінок перименопаузального періоду, хворих на гіпертонічну хворобу та ожиріння. Деклараційний патент на корисну модель 10375 України, 7А61К31/48, А61Р9/12, заявник та патентовласник ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. — № u200503723; опубліковано 15.11.2005, Бюл. № 11.

133. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Хеймец Г.И., Мычка В.Б. Значение агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина в лечении больных артериальной гипертонией и метаболическим синдромом. Результаты исследования MERSY // Системные гипертензии. — 2010. — № 1. — С. 52-56.

134. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Новые возможности в лечении больных с метаболическим синдромом. Результаты исследования ALMAZ // Системные гипертензии. — 2006. — № 8 (2). — С. 24-29.

135. Ann N. Y. Use of moxonidine in elderly patients with resistant hypertension // J. Clin. Pharm. Ther. — 2005. — № 30(5). — P. 433-437.

136. Elisaf M.S., Petris C., Bairaktari E., Karabina S.A., Tzallas C., Tselepis A., Siamopoulos K.C. The effect of moxonidine on plasma lipid profile and on LDL subclass distribution // J. Human Hypertension. — 1999. — № 13. — P. 781-785.

137. Ernsberger P., Damon T.H., Graff L.M. et al. Moxonidine, a centrally acting anti-hypertensive agent, is a selective ligand for I1-imidazoline sites // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1993. — № 264. — P. 172-182.

138. Haenni A., Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin — resistant hypertensives // *J. Hypertension*. — 1999. — Vol. 17(suppl. 3). — P. 29-39.
139. Hausberg M., Tokmak F., Pavenstadt H., Kramer B.K., Rump L.C. Effects of moxonidine on sympathetic nerve activity in patients with end-stage renal disease // *J. Hypertens.* — 2010. — Jul 14. — № 6. — P. 31-37.
140. Jousilahti P. Body weight, cardiovascular risk factors and coronary mortality, 15 year follow up of middle-aged men and women in eastern Finland / P. Jousilahti, J. Tuomilehto, E. Vertianen // *Circulation*. — 1996. — Vol. 93. — P. 1372 – 1379.
141. Effects of menopause on trends of serum cholesterol, blood pressure, and body mass index / M. Akahoshi, M. Soda, E. Nakashima, et al. // *Circulation*. — 1996. — Vol. 94(1). — P. 61-66.
142. Changes in cardiovascular risk factors by hysterectomy status with and without oophorectomy: Study of Women's Health Across the Nation. / K.A. Matthews, C.J. Gibson, S.R. El Khoudary, R.C. Thurston // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2013. — Vol. 62(3). : — P. 191-200. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.042.
143. Does hormonal status influence the clinical presentation of acute coronary syndromes in women? / Méthot J., Hamelin B.A., Bogaty P., et al. // *J. Womens Health (Larchmt)*. — 2004. — Vol. 13(6). — P. 695-702.
144. How to improve noninvasive coronary artery disease diagnostics in premenopausal women? The influence of menstrual cycle on ST depression, left ventricle contractility, and chest pain observed during exercise echocardiography in women with angina and normal coronary angiogram. / A. Grzybowski, W. Puchalski, B. Zieba, et al. // *Am. Heart J.* — 2008. — Vol. 156(5). — P. 964.e1-964.e5. doi: 10.1016/j.ahj.2008.08.014.

145. Does angina vary with the menstrual cycle in women with premenopausal coronary artery disease? / G. W. Lloyd, N. R. Patel, E. McGing, et al. // *Heart*. – 2000. – Vol. 84. – P. 189-192

146. Women, cardiac syndrome X, and microvascular heart disease. / H.M. Arthur, P. Campbell, P.J. Harvey, et al. // *Can. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 28(2 Suppl). – P. S42-49. doi: 10.1016/j.cjca.2011.09.006.

147. Gender-specific implications for pharmacology in childbearing age and in postmenopausal women / J. Bartkowiak-Wieczorek, H. Wolski, A. Bogacz, et al. // *Ginekol. Pol.* – 2015. – Vol. 86(2). – P. 143-149.

148. Impact of gender in primary prevention of coronary heart disease with statin therapy: a meta-analysis. / M. Petretta, P. Costanzo, P. Perrone-Filardi, M. Chiariello // *International Journal of Cardiology*. – 2010. – Vol. 138(1). – P. 25-31

149. Поворознюк В.В. Менопауза та остеопороз / В.В.Поворознюк, Н.В.Григор'єва. — К., 2002. — 356 с

150. Мітченко О.І. Менопаузальний метаболічний синдром . Нова медицина. – 2005. – № 4 (21). – С. 18-23.

151. Cardiovascular Disease and Menopause / R. Dosi, N. Bhatt, R. Patell // *J. Clin. Diagn. Res.* –2014. – Vol. 8(2). – P. 62–64.

152. Srinivas R.K. A Comparative Study of Lipid Profile and Oestradiol in Pre- and Post-Menopausal Women / R.K. Srinivas, R.C. Srinivasa // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2013. – Vol. 7(8). – P. 1596–1598.

153. Women-specific factors to consider in risk, diagnosis and treatment of cardiovascular disease. / R.E. Harvey, K.E. Coffman, V.M. Miller // *Womens Health (Lond Engl)*. – 2015. – Vol. 11(2). – P. 239-257. doi: 10.2217/whe.14.64.

154. Cardiovascular Disease and Cognitive Decline in Postmenopausal Women: Results From the Women's Health Initiative Memory Study / B. Haring,

X. Leng, J. Robinson, et al. // *J. Am. Heart Assoc.* – 2013. – Vol. 2. – P. e000369
doi: 10.1161/JAHA.113.000369

155. Мітченко О.І. Менопауза та фактори серцево-судинного ризику // Тематичний номер «Кардіологія, Ревматологія, Кардіохірургія» – 2015. – № 3 (40). – С. 20-21

156. Incidence of hypertension, stroke, coronary heart disease, and diabetes in women who have delivered after in vitro fertilization: a population-based cohort study from Sweden. / E. Westerlund, L. Brandt, O. Hovatta, et al. // *Fertil. Steril.* – 2014. – Vol. 102(4). – P. 1096-1102. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.06.024.

157. Risk factors for hot flashes among women undergoing the menopausal transition: baseline results from the Midlife Women's Health Study / L. Gallicchio, S.R. Miller, J. Kiefer, et al. // *Menopause.* – 2015. – Vol. 22(10). – P. 1098-1107

158. Prevalence of menopausal symptoms among mid-life women: findings from electronic medical records / M. Sussman, J. Trocio, C. Best, et al. // *BMC Womens Health.* – 2015. – Vol. 15. – P. 58

159. Risk profiles for weight gain among postmenopausal women: a classification and regression tree analysis approach / S.Y. Jung, M.Z. Vitolins, J. Fenton, et al. // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10(3). – P. e0121430.

160. From the Women's Health Initiative to the combination of estrogen and selective estrogen receptor modulators to avoid progestin addition / M.C. Valera, P. Gourdy, F. Trémollières, J.F. Arnal // *Maturitas.* – 2015. – Vol. 82(3).P. 274-277

161. Abdominal fat distribution and cardiovascular risk in men and women with different levels of glucose tolerance. / S.H. Scheuer, K. Færch, A. Philipsen, et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol. 100(9). – P. 3340-3347. doi: 10.1210/JC.2014-4479.

162. A review of the relationships between endogenous sex steroids and incident ischemic stroke and coronary heart disease events / C. Kim, M. Cushman, D. Kleindorfer, et al. // *Curr. Cardiol. Rev.* – 2015. – Vol. 11(3). – P. 252-260.

163. Вардугина Н.Г., Азаренкова Т.А. Подходы к стратификации сердечно-сосудистого риска у женщин с ранним эстрогендефицитом . *Российский кардиологический журнал.* -2010. - №4. - С. 24-28.

164. Майчук Е.Ю., Моисеенко С.В., Воеводина И.В. Динамика факторов риска развития сердечно сосудистых заболеваний у женщин с длительной хирургической менопаузой. *Проблемы женского здоровья* 2010;5(4):25–30.

165. Gordon T., Kannel W.B., Hjortland M.C., McNamara P.M. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study . *Ann. Intern. Med.*– 1978.– Vol. 89 (2).– С. 157–161.

166. Kallen A.N., Pal L. Cardiovascular disease and ovarian function.//*Curr Opin Obstet Gynecol.* – 2011.– Vol. 23 (4).–С. 258–267.

167. Wyant A.R. Identifying and managing chest pain in women. / A.R. Wyant, D. Collett // *JAAPA.* – 2015. – Vol. 28(1). – P. 48-52.

168. Юренева С. В., Ильина Л. М., Сметник В. П. Старение репродуктивной системы женщин: от теории к клинической практике. Часть I. Эндокринные и клинические характеристики стадий репродуктивного старения женщин . *Акушерство и гинекология : Научно-практический журнал.* - 2014. - № 3. - С. 21-27.

169. Ingelsson K E., Lundholm C., Johansson A.L. , Altman D. Hysterectomy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study . *Eur Heart J*, 32 (2011), P. 745–750.

170. Сметник В.П. Системные изменения у женщин в климактерии // *Русский медицинский журнал.* — 2001. — Т. 9, № 9. — С. 1-9.

171. Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П. Эндокринная гинекология (клинические очерки). — Часть 1. — Киев, 2003. — С. 269.
172. Татарчук Т.Ф., Регеда С.І., Сольський В.С. Принципи диференційованого підходу до вибору гестагенів при гормонотерапії клімактеричних розладів. Нова медицина. — 2005. — № 4 (21). — С. 24-29.
173. Vane J.R. Regulatory functions of the vascular endothelium / J.R. Vane, E.E. Anggard, R.M. Batting // *New Engl. J. Med.* — 1990. — Vol. 323. — P. 27 – 36.
174. Vanhoutte P. M. Vascular endothelium: vasoactive mediators / P.M. Vanhoutte, J.V. Mombouli // *Prog. Cardiovasc. Dis.* — 1996. — Vol. 39. — P. 229 – 238.
175. Gender-specific research for emergency diagnosis and management of ischemic heart disease: proceedings from the 2014 Academic Emergency Medicine Consensus Conference Cardiovascular Research Workgroup./ B. Safdar, J.T.Nagurney, A. Anise, et al. // *Acad. Emerg. Med.* — 2014. — Vol. 21(12). P. 1350-1360. doi: 10.1111/acem.12527.
176. Sex differences in coronary artery disease: Pathological observations / K. Yahagi, H.R. Davis, E. Arbustini, R. Virmani.// *Atherosclerosis.* — 2015. — Vol. 239(1). — P. 260-267. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.017.
177. Hoyt L.T. Puberty and perimenopause: Reproductive transitions and their implications for women's health. / L.T. Hoyt, A.M. Falconi // *Soc. Sci. Med.* — 2015. — Vol. 132. . —P. 103-112. doi: 10.1016/j.socscimed.2015.03.031.
178. Leading causes of death in females, United States, 2007. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention // <http://www.cdc.gov/women/lcod> 2010

179. Давыдова И.В. Сердечно-сосудистые заболевания у женщин в зависимости от гормонального континуума: меры профилактики и стратегии лечения / И.В. Давыдова // Нов. мед. и фарм. – 2011. – №12. – С. 371 – 372.
180. Crandall C.J. Endogenous sex steroid levels and cardiovascular disease in relation to the menopause: a systematic review. / C.J. Crandall, E. Barrett-Connor // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* – 2013. – Vol. 42(2). – P. 227-253. doi: 10.1016/j.ecl.2013.02.003.
181. Thomas P. Protective actions of progesterone in the cardiovascular system: potential role of membrane progesterone receptors (mPRs) in mediating rapid effects. / P. Thomas, Y. Pang // *Steroids.* – 2013. – Vol. 78(6). – P. 583-588.
182. Regidor P.A. Progesterone in Peri- and Postmenopause: A Review. / P.A. Regidor // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 2014. – Vol. 74(11). – P. 995-1002.
183. The Diagnosis of CAD in Women: Addressing the Unmet Need-A Report from the National Expert Roundtable Meeting. / J.L. Clarke, J.L. Ladapo, M. Monane, et al. // *Popul. Health. Manag.* – 2015. – Vol.18(2). – P. 86-92.
184. Arora G. Chest pain characteristics and gender in the early diagnosis of acute myocardial infarction. / G. Arora, V. Bittner // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2015. Vol. 17(2). – P. 5.
185. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimes on heart disease. Risks factors in postmenopausal women. / V. T. Miller, J. LaRosa, V. Barnabei, et al. // *JAMA.* – 1995. – Vol. 273. – P. 199–208.
186. Progesterone therapy, endothelial function and cardiovascular risk factors: a 3-month randomized, placebo-controlled trial in healthy early postmenopausal women. / J.C. Prior, T.G. Elliott, E. Norman, et al. // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9(1). – P. e84698

187. Effect of estrogen on endothelial dysfunction in postmenopausal women with diabetes. / S.J. Lee, D.W. Lee, K.S. Kim, I.K. Lee // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2001. – Vol. 54 (Suppl 2). – P. S81-92.

188. Hodis H. N. The timing hypothesis and hormone replacement therapy: a paradigm shift in the primary prevention of coronary heart disease in women. Part 1: comparison of therapeutic efficacy / H. N. Hodis, W. J. Mack // *J. Amer. Geriatr. Soc.* – 2013. – Vol. 61. – №. 6. – P. 1005-1010.

189. Effect of aging on the cardiovascular regulatory systems in healthy women. / S. Lavi, O. Nevo, I. Thaler, et al. // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2007. – Vol. 292(2). – P. 788-793.

190. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of menopause: executive summary of recommendations. / N.F. Goodman, R.H. Cobin, S.B. Ginzburg, et al. // *Endocr. Pract.* – 2011. – Vol. 17(6). – P. 949-954.

191. Are climacteric complaints associated with risk factors of cardiovascular disease in peri-menopausal women? / A. Cagnacci, F. Palma, C. Romani, et al. // *Gynecol. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 14. – P. 1-5.

192. Hot flushes and night sweats are associated with coronary heart disease risk in midlife: a longitudinal study / G. C. M. Herber-Gast, W. J. Brown, G. D. Mishra // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* – 2015. – Vol. 122(11). – P. 1560-1567.

193. Bhupathiraju S. N. Menopausal hormone therapy and chronic disease risk in the WHI: Is Timing Everything? / S. N. Bhupathiraju, J. E. Manson // *Endocrine Practice.* – 2014. – Vol. 20(11). – P. 1201-1213.

194. LDL Receptor and Pcsk9 Transcripts are Decreased in Liver of Ovariectomized Rats: Effects of Exercise Training / E.T.N. Sock, N. A. Chapados,

J. M. Lavoie // *Hormone and Metabolic Research*. – 2014. – Vol. 46(8). – P. 550-555.

195. The estradiol-stimulated lipoprotein receptor of rat liver. A binding site that membrane mediates the uptake of rat lipoproteins containing apoproteins B and E. / E.E. Windler, P.T. Kovanen, Y.S. Chao, et al. // *J. Biol. Chem.* – 1980. – Vol. 255. – P. 10464– 10471

196. Barton M. Cholesterol and atherosclerosis: modulation by oestrogen / M. Barton // *Current opinion in lipidology*. – 2013. – Vol. 24(3). – P. 214-220.

197. Changes in bone resorption across the menopause transition: effects of reproductive hormones, body size, and ethnicity. / M.R. Sowers, H. Zheng, G.A. Greendale, et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. Vol. 98(7). – P. 2854-63.

198. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimes on heart disease. Risks factors in postmenopausal women. / V. T. Miller, J. LaRosa, V. Barnabei, et al. // *JAMA*. – 1995. – Vol. 273. – P. 199–208.

199. Progesterone therapy, endothelial function and cardiovascular risk factors: a 3-month randomized, placebo-controlled trial in healthy early postmenopausal women. / J.C. Prior, T.G. Elliott, E. Norman, et al. // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9(1). – P. e84698. doi: 10.1371/journal.pone.0084698.

200. Association Between Endogenous Sex Hormones and Liver Fat in a Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. / M. Lazo, I. Zeb, K. Nasir, et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2015. – Vol. 13(9). – P. 1686-1693.

201. Estrogen induces nitric oxide production via nitric oxide synthase activation in endothelial cells. / E. Nevzati, M. Shafighi, K.D. Bakhtian, et al. // *Acta Neurochir. Suppl.* – 2015. – Vol. 120. – P. 141-145.

202. Estrogen Receptor Subtypes Mediate Distinct Microvascular Dilation and Reduction in $[Ca^{2+}]_i$ in Mesenteric Microvessels of Female Rat. /

M.Q. Mazzuca, K.M. Mata, W. Li, et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2015. – Vol. 352(2). P. 291-304.

203. Effect of estrogen on endothelial dysfunction in postmenopausal women with diabetes. / S.J. Lee, D.W. Lee, K.S. Kim, I.K. Lee // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2001. – Vol. 54 (Suppl 2). – P. S81-92.

204. Cellular and molecular actions displayed by estrone on vascular endothelium. / M.B. Rauschemberger, M.J. Sandoval, V.L. Massheimer // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2011. – 339(1-2). – P. 136-143.

205. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. / H.N. Hodis, W.J. Mack, R.A. Lobo, et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 135(11). – P. 939-953.

206. Cardioprotection in female rats subjected to chronic volume overload: synergistic interaction of estrogen and phytoestrogens. / J.D. Gardner, G.L. Brower, T.G. Voloshenyuk, J.S. Janicki // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2008. – Vol. 294(1). – P. H198-204.

207. Pharmacological characterization of the mechanisms involved in the vasorelaxation induced by progesterone and 17 β -estradiol on isolated canine basilar and internal carotid arteries. / Ramírez-Rosas M.B., Cobos-Puc L.E., Sánchez-López A., et al. // *Steroids.* – 2014. – Vol. 89. – P. 33-40.

208. Patten R.D. Estrogen replacement and cardiomyocyte protection. / R.D. Patten, R.H. Karas // *Trends Cardiovasc. Med.* – 2006. – Vol. 16(3). – P. 69-75.

209. The role of estrogen receptors in the control of energy and glucose homeostasis. / A.B. Ropero, P. Alonso-Magdalena, I. Quesada, A. Nadal // *Steroids.* – 2008. – Vol. 73(9-10). P. 874-879.

210. Archer D.F. Drosperinon and estradiol: a new option for the postmenopausal women. / D.F. Archer // *Climacteric*. – 2007. – Vol. 10 (Suppl 1). – P. 3-10

211. Changes in cardiovascular risk factors by hysterectomy status with and without oophorectomy: Study of Women's Health Across the Nation. / K.A. Matthews, C.J. Gibson, S.R. El Khoudary, R.C. Thurston // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 62(3). : – P. 191-200.

212. Gordon J.L. Hormone replacement therapy in the treatment of perimenopausal depression. / J.L. Gordon, S.S. Girdler // *Curr. Psychiatry Rep.* – 2014. – Vol. 16(12). P. 517.

213. Managing menopause. / Reid R, Abramson BL, Blake J, et al. // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2014. – Vol. 36(9). – P. 830-833.

214. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health / T. J. De Villiers, A. Pines, N. Panay, et al. // *Climacteric*. – 2013. – Vol. 16(3). – P. 316-337.

215. Differential effects of estradiol on carotid artery inflammation when administered early versus late after surgical menopause. / A. Sophonsritsuk, S.E. Appt, T.B. Clarkson, et al. // *Menopause*. – 2013. – Vol. 20(5). – P. 540-547.

216. Timing of the vascular actions of estrogens in experimental and human studies: why protective early, and not when delayed? / F. Lenfant, F. Trémollières, P. Gourdy, JF. Arnal // *Maturitas*. – 2011. – Vol. 68(2). P. 165-173.

217. Rosano G. Cardiovascular benefits of HRT may differ by patient age. / G. Rosano, C. Vitale // *Evid. Based. Med.* – 2014. – Vol. 19(2). – P. 61.

218. Al-Safi Z.A. Menopausal hormone therapy and menopausal symptoms. /
Z. A. Al-Safi, N. Santoro // *Fertil. Steril.* – 2014. – Vol. 101(4). – P. 905-915

219. Hormone therapy and risk of cardiovascular outcomes and mortality in women treated with statins. / I.A. Berglind, M. Andersen, A. Citarella, et al. // Menopause. – 2015. – Vol. 22(4). – P. 369-376.

220. Prior J.C. Progesterone or progestin as menopausal ovarian hormone therapy: recent physiology-based clinical evidence. / J.C. Prior // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. – 2015. – Vol. 22(6). – P. 495-501

221. Андреева Е. Н. Эффективность использования низких доз дроспиренона и 17бета-эстрадиола у женщин в постменопаузе (обзор литературы)/Е. Н. Андреева // Гинекология. –2015. т. № 1.-С.34-40

222. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц / М: Практика. – 1999.

223. WHO MONICA Project. MONICA Manual. (1998–1999) .
<http://www.thl.fi/publications/monica/manual/index.htm>

224. SAS/STAT User's Guide, Version 6, Forth Edition, Vol.1 & 2, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA, 1990.