

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

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

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2016

Дисертація на правах рукопису.

Робота виконана в Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, м. Київ.

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор **Свіщенко Євгенія Петрівна**, Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ, завідувача відділом гіпертонічної хвороби

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Приходько Вікторія Юрївна**, професор кафедри терапії та геріатрії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, м. Київ;

доктор медичних наук, професор **Лизогуб Віктор Григорович**, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 4 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України, м. Київ

Захист дисертації відбудеться «25» квітня 2016 р. о 12⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 у Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України (03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України (03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5)

Автореферат розісланий «24» березня 2016 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

С. І. Деяк

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) займають перше місце серед причин захворюваності і смертності працездатного населення України. 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 (В.М. Коваленко, 2013; В.М. Корнацький, 2015). Зазначено, що ССЗ у жінок розвиваються на 10 років пізніше ніж у чоловіків, переважно на тлі гіпоестрогенії під час менопаузи, причому 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 (Wellons M. et al, 2012). 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” (Spenser C.P. et al., 1997; Сметник В.П., 2003), а саму менопаузу вважають природною моделлю інсулінорезистентності, зумовленою гіпоестрогенією (Татарчук Т.Ф., 2013; Gurte A.A. et al., 2015). Мікросудинне ураження, асоційоване з інсулінорезистентністю, широкий спектр вегетативних розладів на тлі перименопаузи, атипичний характер болювого синдрому та супутні хронічні захворювання нерідко маскують клінічну картину й ускладнюють діагностику, що призводить до недооцінки стану жінок і неотримання адекватного лікування (В. Nealy, 1991). Постхірургічна менопауза пов'язана з більш високим ризиком судинних змін у порівнянні з фізіологічною менопаузою (Jacby I. et al., 2011), що пояснюється реакцією ендотелію на стрімкий розвиток гіпоестрогенії в умовах відсутності достатнього часу для адаптації організму до нових умов (С. Kim. et al., 2015).

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 (Miller V.T. et al, 1995). Однак, результати великих багатоцентрових досліджень HERS, ERA та Nurses Health Study продемонстрували, що незважаючи на зниження рівнів холестерину під впливом МГТ, зареєстровано підвищення рівнів тригліцеридів, С-реактивного білка і не було позитивних зрушень у частоті виникнення випадків кардіальної смерті й інших серцево-судинних подій, а в ряді випадків спостерігалось зростання небажаних побічних явищ у вигляді тромбоемболій та онкопатології (Lobo R.A., 2007; Hodis H.N., 2014). Максимальні надії поклалися на результати багатоцентрового дослідження “Ініціатива в ім'я здоров'я жінки” (WHI, 2002), у якому планувалося дослідження ролі МГТ у первинній профілактиці ССЗ у жінок на етапі формування менопаузи. Однак, замість запланованого вікового діапазону в межах 40–50 років, у дослідження були залучені пацієнтки із середнім віком

63,3 роки, що і зумовило передчасні твердження щодо зростання побічних ефектів на тлі МГТ. Детальний ре-аналіз дослідження WHI дозволив сформулювати концепцію призначення МГТ в межах “терапевтичного вікна”: жінкам у віці до 60 років, але не пізніше ніж 10 років після настання менопаузи, а також підтвердити доцільність використання з цією метою оптимальної низькодозової комбінації естрогенів з гестагенами (Hodis H.N., 2013). Останні підсумки цієї дискусії викладені у міждисциплінарних документах, якими Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy (2013 р.) та A Practitioner’s Toolkit for Managing the Menopause (2014 р.) які є позицією Міжнародного товариства з менопаузи та погоджені зі міжнародними асоціаціями (Villiers T.J. et al., 2013; Jane F.M., Davis S.R. 2014). Проте конкретні розробки, що стосуються кардіологічної оцінки 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.

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 замісної 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.

Методи дослідження: анамнез менопаузи; антропометричні дані; визначення абдомінального ожиріння; рівень фізичної активності; рівень офісного АТ і ДМАТ; ЕХОКГ; ВЕМ; ліпідний спектр крові; глікемічний статус і визначення стану вуглеводного обміну; визначення ранніх маркерів атеросклерозу (товщини КІМ ЗСА, наявність атероматозних бляшок у ЗСА); статус курця; обрахування серцево-судинного ризику за стандартними шкалами та шкалами з урахуванням УЗД каротид, наявності цукрового діабету та його ускладнень. Статистична обробка отриманих даних проводилася за допомогою пакетів статистичних програм Microsoft Office Excel та SPSS v.17.0.

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 пацієнок 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.

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.

Обсяг та структура дисертації. Робота викладена на 178 сторінках друкованого тексту і проілюстрована 24 таблицями та 10 рисунками. Складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел із 224 найменувань, серед них 46 кирилицею та 178 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Проведене дослідження включало два етапи: I – популяційний етап, щодо аналізу поширеності факторів ССР у респондентів жіночої статі в популяційному дослідженні, проведеному в м. Дніпропетровськ. II – клінічний етап, в якому проведено стаціонарне обстеження 112 жінок репродуктивного віку з ГХ, II стадії, 1–2 ступеня, МС на тлі ПХМ та РФМ на базі ДУ “Національного Наукового центру “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска“ НАМН України

Клінічна характеристика респондентів I популяційного етапу. До аналізу було залучено когорту жіночої статі ($n= 532$) у віці 30–69 років. В залежності від наявності менопаузи обстежених розподілено на дві групи: групу А склали 217 жінок репродуктивного віку ($39,7 \pm 0,4$ років), а групу В склали 315 жінок в менопаузі ($57,6 \pm 0,3$ років).

Методи дослідження респондентів I популяційного етапу. Обстеження включало вивчення наступних параметрів: наявність менопаузи та вік під час її настання; антропометричні дані; визначення АО; рівень фізичної активності; рівень офісного АТ; ліпідний спектр крові; глікемічний статус, інсулінорезистентність за індексом НОМА, анамнез цукрового діабету; статус курця;

Клінічна характеристика хворих II – клінічного етапу. На базі ДУ “Національного Наукового центру “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска“ НАМН України проведено обстеження 112 жінок з ГХ, МС ($46,14 \pm 1,60$ років). Діагноз ГХ II стадії 1–2 ступеня на тлі ПХМ та РФМ встановлювався відповідно до рекомендацій Європейського товариства з гіпертензії/Європейського товариства кардіологів у 2013 році, та рекомендацій Української асоціації кардіологів (2011, 2014 рр.). Строк менопаузи в усіх групах склав від 2 до 5 років. Анамнез АГ співпадав зі строком менопаузи. 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 ГХ II стадії, 1–2 ступеню на тлі ПХМ та РФМ. *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 групи обстеження. До 1 групи увійшло 37 хворих ГХ, МС ($45,70 \pm 1,45$ років) та ПХМ, сформованою після гістероварієктомії в репродуктивному віці, яким не призначалась МГТ. До 2 групи увійшло 37 хворих ГХ, МС ($44,90 \pm 1,82$ років) та ПХМ, яким для усунення посткастраційних клімактеричних симптомів призначалась МГТ у вигляді фіксованої низькодозової комбінації, що містить 1 мг естрадіолу та 5 мг дідрогестерону. 3 групу склали 38 хворих ГХ, МС ($47,83 \pm 1,70$ років) на тлі РФМ, МГТ їм не призначалась.

Методи дослідження II – клінічного етапу. Обстеження включало антропометричні дослідження, вимірювання офісного АТ, добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ), ЕХОКГ, ВЕМ для виключення ІХС, визначення товщини КІМ ЗСА з використанням уніфікованої методики та порівняння з віковим

і статевим процентилем з Європейського дослідження Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS) та Консенсусу Американського Товариства Ехокардіографії (2011). До лабораторних методів дослідження окрім рутинних загальноклінічних аналізів, входило вивчення показників ліпідного та вуглеводного обмінів. Визначення інсулінорезистентності проводилось за допомогою індексу НОМА. При індексі НОМА $\geq 2,77$ у.о. діагностувалась інсулінорезистентність.

Методика стратифікації серцево-судинного ризику. Після проведення комплексу обстеження всім хворим визначався серцево-судинний ризик за європейськими шкалами: SCORE (стандартна шкала), SCORE_{HDL} (з урахуванням ХС ЛПВЩ), SCORE_{BMI} (з врахуванням ІМТ), SCORE з урахуванням УЗД каротід, а також PROCAM, FRAMINGHAM, DRS, IRIS II. Статистична обробка проводилася за допомогою пакетів статистичних програм Microsoft Office Excel та SPSS v.17.0.

Результати дослідження

Результати I популяційного етапу.

Згідно отриманих результатів дослідження, зареєстровано ранній вік настання менопаузи в українській популяції, який склав $48,9 \pm 0,3$ роки. Відповідно до результатів проведеного аналізу всі обстежені характеризувалися збільшенням середніх параметрів ІМТ, що відповідало надлишковій масі тіла в обох групах і склало в середньому $28,1 \pm 0,2$ кг/м². Проте, якщо для жінок групи А середній ІМТ склав $26,7 \pm 0,5$ кг/м² то для респонденток групи В ІМТ склав $29,4 \pm 0,4$ кг/м² і межував з параметрами, характерними для ожиріння ($P < 0,01$). Сумарне зростання надлишкової маси тіла та ожиріння спостерігалось з 58,4 % в групі А до 81,4 % в групі В. Аналогічна залежність від наявності менопаузи зареєстрована також у виявленні АО. Дані результати мали асоціацію із розповсюдженістю *гіподинамії*, яку діагностовано у $33,7 \pm 2,1$ % у обстежених, проте зазначено зростання її з віком та настанням менопаузи. На момент обстеження АГ виявлена у 52,8 % жінок (рис. 1), в тому числі у 1,6 % – виявлена вперше.

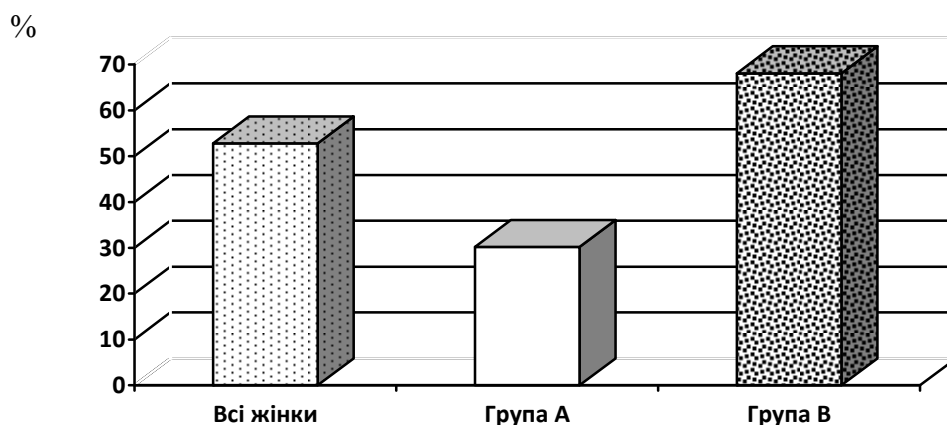


Рис. 1 Поширеність АГ в залежності від менопаузи

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

Відзначено збільшення поширеності у віковому аспекті: 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. Зареєстровано 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 ($P < 0,01$).

Виявлено 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 гіперхолестеринемія склала $59,9 \pm 2,5$ %, в той час, як в групі В виявлена в $83,7 \pm 1,0$ %. Поширеність низького рівня ХС-ЛПВЩ склала 24,0 %. Гіпертригліцеридемія виявлена у 26,2 % жінок та відзначено збільшення її з віком. Наявність менопаузи вдвічі збільшувала виявлення гіпертригліцеридемії з $17,1 \pm 1,5$ % в групі А до $35,4 \pm 2,2$ % в групі В. У той же час поширеність ХС-ЛПНЩ ($> 3,0$ ммоль/л) склала 65,9 %. Відзначено достовірне зростання ХС-ЛПНЩ з $56,4 \pm 2,7$ % в групі А и до $75,5 \pm 1,6$ % в групі В ($P < 0,01$). За отриманими результатами, поширеність всіх випадків ЦД, включаючи також і вперше виявлений діабет, склала 8,1 % жіночої когорти. При цьому попередньо діагностований ЦД 2 типу існував у $0,5 \pm 0,1$ % жінок групи А та у $7,6 \pm 1,6$ % групи В. Після дообстеження додатково було діагностовано діабет у $3,0 \pm 1,3$ % в групі А та в $10,3 \pm 2,1$ % в групі В. У той же час, ІР виявлена майже у половини всієї жіночої когорти (44,8 %) і була значною як в групі А ($41,8 \pm 4,7$ %) так і в групі В ($46,9 \pm 3,6$ %). Поширеність куріння в жіночій когорти склала $13,1 \pm 1,5$ %. 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.

Результати II – клінічного етапу. Всі обстежені хворі з ГХ,МС мали ознаки ожиріння 1 ступеню та АО, як за європейськими (2012), так і за американськими критеріями (2013), проте його прояви переважали в 1 групі з ПХМ без МГТ ($P < 0,01$). Офісний тиск в обстежених групах достовірно не відрізнявся і складав в середньому $148,4 \pm 2,7$ мм рт.ст. Проте **за результатами ДМАТ** найбільш суттєві відмінності у обстежених групах виявлено за аналізом ДІ САТ і ДІ ДАТ та аналізом профілю АТ (табл. 1).

Таблиця 1

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

Аналогічні тенденції зареєстровані і за результатами аналізу структурно-функціональних характеристик міокарду. Зареєстровано достовірно більші параметри товщини МШП та 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 МЛШ та ІМЛШ як до площі поверхні тіла, так і до зросту в ступені 2,7, що знайшло своє відображення в варіантах геометрії ЛШ (табл. 2).

Таблиця 2

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 %)

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.

Відповідно до проведеного *аналізу ліпідного спектру* у всіх обстежених зареєстрована гіперхолестеринемія та підвищений рівень ХЛПНЩ, проте характеристики 1 групи та 2 групи хворих ПХМ були достовірно ($P < 0,01$) більшими за відповідні дані 3 групи хворих на тлі РФМ. Суттєвого зростання ТГ та зниження ХЛПВЩ в крові хворих всіх трьох груп не встановлено. В 1 групі ГХ,МС та ПХМ без МГТ виявлено найбільший 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 2 групи ГХ,МС та ПХМ на тлі МГТ було характерно переважання відсотку ізольованої гіпертригліцеридемії, за всіма ж останніми характеристиками 2 група займали проміжне місце між 1 та 3 групами. Отримані результати свідчать про наявність максимальних зрушень ліпідного обміну у хворих 1 групи ГХ,МС та ПХМ без МГТ у порівнянні як із хворими 3 групи з РФМ, так і з хворими 2 групи, яким для усунення посткастраційних симптомів менопаузи призначалась МГТ.

За даними порівняння даних УЗД сонних артерій обстежених хворих ГХ,МС зареєстровано достовірно переважання середніх параметрів товщини КІМ як правої, так і лівої сонної артерії у хворих 1 групи по відношенню до відповідних параметрів хворих 2 та 3 груп, що не могло бути наслідком лише ремоделювання медії за рахунок АГ, оскільки величини АТ були співставні в групах, а передусім було зумовлено формуванням субклінічних форм 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 без МГТ, в той час як у хворих 2 групи на тлі МГТ був найменшим серед груп порівняння і склав лише 32,4 %. 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, в той час як у хворих 2 групи даний показник був найменшим серед груп порівняння і склав 81,0 %. Відповідні характеристики 3 групи хворих з ГХ,МС та РФМ зайняли проміжну позицію.

Згідно *аналізу реєстрації атеросклеротичних бляшок в сонних артеріях* в обох сонних артеріях хворих 1 групи зареєстрована значна кількість атеросклеротичних бляшок: у 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, ПХМ, яка пов'язана зі стрімким зниженням рівнів статевих гормонів, естрогеновий дефіцит при якій не був компенсований прийомом МГТ, асоціювалася зі стрімкою маніфестацією атеросклеротичного ураження з потовщенням КІМ сонних артерій і формуванням атеросклеротичних бляшок та зростанням ССР. В 3 групі з ГХ,МС та РФМ зареєстровано бляшки у 2 хворих (5,3 %) в лівій сонній артерії, та у 3 хворих (7,9 %) в правій сонній артерії.

Пацієнтки 2 групи з аналогічним анамнезом, які знаходилися після гістероваріоектомії під прикриттям МГТ строком від 2 до 5 років 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 і з 3 групою з РФМ. Проте, враховуючи можливість розвитку серцево-судинних ускладнень на тлі потенціальної здатності МГТ до активації матриксних металопротеїназ та дестабілізації покришки атероматозної бляшки, хворим було негайно рекомендовано звернутись до лікаря-гінеколога для заміни МГТ на безпечне лікування фітоестрогенами.

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 гіперглікемії натще у хворих з пост хірургічною менопаузою без МГТ.

Аналіз інсулінорезистентності за індексом НОМА підтвердив наявність її у всіх групах обстеження. За результатами аналізу глікозильованого гемоглобіну встановлено, що його середні параметри в 1 групі були найбільшими ($P < 0,01$) серед обстежених (табл. 3). Подальший аналіз відсотків виявлених порушень в групах підтвердив безпосередню діабетогенну дію ПХМ. Маніфестний ЦД 2 типу діагностовано після дообстеження максимально в 1 групі з ПХМ без МГТ у 11 хворих (29,7 %) та лише у 1 пацієнтки (2,7 %) в другій групі ПХМ на тлі МГТ. Серед пацієнток з РФМ хворих з ЦД 2 типу не виявлено.

Характеристики вуглеводного обміну в групах обстеження

№	Групи	Глюкоза (ммоль/л)	Інсулін (МОд/мл)	HbA1c (%)	Індекс НОМА (ум.од)
1	1 група (n=37)	6,2 ± 0,4	18,7 ± 1,2	6,6 ± 0,2	5,4 ± 0,5
2	2 група (n=37)	5,3 ± 0,1*	14,7 ± 1,0	5,8 ± 0,1*	3,6 ± 0,3*
3	3 група (n=38)	5,3 ± 0,1**	14,2 ± 1,1	5,6 ± 0,1**	3,5 ± 0,3**

Примітки: HbA1c – глікозильований гемоглобін;

* – P < 0,01 різниця достовірна між 1 і 2 групами ;

** – P < 0,01 різниця достовірна між 1 і 3 групами.

Аналіз виявлення компонентів МС серед обстежених хворих.

Відповідно до умов включення хворих в обстеження АГ зареєстрована у 100 % пацієнтів всіх груп. АО виявлено у 100 % хворих 1 групи та у 94,6 % і в 78,9 % в 2 та 3 групах відповідно. Всі останні компоненти МС, такі як гіперглікемія, гіпертригліцеридемія та низкий рівень ЛПВЩ в максимальних без винятку відсотках зареєстровано в 1 групі з ПХМ без МГТ, а мінімальний відсоток – в 3 групі на тлі РФМ. Характеристики 2 групи зайняли проміжне місце.

Досвід застосування агоністу 11-імідазолінових рецепторів моксонідіну. З урахуванням антигіпертензивної та метаболічної дії агоністу 11-імідазолінових рецепторів моксонідіну проведено вибіркоче обстеження по 10 хворих з кожної з трьох клінічних груп. Включено хворих з ГХ, II ступеню з МС без маніфестного ЦД 2 типу, проте з інсулінорезистентністю за індексом НОМА. Середня добова доза моксонідіну для досягнення цільового АТ для пацієток 1 групи була 0,72 ± 0,05 мг, 2 групи - 0,52 ± 0,08 мг; 3 групи – 0,63 ± 0,03 мг. Отримані результати свідчили, що у жінок з ГХ застосування моксонідіну протягом 3 місяців сприяло нормалізації середньодобових та денних показників САТ і ДАТ, що супроводжувалось покращенням чутливості тканин до інсуліну за рахунок зменшення проявів гіперінсулінемії. Продемонстрована доцільність застосування моксонідіну для лікування ГХ як на тлі ПХМ, так і РФМ для корекції АТ та покращення інсулінчутливості у хворих високого кардіометаболічного ризику.

Після проведення комплексу обстеження **всім хворим проводилось визначення ССР**, використовуючи шкали: SCORE (стандартна шкала), SCORE_{HDL}, SCORE_{BMI}, PROCAM, FRAMINGHAM, DRS, IRIS-II. Згідно отриманих результатів (табл. 4) у всіх трьох групах середній рівень ризику знаходився в межах помірною та низького. Проте згідно кардіометаболічної шкали DRS у всіх обстежених хворих визначено високий ризик (≥ 9 балів) розвитку ЦД 2 типу на протязі наступних 10 років, слугуючи підтвердженням концепції щодо того, що менопауза несе в собі загрозу розвитку маніфестних порушень вуглеводного обміну. 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 та 2 групах, було обраховано ризик розвитку судинних ускладнень на тлі ЦД з використанням шкали IRIS-II.

Таблиця 4

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 _{BMI}	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 атеросклеротичними бляшками. Результати без бляшок лишаються в верхніх графах.

Згідно 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 ПХМ без МГТ існує не тільки загроза виникнення ЦД, але й створюються умови для його макросудинних та мікросудинних ускладнень. Прикінцевим етапом оцінки серцево-судинного ризику за шкалами SCORE був аналіз з визначенням атеросклеротичних бляшок за результатами проведення УЗД каротід. В 1 групі

хворих з ГХ та ПХМ без 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 – лише у 2 хворих (5,4 %), а в 3 групі хворих з РФМ – лише у 5 хворих (13,1 %). Це свідчить про суттєве переважання існуючого атерогенного потенціалу у хворих 1 групи з ПХМ без МГТ яке після гістероваріоектомії не було скомпенсовано гормональною терапією.

Згідно кореляційного аналізу найбільш тісний корелятивний зв'язок між товщиною КІМ і факторами ризику виявлено в 1 групі, що в порядку зменшення становить: НbA1c($r=0,76, P<0,001$) \Rightarrow глюкоза крові ($r=0,75, P<0,001$) \Rightarrow \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: НbA1c ($r=0,49, P=0,002$) \Rightarrow глюкоза крові ($r=0,45, P=0,016$) \Rightarrow \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 ХЛПНЩ($r=0,32, P=0,030$).

Реєстрація атеросклеротичних бляшок за даними УЗД каротід має бути маркером для відміни МГТ та переходу на негормональні адаптивні препарати.

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 АГ (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 ЗГТ 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 моксонідіну 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 враховувати 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 ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

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. 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).*

3. 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).*

4. Ілюшина Г. Я. Порушення вуглеводного обміну та компоненти метаболічного синдрому в пацієток 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).*

5. Mitchenko O. I. Hypertension in women with pathologic menopause: definition and optimization of cardiovascular risk / Mitchenko O. I., Romanov V. Yu., Pyushina G. Ya. // Український терапевтичний журнал. – 2016. – № 1. – С. 19–24. *(Здобувач особисто обстежувала хворих, проводила статистичну обробку даних, приймала участь у написанні статті).*

6. 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).*

7. 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).*

8. 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).*

9. 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).*

10. 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).*

11. 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).*

12. 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).*

13. Metabolic syndrome at the women and men: whether are differences? / O. Mitchenko, V. Romanov, T. Belyaeva, I. Chulaevska, A. Plyushina, 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 тез).*

14. Metabolic syndrome in hypertensive perimenopausal women: predominating role of abdominal obesity or deficiency of estrogens? / A. Plyushina // J. of Hypertens. – 2011. – Vol. 29, e-Suppl. A. – P. 9.253. *(Здобувач приймала участь в обстеженні хворих, сформулювала текст тези).*

15. Plyushina G. Post-surgical menopause as the way to the formation of arterial hypertension and Yentl syndrome / G. Ilyushina, 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).*

16. Plyushina A. Early markers and formation of atherosclerosis in patients with post-surgical menopause at Yentl syndrome / A. Ilyushina, 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).*

17. Plyushina A. Hypertension, cardiovascular and cardiometabolic risk in women with postsurgical menopause / A. Ilyushina, O. Mitchenko, V. Romanov, T. Belyaeva // J. of Hypertens. – 2014. – Vol. 32. – P. 356. *(Здобувач приймала участь в обстеженні хворих, формулюванні тексту тези).*

18. Plyushina G. Population risk factors in women with hypertension according to menopause / G. Plyushina, O. Mitchenko, V. Romanov // J. of Hypertens. – 2015. –

Vol. 33, Suppl. 1. – P. 346. *(Здобувач приймала участь в обстеженні хворих, формулюванні тексту тези).*

19. Pyushina G. Population risk factors and markers of atherosclerosis in women according to menopause / G. Pyushina, 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).*

АНОТАЦІЯ

Ілюшина Г. Я. Особливості метаболічного синдрому у жінок в клімактеричному періоді: підходи до діагностики та шляхи медикаментозної корекції. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Державна установа “Національний науковий центр “Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска” Національної академії медичних наук України. – Київ, 2016.

В основі роботи – дані субаналізу факторів кардіометаболічного ризику в жіночій когорті популяційного дослідження (532 респондентів у віці 30–69 років), залежно від наявності менопаузи та дані клінічного обстеження 112 жінок репродуктивного віку на тлі постхірургічної або ранньої фізіологічної менопаузи.

Визначена доцільність стратифікації кардіометаболічного та ССР у хворих з ГХ та МС на фоні пост хірургічної та ранньої фізіологічної менопаузи за шкалою SCORE з використанням УЗД сонних артерій. Проаналізована можливість корекції ССР та упередження ЦД 2 типу за рахунок менопаузальної гормональної терапії.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, метаболічний синдром, менопауза, серцево-судинний ризик.

АННОТАЦИЯ

Илюшина А. Я. Особенности метаболического синдрома у женщин в климактерическом периоде: подходы к диагностике и пути медикаментозной коррекции. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. – Государственное учреждение “Национальный научный центр “Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеска” Национальной академии медицинских наук Украины. – Киев, 2016.

В основе работы – данные субанализа популяционного исследования, касающегося 532 респондентов женского пола в возрасте 30–69 лет, в зависимости от наличия менопаузы и результаты обследования 112 женщин репродуктивного возраста ГБ и метаболическим синдромом (МС) на фоне постхирургической (ПХМ) или ранней физиологической менопаузы (РФМ).

Установлено, что согласно проведенному популяционному исследованию в женской когорте городского населения Украины зарегистрирован относительно более низкий по сравнению со средневропейским возраст формирования

менопаузы, что составляет $48,9 \pm 0,3$ года. Наступление менопаузы сопровождается ростом избыточной массы тела и ожирения в среднем до 81,4 % с преобладанием его абдоминального типа в 90,3 %; ростом распространенности артериальной гипертензии (с 30,2 % до 68,1 %), дислипидемий и сахарного диабета.

Выявлено, что у женщин репродуктивного возраста с ГБ и МС на фоне ПХМ без менопаузальной гормональной терапии (МГТ) достоверно чаще выявлялась избыточная масса тела и абдоминальный тип ожирения, что ассоциировалось со снижением суточных индексов АД, зарегистрированы наиболее изменения суточного профиля АД (37,8 % – “non-dipper” и в 5,5 % “night-peaker”), и достоверно чаще выявлялись признаки гипертрофии миокарда ЛЖ по анализу толщины МЖП и ЗСЛШ, массы миокарда и индексов массы миокарда. Выявлено, что у женщин репродуктивного возраста с ГБ и МС на фоне ПХМ без МГТ присутствуют проатерогенные сдвиги липидного обмена: наибольший процент изолированной гиперхолестеринемии (51,3 %), комбинированной дислипидемии (29,7 %) и всех дислипидемий (86,5 %) в целом, а также достоверно большие значения КИМ сонных артерий среди обследованных ($P < 0,01$), а также самый большой процент выявления у 31 больных (83,7 %) ранних маркеров атеросклероза в виде атеросклеротических бляшек в каротидах. У пациенток 2 группы, с ГБ и МС на фоне ПХМ, которые принимали МГТ, атеросклеротические бляшки регистрировались достоверно реже – лишь в 2 случаях (5,4 %) и служили критерием замены гормональной терапии на негормональные адаптивные методы лечения. Установлено, что у женщин репродуктивного возраста с ГБ и МС на фоне ПХМ без МГТ, зарегистрированы достоверно большие нарушения углеводного обмена, которые проявляются достоверным ($P < 0,01$) ростом уровня глюкозы натощак и в гликемическом профиле, характеристик инсулинорезистентности по индексу НОМА и гликозилированного гемоглобина. Продемонстрирована целесообразность применения моксонидина для лечения ГБ, как на фоне ПХМ, так и РФМ для коррекции артериального давления и улучшения инсулинчувствительности ($P < 0,01$).

Для оптимального расчета сердечно-сосудистого риска у женщин репродуктивного возраста с ГБ и МС на фоне ПХМ и РФМ целесообразно использовать шкалу SCORE с учетом регистрации атеросклеротических бляшек по данным УЗИ сонных артерий, а также вычислять риск возникновения СД 2 типа и прогрессирования его сосудистых осложнений по шкалам DRS и IRIS-II.

Ключевые слова: *метаболический синдром, гипертоническая болезнь, менопауза, сердечно-сосудистый риск.*

SUMMARY

Ilyushina G. Ya. Features of metabolic syndrome in women at menopause: approaches to diagnosis and drug correction ways. – In manuscript.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.11 – cardiology. – State Institution “National Scientific Centre “ Institute of Cardiology named after academician M. D. Strazhesko “ National Academy of Medical Sciences of Ukraine. – Kyiv, 2016.

The research is based on data sub-analysis cardiometabolic risk factors in the female cohort of population study (532 respondents aged 30–69 years), depending on the availability of data menopause and clinical examination of 112 women of reproductive age with H and MS in the background of post-surgical (PSM) or early physiological menopause (EPM).

Determined the feasibility of stratification cardiometabolic and cardiovascular risk (CVR) factors in patients with H and MS in the background PSM or EPM on a scale SCORE using ultrasound of the carotid arteries. The possibility of correction CVR and prevention of diabetes due to menopausal hormone therapy.

Keywords: *hypertension, metabolic syndrome, menopause, cardiovascular risk.*

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
HOMA	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