

Государственное образовательное учреждение дополнительного
профессионального образования «Уральская государственная медицинская
академия дополнительного образования Федерального агентства по
здравоохранению и социальному развитию»

На правах рукописи

Азаренкова Татьяна Анатольевна

**РОЛЬ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В
МОДИФИКАЦИИ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЖЕНЩИН С РАННИМ ЭСТРОГЕНДЕФИЦИТОМ**

14.01.05 – кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук
Н. Г. Вардугина

Челябинск – 2011

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | стр. |
|--|-----------|
| Список сокращений..... | 4 |
| Введение..... | 5 |
| Глава I. Обзор литературы..... | 12 |
| 1. Эстрогендефицит как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний..... | 12 |
| 1.1. Актуальность проблемы..... | 12 |
| 1.2. Биологические эффекты половых гормонов на сердечно-сосудистую систему..... | 13 |
| 1.3. Виды эстрогендефицита..... | 15 |
| 1.3.1. Естественный эстрогендефицит (своевременная менопауза)..... | 15 |
| 1.3.2. Синдром преждевременной недостаточности яичников и преждевременная менопауза..... | 20 |
| 1.3.3. Ранняя менопауза..... | 21 |
| 1.3.4. Хирургическая менопауза..... | 23 |
| 1.4. Роль раннего эстрогендефицита в формировании сердечно-сосудистого риска..... | 24 |
| 2. Современные методы лечения эстрогендефицита..... | 28 |
| 2.1. Заместительная гормональная терапия (ЗГТ)..... | 28 |
| 2.1.1. Эволюция заместительной гормональной терапии..... | 28 |
| 2.1.2. Влияние ЗГТ на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний..... | 33 |
| 2.1.3. Влияние ЗГТ на сердечно-сосудистый риск у женщин с ранним эстрогендефицитом..... | 35 |
| 2.2. Альтернативные методы лечения эстрогендефицита..... | 36 |
| 2.3. Резюме..... | 39 |
| Глава II. Материал и методы исследования..... | 40 |
| 1. Общая характеристика клинического материала | |

| | |
|--|------------|
| и дизайн исследования..... | 40 |
| 2. Методы исследования..... | 44 |
| 3. Динамическое наблюдение за женщинами с ранним эстрогендефицитом, получающими ЗГТ или негормональную терапию..... | 46 |
| 4. Методы статистического анализа исследуемого материала..... | 47 |
| Глава III. Результаты собственных исследований..... | 48 |
| 1. Общая характеристика клинического материала..... | 48 |
| 1.1. Анамнестические данные | 48 |
| 1.2. Клинико-лабораторные данные..... | 50 |
| 1.3. Оценка коронарного риска у женщин с ранним эстрогендефицитом | 55 |
| 1.4. Сравнительная характеристика групп женщин, получающих заместительную гормональную терапию или негормональную терапию..... | 58 |
| 2. Динамическое наблюдение за женщинами с ранним эстрогендефицитом на фоне ЗГТ или гормональной терапии..... | 60 |
| 2.1. Результаты через 1 год исследования..... | 60 |
| 2.2. Результаты через 3 года исследования..... | 65 |
| 2.3. Результаты через 5 лет исследования..... | 70 |
| 2.4. Итоговые результаты динамического наблюдения женщин с ранним эстрогендефицитом, получающими ЗГТ или негормональную терапию..... | 78 |
| 3. Стратификация сердечно-сосудистого риска женщин с ранним эстрогендефицитом через 5 лет исследования..... | 91 |
| Глава IV. Обсуждение полученных результатов..... | 94 |
| Выводы..... | 107 |
| Рекомендации по использованию результатов исследования | 108 |
| Библиографический список..... | 109 |

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АО – абдоминальное ожирение

ДАД – диастолическое артериальное давление

E₂ – эстроген

ЗГТ – заместительная гормональная терапия

ИМТ – индекс массы тела

K_A – коэффициент атерогенности

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ММС – менопаузальный метаболический синдром

МПА – медроксипрогестерона ацетат

МС – метаболический синдром

ОБ – окружность бедер

ОР – относительный риск

ОТ – окружность талии

ОХС – общий холестерин

ПНЯ – преждевременная недостаточность яичников

РЭД – ранний эстрогендефицит

САД – систолическое артериальное давление

СПНЯ – синдром преждевременной недостаточности яичников

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССР – сердечно-сосудистый риск

ССС – сердечно-сосудистая система

ТГ – триглицериды

ФР – факторы риска

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЭД – эстрогендефицит

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сердечно-сосудистые заболевания занимают ведущее место в структуре общей смертности населения трудоспособного возраста в экономически развитых странах. В России уровень смертности от болезней системы кровообращения является одним из самых высоких в мире и достигает 48% у мужчин и 66% у женщин (Мамедов М.Н. и соавт., 2008). Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) у женщин возникают примерно на 10 лет позже, чем у мужчин, однако темпы роста заболеваемости, потери трудоспособности, выраженная степень инвалидизации, показатели смертности от кардиоваскулярной патологии у женщин выше, чем у мужчин (Кобалава Ж.Д., 2004; Чазова И.Е. и соавт., 2008; Лазебник Л.Б., 2008; Сметник В.П., 2009).

Большинство исследователей эти неблагоприятные тенденции в женской популяции связывают с накоплением взаимоотягощающих факторов риска (ФР), обусловленных изменениями гормонального статуса женщин в пери- и постменопаузе. «Менопауза относится к числу факторов риска ИБС, поскольку снижение функции яичников обладает потенциальным негативным эффектом на состояние сердца, сосудов, артериальное давление и ряд метаболических параметров» (Шардин С.А. и соавт., 1997, Сухих Г.Т. и соавт., 2009). Негативные изменения факторов сердечно-сосудистого риска у женщин в менопаузе в дальнейшем приводят к развитию осложнений с высокой степенью риска преждевременной смерти (Сухих Г.Т. и соавт., 2009; Rosano G.M., 2009; Сметник В.П., 2006).

Особенно актуальна проблема раннего эстрогендефицита, выступающая как фактор риска снижения репродукции женщин (Mikkelsen T.F., 2007), и как ФР раннего развития и высоких темпов роста сердечно-сосудистой заболеваемости и ранней кардиоваскулярной смертности (Кобалава Ж.Д., 2004; Atsma F. и соавт., 2006; Archer D.F., 2009; Parker

W.H., 2009). Это подтверждают результаты исследований последних лет, указывающие на увеличение сердечно-сосудистой смертности среди молодых женщин в возрасте 35-44 лет в среднем на 1,3% ежегодно (Ford E.S., 2007). Эпидемиологические исследования прогнозируют рост числа женщин с ранним эстрогендефицитом (РЭД) в силу увеличения социально-поведенческих, экологических и ятрогенных факторов (Sklar С.А. и соавт., 2006), что, согласно научно-обоснованной концепции превентивной кардиологии, диктует необходимость активного выявления признаков РЭД, раннего выявления и адекватной коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у молодых женщин.

В настоящее время накоплено много данных о протективной роли женских половых гормонов в отношении липидного, углеводного обмена, эндотелия сосудов, а также о потенциальных возможностях заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Признается положительная роль эстрогенов на сердечно-сосудистую систему и функцию сосудов, не пораженных атеросклерозом, зависимость эффекта от класса прогестагенов, но неправомочность использования ЗГТ для вторичной профилактики ИБС (Международное общество по менопаузе, 2004). В Позиции Международного общества по менопаузе 2008 года отражено мнение, о том, что ЗГТ, начатая в возрасте младше 60 лет, не увеличивает риск кардиоваскулярных заболеваний, а может уменьшить его. Консенсус Российских кардиологов и гинекологов по вопросам сердечно-сосудистого риска у женщин в пери- и постменопаузе (2008) определил роль ЗГТ как высокоэффективной терапии менопаузальных расстройств, которую «нельзя рекомендовать только с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний».

Большинство мировых исследований посвящены женщинам со своевременной, в возрасте после 45 лет, естественной или хирургической менопаузой, а женщинам с РЭД уделяется недостаточно внимания, что, вероятно, связано с трудностями создания репрезентативных групп (MacLennan А.Н. и соавт., 2007). На данном этапе не существует консенсуса о

прогностической значимости различных ФР у молодых женщин, находящихся в периоде пери- или постменопаузы, недостаточно изучена отдаленная эффективность ЗГТ на данные факторы, неоднозначны и условны сведения о риске осложнений ЗГТ у женщин с РЭД, поскольку большинство из них экстраполируется с популяции старших женщин со своевременной менопаузой. Регламентирующие документы утверждают возможность применения ЗГТ с целью первичной профилактики ССЗ у женщин с ранней или преждевременной менопаузой, по крайней мере, до среднего возраста наступления менопаузы (Чазова Е.И. и соавт., 2008; Сухих Г.Т. и соавт., 2009), однако целесообразность этого метода не доказана в силу недостаточности исследований у этой группы лиц (Bittner V., 2009).

Стратификация сердечно-сосудистого риска (ССР) у молодых женщин в условиях эстрогендефицита представляется достаточно перспективной, поскольку влияние возраста на модифицируемые факторы риска у данного контингента минимально. Имеющиеся в литературе сведения о ФР ССЗ у молодых женщин с различными видами РЭД, а также их модификации под влиянием ЗГТ, в российской и зарубежной печати немногочисленны, и во многом противоречивы. Следовательно, определение роли ЗГТ в профилактике кардиоваскулярных заболеваний предполагает изменение традиционных подходов к лечению женщин с ранним эстрогендефицитом и является чрезвычайно актуальным.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить влияние заместительной гормональной терапии на модификацию факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с ранним эстрогендефицитом.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Изучить распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (курение, абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия,

дислипидемия, эмоциональный стресс, отягощенная наследственность по ранней менопаузе) среди женщин с ранним эстрогендефицитом и у лиц контрольной группы без эстрогендефицита.

2. Стратифицировать общий сердечно-сосудистый риск у женщин с ранним эстрогендефицитом.
3. Определить динамику изучаемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с ранним эстрогендефицитом после пятилетнего применения заместительной гормональной терапии и в контрольной группе.
4. Сопоставить общий сердечно-сосудистый риск у женщин с ранним эстрогендефицитом до и после пятилетнего применения заместительной гормональной терапии.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ

В условиях контролируемого клинического исследования установлены значимые различия по частоте встречаемости факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди женщин 35-45 лет с ранним эстрогендефицитом по сравнению с женщинами аналогичного возраста без эстрогендефицита. Определены ведущие факторы, влияющие на общий сердечно-сосудистый риск у женщин с ранним эстрогендефицитом.

Впервые предложена новая шкала стратификации общего сердечно-сосудистого риска для женщин с ранним эстрогендефицитом.

В условиях сравнительного исследования получены доказательные научные данные о положительном влиянии долгосрочной заместительной гормональной терапии на частоту факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с ранним эстрогендефицитом в виде стабилизации модифицируемых факторов риска, таких как индекс массы тела, абдоминальное ожирение, уровень артериального давления, дислипидемия, а также общего сердечно-сосудистого риска.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Предложены новые подходы к стратификации сердечно-сосудистого риска у молодых женщин на основе комплексной оценки наследственных, поведенческих, антропометрических, гемодинамических, метаболических факторов риска с учетом эстрогенпродуцирующей функции яичников.
2. Установлена достоверная стабилизация отдельных модифицируемых факторов риска и общего сердечно-сосудистого риска у женщин с ранним эстрогендефицитом, получающих заместительную гормональную терапию в течение пяти лет, по сравнению с лицами, получающими негормональную терапию, что доказывает преимущество данного вида терапии в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у данной категории лиц.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Женщины с ранним эстрогендефицитом значительно отличаются от ровесниц без эстрогендефицита высокой частотой эмоционального стресса, отягощенной наследственности по ранней менопаузе, артериальной гипертензии, абдоминального ожирения, атерогенных дислипидемий.
2. При стратификации сердечно-сосудистого риска у молодых женщин с ранним эстрогендефицитом необходимо учитывать отягощенную наследственность по ранней менопаузе, наличие артериальной гипертензии и нарушений липидного обмена.
3. Применение заместительной гормональной терапии в течение пяти лет у женщин с ранним эстрогендефицитом сопровождается стабилизацией темпов роста массы тела, абдоминального ожирения, улучшением липидного профиля крови, снижением частоты развития артериальной гипертензии.
4. Женщинам с ранним эстрогендефицитом целесообразно назначение заместительной гормональной терапии с целью стабилизации общего сердечно-сосудистого риска и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТЫ В ПРАКТИКУ

Результаты научного исследования используются в практической деятельности городского специализированного приема женщин с патологией климактерического периода, а также в женской консультации МУЗ ГКБ №5, г. Челябинск, в учебном процессе кафедры терапии, функциональной диагностики, профилактической и семейной медицины Уральской государственной медицинской академии дополнительного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию (ГОУ ДПО УГМАДО Росздрава).

ПУБЛИКАЦИИ И АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них четыре научные статьи (одна – в научном рецензируемом журнале, определенном Высшей аттестационной комиссией, – «Российский кардиологический журнал»), шесть – тезисы научного доклада, одно положительное решение по заявке на патент.

Основные положения диссертационной работы представлены на Первом Российском конгрессе с международным участием по менопаузе (Москва, 2001), Российской научно-практической конференции «Новые горизонты гинекологической эндокринологии» (Москва, 2002), Российской научно-практической конференции «Современная кардиология: наука и практика» (Санкт-Петербург, 2007), областной научно-практической конференции «Актуальные проблемы практической медицины» (Челябинск, 2008), Всероссийской конференции с международным участием «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация» (Москва, 2009), Российском национальном конгрессе кардиологов «Кардиология: реалии и перспективы» (Москва, 2009).

Фрагменты результатов научного исследования доложены на областной научно-практической конференции «Здоровье женщины

пограничного возраста» (Челябинск, 2007), на совместном заседании кафедры терапии, функциональной диагностики, профилактической и семейной медицины ГОУ ДПО УГМАДО Росздрава (Челябинск, 2008).

СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ

Содержание диссертации изложено на 141 странице машинописного текста. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, глав «Материал и методы исследования», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение полученных результатов», выводов, рекомендаций по использованию результатов исследования и библиографического списка. Работа иллюстрирована 21 таблицей и 23 рисунками. Библиографический указатель включает 237 источников (53 отечественных и 184 зарубежных).

ГЛАВА I

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1. Эстрогендефицит как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин

1.1. Актуальность проблемы

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и их осложнения занимают лидирующее место среди причин высокой смертности и ранней инвалидизации во многих экономически развитых странах, в том числе в России [21, 105]. У женщин показатели смертности, потери трудоспособности и выраженная степень инвалидности от данной патологии выше, чем у мужчин [19, 41]. Тревожны результаты исследования американских ученых, которые отметили в последние годы увеличение кардиоваскулярной смертности среди молодых женщин в возрасте 35-44 лет в среднем на 1,3% ежегодно [111].

На сегодняшний день не вызывает сомнений, что эти неблагоприятные тенденции связаны с овариальным гормональным эстрогендефицитом (ЭД) у женщин в пери- и постменопаузе [30, 204]. «Менопауза относится к числу факторов риска ИБС, поскольку снижение функции яичников обладает потенциальным, негативным эффектом на состояние сердца, сосудов, артериальное давление и ряд метаболических параметров» [33]. Нарушение гормонального равновесия способствует значительному увеличению риска развития кардиоваскулярной патологии и ее осложнений [1, 112]. Тем не менее, некоторые исследования опровергают данное заключение. Например, в проспективном исследовании, проведенном G. Colditz и соавт. (1987), включавшем 121 700 женщин, было показано, что естественная менопауза при отсутствии анамнеза курения не является независимым фактором риска развития ИБС [162]. Исследование NHANES (National Health and Examination Survey) косвенно подтверждает эти выводы, показывая, что при

естественной менопаузе, протекающей без осложнений, возраст не является достоверным предиктором коронарной смерти [115].

В мире средняя продолжительность жизни женщин увеличилась с 50.0 до 81.7 лет [235]. Диапазон среднего возраста менопаузы, который изучили среди 19 000 женщин в 11 странах в Европы, Америки, Азии, Австралии, и Африки составил 49 - 52 года [166]. Учитывая средний возраст менопаузы 51.4 года, женщины в развитых странах одну треть своей жизни проживают в состоянии эстрогендефицита [169]. Мировые популяционные исследования предполагают увеличение количества постменопаузальных женщин к 2030 году до 1 200 миллионов [200]. «Менопауза – четко определяемое биологическое событие, является предвестником многих потенциальных проблем со здоровьем, которые могут повлиять не только на качество, но и на продолжительность жизни женщины» [33]. Поэтому понимание воздействия менопаузы на женское здоровье становится все более и более важным.

1.2. Биологические эффекты половых гормонов на сердечно-сосудистую систему

Эффекты эстрогенов реализуются через специфические α - и β -рецепторы, которые локализуются в миокарде, гладкомышечных клетках сосудов и эндотелиальных клетках [118]. Выделяют негеномный эффект [211], т.е. независимый от изменений генной экспрессии и обуславливающий немедленную эндотелий-зависимую вазодилатацию с активацией синтеза оксида азота и простаглицлина [167] и торможением вазоконстрикторных факторов (эндотелина-1, тромбоспандина) [153], что оказывает модулирующее влияние на эндотелий и сосудистый тонус [3, 100, 220].

Геном-опосредованный эффект связан с конформационными изменениями структуры рецептора при связывании с гормоном и способствует улучшению эндотелиальной функции и ответной реакции стенки сосудов на различные повреждающие воздействия, в том числе на

факторы развития атеросклероза [157]. Протективное действие эстрогенов проявляется и в эндотелий-независимом влиянии на стенку сосудов [170]. Обладая свойствами, подобными антагонистам кальция, эстроген играет большую роль в поддержании сосудистого тонуса [158]. По данным различных исследований эстрогены способны замедлять апоптоз кардиомиоцитов, оказывать противовоспалительное [234], антиоксидантное действие [145]. В пользу кардиопротекции эстрогенов говорят результаты исследований молодых женщин в различные фазы менструального цикла, когда была обнаружена увеличенная уязвимость к коронарным событиям во время и сразу после менструации, то есть когда эндогенные концентрации эстрогена очень низки [129].

Протективное действие эстрогенов на сердечно-сосудистую систему (ССС) на одну четвертую обусловлено их положительным влиянием на метаболизм липидов и липопротеидов, что проявляется ускорением катаболизма липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), замедлением распада и снижением окисления липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), снижением уровня общего холестерина, липопротеина А и апо-липопротеина В [40]. Немаловажную роль эстрогены играют в увеличении секреции инсулина и повышении чувствительности к нему [179, 213], а также в поддержании гомеостаза и фибринолиза [36]. Исследования М. Jayachandran и соавт. (2009) показали, что эстрогены модулируют антитромботические свойства сосудистого эндотелия [137].

Прогестерон реализует эффекты через А и В рецепторы, количество которых в сердечно-сосудистой системе модулируется эстрогеном, поэтому изолированно его действие не рассматривается. Известно, что прогестерон обладает антиминералокортикоидным действием, способен действовать как антагонист эстрогенов, подавляя эндотелий-зависимую вазодилатацию [81, 73], антиоксидантные эффекты эстрадиола [231].

1.3. Виды эстрогендефицита

Климактерический период (климактерий) – физиологический переход от репродуктивного к нерепродуктивному состоянию с доминированием клинических проявлений эстрогенного дефицита, обусловленного снижением и, в последующем, прекращением функции яичников. [45]. Это период эндокринного старения женщины с прогрессивным повышением уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в плазме крови и сопутствующее ему снижение уровня эстрадиола, независимо от расы, курения, социального положения женщины [16, 81]. Это состояние является ведущим признаком перименопаузы – фазы климактерия от появления первых климактерических симптомов (изменение менструального цикла, симптомов эстрогендефицитного состояния) до двух лет после последней самостоятельной менструации, особенностью которой является непрогнозируемая флюктуация уровней половых гормонов.

Менопауза – закономерное прекращение менструаций вследствие снижения активности фолликулярного аппарата яичников, о наступлении которой можно судить при наличии аменореи в течение 12 последовательных месяцев [34]. Постменопауза – период времени, следующий за менопаузой, характеризующийся отсутствием гормонпродуцирующей функции яичников, независимо наступил ли он спонтанно или был индуцирован.

1.3.1. Естественный эстрогендефицит (своевременная менопауза)

Средний возраст наступления менопаузы в России составляет 51-53 года и «определяется не только хронологическим возрастом женщины, но и периодом времени до менопаузы, включая факторы, связанные со стилем жизни, окружающей средой, фертильностью и наследственностью» (Сметник В.П., 2006.). По данным различных исследований у 25% женщин менопауза наступает в возрасте до 45 лет, у 25% – после 50 лет [45].

По современным представлениям у женщин на фоне дефицита половых гормонов, независимо от возраста, происходит прибавка массы тела за счет увеличения количества жира, уменьшения мышечной и костной массы [45,83]. По данным М.А. Репиной (2003) увеличение массы тела у женщин связано с началом перименопаузального перехода. В этой группе женщин с ожирением встречается только 7%, а в более позднем периоде, в постменопаузе, число их возрастает в 3 раза [35]. М. Gambacciane и соавт. (2001) отметили, что примерно у 60% женщин после наступления менопаузы происходит увеличение веса тела на 2,5-5 кг [196]. R. Hardy и соавт. (2000) выявили данную связь лишь у курящих женщин [119].

Некоторые авторы не находят менопаузу независимым фактором увеличения индекса массы тела (ИМТ), а связывают увеличение ИМТ и абдоминальное ожирение в большей степени с возрастными изменениями, чем с менопаузой. [116, 195]. Т. Douchi и соавт. (2002), изучая вклад возраста женщины и менопаузы в изменения массы жировой ткани, пришли к выводу, что перераспределение жировой ткани по типу андроидного ожирения и увеличение общего количества жира в основном зависят от возраста, а не от менопаузы [198]. Однако, даже в отсутствии увеличения веса, распределение жировой ткани, по мнению многих ученых, изменяется в период менопаузы в сторону абдоминального ожирения, причем риск его увеличивается в первые пять лет постменопаузы [226, 184]. Н.К. Park и соавт. (2010) подчеркнули связь окружности талии (ОТ) и с возрастом, и с менопаузой [174]. Увеличение окружности талии, окружности бедер (ОБ), веса тела, и частые колебания веса ухудшают эндотелий-зависимый миокардиальный кровоток у женщин в период постменопаузы, что может влиять на сердечно-сосудистый риск [232].

«Важнейшим фактором, инициирующим каскад сердечно-сосудистого континуума, является артериальная гипертензия» [29], распространенность которой к 2006 году составила 37,2%, среди мужчин и 40,4% среди женщин [2]. Частота данного фактора риска в женской популяции значимо

увеличивается с возрастом: до 40 лет артериальная гипертензия (АГ) выявлена у 11% женщин, в 40-49 лет – у 26%, 50-59 лет – у 49%, 60-69 лет – у 64% женщин [26].

Большинством исследований продемонстрирована высокая распространенность АГ (38,7%) [197, 228] и более высокий уровень артериального давления (АД) [126] у женщин в постменопаузе, причем наступление естественной и хирургической менопаузы сопровождается увеличением систолического артериального давления (САД), на 0,5 мм.рт.ст. превышающим прирост, связанный с возрастом [22]. Проспективное исследование АД у пре-, пери- и постменопаузальных женщин продемонстрировало возраст-зависимое повышение САД на 4-5 мм.рт.ст. и 3-х кратное увеличение риска развития артериальной гипертензии у постменопаузальных женщин в течение 5-летнего периода [163, 205]. М. Coylewright и соавт. (2008) отметили нейрогуморальные механизмы влияния менопаузы на АД [84]. В исследовании WHI у 39% женщин выявлено высокое нормальное АД, которое ассоциировалось с повышением риска смертности от сердечно-сосудистых осложнений (ОР=1,66) [187].

Возрастно-половой диморфизм АГ во многом обусловлен динамикой уровня женских половых гормонов в климактерическом периоде. Многообразные механизмы, ответственные за развитие АГ в менопаузе, взаимно потенцируют эффекты дефицита гормонов и старения как такового. Формирование гормонального дефицита в менопаузе приводит к нарушению общего периферического сопротивления в результате дисбаланса вазоактивных гормонов, нарушения пролиферации и функционирования гладкомышечных клеток, перераспределения натрия в организме. Помимо этого, гипоэстрогения имеет опосредованные эффекты на механизмы АГ, такие как активации симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, изменение веса, пропорций тела, развитие инсулинорезистентности [197]. К характерным особенностям АГ у женщин в перименопаузе относятся преимущественное повышение систолического

артериального давления АД, более высокие уровни пульсового АД, частоты сердечных сокращений, сердечного индекса и вариабельности АД. В постменопаузе гиперкинетический тип гемодинамики сменяется гипокинетическим с постепенным ростом общего периферического сосудистого сопротивления, повышением чувствительности к хлориду натрия и склонностью к отечному синдрому [18, 25, 28].

Некоторые проспективные исследования не подтвердили специфического влияния менопаузы на повышение АД в течение менопаузального перехода [60, 68], другие отметили повышение АД в течение нескольких последних лет постменопаузы [133, 156, 212].

Относительные независимые вклады менопаузы и возраста в изменения липидного профиля до сих пор остаются неясными. В ранних одномоментных проспективных исследованиях показано, что менопауза связана с повышением плазменных уровней ОХС, ТГ, ЛПНП и снижением ЛПВП [221, 179, 151]. Позитивное воздействие эстрогенов на уровень липидов отмечалось даже в клинических исследованиях, не подтвердивших эффективность ЗГТ в профилактике ССЗ, таких как HERS (Heart and Estrogen / progestin Replacement Study) и WHI (Women's Health Initiative) [121, 237].

В дальнейших исследованиях показана зависимость липидного обмена от фазы менопаузы. Так, К.А. Matthews и соавт. (2007) выявили данные изменения в перименопаузе, тогда как в постменопаузе зарегистрированы повышение уровня АД и глюкозы [156]. Анализ липидных факторов риска в исследовании SWAN, показал, что риск увеличения ЛПНП у женщин в перименопаузе в 2 раза превышал данный показатель по сравнению с ровесницами без нарушений овариальной функции и достиг максимума в поздней пери- и ранней постменопаузе, в то время как изменения на ранних стадиях менопаузы были минимальны. Увеличения липидов были наименьшими среди женщин, имеющих значительные изменения до менопаузы [60]. А. Carol и соавт. (2009) утверждают, что ОХС и ЛПНП существенно увеличиваются в течение года до и после менопаузы одинаково

во всех этнических группах, тогда как другие факторы риска были сопряжены с возрастом [147]. В тоже время С.М. Schubert и соавт. (2006) находят связь менопаузы только с ЛПНП, а возраст - важным независимым предиктором для гиперхолестеринемии [149].

Абдоминальное ожирение, дислипидемия и нарушения углеводного обмена в климактерии приводят к формированию менопаузального метаболического синдрома (ММС), который можно рассматривать как срыв механизмов адаптации нейроэндокринной системы на воздействие различных эндогенных и экзогенных стрессорных факторов, определяющим из которых является эстрогендефицит [8, 31, 184]. Однако для верификации ММС наличие ожирения не является обязательным, а проявления вышеуказанного синдрома часто встречаются у пациенток с нормальным ИМТ [11]. По данным Российского исследования распространенность метаболического синдрома (МС) у женщин увеличивается с возрастом: в возрастном диапазоне 30-39 лет данная патология выявлена у 1%, в 40-49 лет – у 3,6%, в 50-59 лет – у 9% респондентов [164]. Общеизвестно, что наличие МС повышает риск развития сердечно-сосудистой патологии в 4 раза, а смертность от осложнений – в 3 раза [14], риск развития сахарного диабета – в 5 раз [131]. Анализируя результаты исследования SWAN, I. Janssen и соавт. (2008) отметили наличие МС у 13,7% женщин в пременопаузальном или раннем перименопаузальном периоде, причем риск развития патологического синдрома был достоверно выше в перименопаузе, чем в постменопаузе (ОР составил 1,45 и 1,24 соответственно). Ученые выдвинули гипотезу о независимом доминирующем влиянии тестостерона на увеличение распространенности ММС в перименопаузе [161]. С. Molly и соавт. (2003) предположили, что возрастание сердечно-сосудистого риска у женщин в постменопаузе происходит только при наличии у них МС [78]. Некоторые клинические исследования не подтвердили влияния менопаузы на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний [160].

1.3.2. Синдром преждевременной недостаточности яичников и преждевременная менопауза

Спонтанный клинико-лабораторный синдром в возрасте 36-40 лет, включающий вторичную аменорею на фоне дефицита половых гормонов и повышенного уровня гонадотропинов, обозначен как преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) или синдром преждевременной недостаточности яичников (СПНЯ) [139, 48]. Частота данной патологии у женщин моложе 40 лет составляет около от 0,9 до 1,2% [188], причем в возрасте 30-40 лет один случай на тысячу женщин. Предполагается увеличение данного показателя в ближайшем будущем за счет увеличения ятрогенного фактора при лечении онкологических заболеваний у молодых женщин [189].

СПНЯ и преждевременная менопауза – термины, отражающие единый этиопатологический комплекс изменений, отличающиеся друг от друга возможным возобновлением функциональной активности яичников в 50% случаев, наступлением беременности – в 5-10% при СПНЯ [148].

СПНЯ описывается как «многофакторный синдром», в развитии которого могут принимать участие генетические [7, 48, 223] и аутоиммунные механизмы [109, 130, 113]. W. Vegetti и соавт. (2000) в исследовании 160 женщин с вторичной аменореей выявили семейный характер у лиц со СПНЯ в 28,5% случаев, причем заболевание наблюдалось у двух и более женщин в семье и передавалось как по материнской, так и по отцовской линии [192]. По данным Vujovic S. в 74-90% случаев ПНЯ может быть идиопатической, в 4-33% – семейной или спорадической [230]. L. Falsetti и соавт. (1999) выявили иммунологическую причину у 45% женщин с ПНЯ [108]. Различными авторами рассматриваются инфекционно-токсические, социально-поведенческие факторы внешней среды, а также ятрогенные причины, такие как хирургические вмешательства, химиотерапия, лучевая терапия и т.д. [146, 173, 186, 199, 202].

1.3.3. Ранняя менопауза

Наличие климактерического симптомокомплекса (климактерический синдром и различные нарушения менструального цикла) на фоне эстрогенного дефицита в возрасте 40-45 лет рассматривается как ранняя спонтанная менопауза [23]. Распространенность ранней менопаузы составляет 25-30% от всей женской популяции [12], хотя эпидемиологические исследования в доступной литературе немногочисленны.

Этиология ранней менопаузы частично отличается от СПНЯ [193]. Наследственный характер выявлен в 50% случаев, причем ранняя менопауза регистрировалась у двух и более женщин в семье [192].

Из поведенческих факторов, оказывающих влияние на возраст наступления менопаузы, достаточно изучен такой фактор риска как курение. Большинство исследований подтверждают положительную корреляцию курения с более ранним возрастом естественной менопаузы [91, 107]. Тем не менее, некоторые исследователи не выявили значительной связи между курением и ранним наступлением менопаузы [142], другие отметили данную ассоциацию лишь у злостных курильщиков (более 14 сигарет в сутки), а у женщин, выкуривающих 1-13 сигарет в сутки, возраст наступления менопаузы не отличался от некурящих женщин [229].

В экспериментальных исследованиях доказана роль стресса как ведущего повреждающего фактора, воздействующего на эндокринные железы и эндотелий сосудов, запускающих процессы атерогенеза и активацию симпато-адреналовой системы с повышением вазоконстрикции и тромбогенеза [15, 27, 63]. С.Р. Гиляревским (2008) отмечена роль психоэмоционального стресса в развитии кардиомиопатии у женщин в постменопаузе [10]. Большинство исследований выявили значительную связь между низким уровнем образования [199, 173], социально-экономического статуса [86], однако некоторые авторы утверждают об отсутствии такой взаимосвязи [191, 202].

Противоречивые данные получены в исследованиях, изучающих влияние ИМТ на возраст наступления менопаузы, большинство из которых выявили прямую зависимость низкой массы тела и ранней менопаузы [120, 222]. Отсутствие такой взаимосвязи отмечено Т.Ф. Mikkelsen и соавторами (2007) [91].

Мультиэтническое исследование K.D. Henderson и соавт. (2008), охватившее около 96 тысяч женщин со всего мира показало, что главным независимым показателем времени наступления естественной менопаузы является этническая (расовая) принадлежность, а другие факторы, включая социально-экономические, поведенческие, образ жизни и т.д., не изменяют расово-этническую специфику менопаузального возраста [186].

По мнению исследователей Р. А. Ortega-Ceballos и соавт (2006), количество ооцитов в яичнике предопределено, и любые пагубные воздействия ухудшают овариальную функцию и уменьшают продолжительность репродукции, что подтверждается взаимосвязью биологических факторов, в частности акушерско-гинекологического анамнеза, с возрастом наступления менопаузы [199].

Несмотря на большое количество данных о влиянии своевременной естественной менопаузы на ФР ССЗ, мало известно о сердечно-сосудистых эффектах гормонального дефицита у молодых женщин, у которых глубокие биохимические и метаболические изменения происходят на 10-15 лет раньше и, соответственно, риски развиваются более длительное время и отличаются от таковых у их сверстниц с нормальной овариальной функцией.

M.D. Sammel и соавт. (2003) при изучении перименопаузальных женщин 35-47 лет не выявили никакой ассоциации гормонального фона с прибавкой массы тела и высказали предположение о зависимости веса тела от психологических факторов [233].

Исследования липидного профиля в менопаузальный период у молодых женщин с ранним эстрогендефицитом немногочисленны, но во всех отмечена связь преждевременной или ранней естественной или

хирургической менопаузы с негативными изменениями атерогенных фракций [16, 49, 52, 53, 148]. Эндогенные гормоны, по мнению F.R. Perez-Lopez и соавт. (2010), включая эстрадиол и андрогены, ответственны за тонкие сердечно-сосудистые изменения перед развитием явного атеросклероза у молодых женщин [201].

Е.Л. Федорова и соавт. (2007) выявили особенности углеводного обмена у женщин в зависимости от возраста и гормонального статуса, подчеркивая, что инсулин-глюкозные параметры у здоровых молодых женщин достоверно не различаются при изменении функционального состояния яичников [50], но положительно коррелируют с длительностью эстрогендефицитного состояния [51].

1.3.4. Хирургическая менопауза

Термин «хирургическая менопауза» используется по отношению к женщинам, менструальная функция которых была прекращена в результате удаления яичников, яичников и матки или только матки. Этот термин более широкий, чем «синдром овариэктомии», обязательным условием которого является полное или почти полное удаление яичников. То есть, синдром овариэктомии характеризуется кроме выключения менструальной функции обязательным хирургическим выключением функции яичников, а хирургическая менопауза – это именно последняя менструация как следствие удаления матки с или без яичников.

Выделяют следующие варианты хирургических вмешательств, приводящих к менопаузе: 1. овариэктомия без гистерэктомии; 2. гистерэктомия с овариэктомией; 3. гистерэктомия с сохранением одного или обоих яичников, или части яичника/яичников после их резекции. Первых два варианта хирургической менопаузы можно отнести к эстрогендефицитным состояниям. Одномоментное выключение функции яичников при их удалении в возрасте до 45 лет сопряжено с развитием синдрома овариэктомии различной степени тяжести у 60-80% женщин, увеличением

распространенности АГ по сравнению со сверстницами без ЭД – до 30,8% случаев [13], более выраженными изменениями антропометрических факторов и липидного профиля [53]. Односторонняя овариэктомия приводит к более раннему истощению функциональных возможностей оставшегося яичника, особенно при наличии неблагоприятных ФР [45]. При третьем варианте у большей части женщин оставленные яичники функционируют до возраста естественной менопаузы, а у 20—50% женщин функция их прекращается задолго до естественной менопаузы (примерно на 4 года раньше) [37], вызывая тем самым рост ССЗ за счет негативного влияния на факторы риска (АД, ИМТ) [20, 34].

В последние годы отмечается рост числа гинекологических заболеваний, требующих радикального хирургического вмешательства, и омоложение контингента оперированных женщин [37].

1.4. Роль раннего эстрогендефицита в формировании сердечно-сосудистого риска

«Женщины с нелеченными факторами риска ССЗ в большей мере подвержены развитию инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и внезапной смерти вследствие заболеваний сердца» (Pines A., 2005) [177]. Однако, прогностическая значимость факторов риска, приводящих к развитию ССЗ у женщин в менопаузе, остается спорной, поскольку трудно отдифференцировать эффекты старения организма от специфических проявлений эстрогендефицита.

У женщин, как правило, определяются множественные ФР ССЗ, которые имеют патогенетическую связь и взаимно утяжеляют друг друга [21, 41], что ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистого риска в 5,9 раз [17]. Анализ результатов эпидемиологического исследования ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities, 1987-2005 г.г.) показал, что наличие по крайней мере одного из четырех основных факторов риска (АГ, высокий

уровень ОХС, сахарный диабет, курение) способствовало развитию кардиальных событий в 77,1% случаев, а для пяти ФР (включая массу тела) – в 88,8%. Риск развития сердечной недостаточности для лиц с оптимальными ФР составил 0,18, для лиц с пограничными показателями – 0,35. Для женщин с благоприятными уровнями всех пяти основных ФР в младшем возрасте, случаи сердечно-сосудистой болезни редки, а отдаленные последствия и общая летальность намного ниже по сравнению с другими [110]. L.J. Shaw и соавт. (2009) сообщили о повышении риска летальности от ИБС с 1,5 до 9,1 при увеличении количества ФР с нуля до двух и более [210]. По рекомендации американской коллегии кардиологов, оценка общего сердечно-сосудистого риска для женщин должна проводиться в возрасте 45 лет, по крайней мере, каждые пять лет, а при наличии дополнительных рисков – более часто [55], по рекомендациям Международного общества по менопаузе оценка риска должна проводиться ежегодно с возраста 35 лет [34].

Проблема ранней менопаузы у женщин актуальна, поскольку долгосрочный дефицит половых гормонов может способствовать более раннему появлению сердечно-сосудистых болезней [52]. Большинство мировых исследований доказали достоверную корреляцию младшего возраста менопаузы и риска сердечно-сосудистых заболеваний. Так, проведенный F. Atsma и соавт. (2006) мета-анализ показал умеренный эффект ранней спонтанной менопаузы ($OR=1,27$) и выраженное влияние ранней хирургической менопаузы ($OR=4,55$) на риск ССЗ [64]. Высокий риск ИБС был зарегистрирован у женщин с преждевременной ($OR=1,53$) и ранней спонтанной менопаузой ($OR=1,42$) по сравнению с лицами 50-55-летнего менопаузального возраста ($OR=1,0$) [59], причем для каждой годовой задержки менопаузы риск развития ССЗ уменьшался на 3%, а риск летальности от ССЗ в возрасте до 60 лет – на 2% [57]. Эти данные подтвердили и другие исследования, выявившие увеличенный риск ИБС, связанный с ранним дефицитом эстрогенов [114, 155, 219].

У женщин с ранней гормональной дисфункцией выявлен более высокий риск преждевременной смерти, главным образом за счет кардиоваскулярной патологии [61, 99, 135, 136, 190]. Общая летальность, зарегистрированная в ходе 37-летнего исследования постменопаузальных женщин, была обратно пропорционально связана с возрастом естественной менопаузы [134]. Относительный риск смертности от всех причин у женщин в постменопаузе в возрасте до 40 лет составил 1,95 (у женщин с ПНЯ – 2,14), в возрасте 40-44 года – 1,39, в возрасте 45-49 лет – 1,03, риск смерти от инсульта – 3,07 [82, 132], а продолжительность жизни на 1,86 года меньше по сравнению с женщинами в менопаузе после 55 лет [58].

Анализируя результаты Фремингемского исследования, H.S. Kok и соавт. (2006) выдвинули альтернативную гипотезу о том, что кардиоваскулярный риск определяет возраст наступления менопаузы, а не наоборот, за счет овариального старения при ишемическом повреждении яичников [143]. В исследовании были найдены статистически значимая взаимосвязь более высокого уровня общего холестерина, веса и артериального давления в предклимактерический период с более ранним возрастом менопаузы. Уменьшение уровня холестерина и артериального давления в «предменопаузе» было статистически значимо связано с более поздним, а низкий вес – со значительно более ранним возрастом менопаузы. Увеличение на каждый 1 % риска по Framingham шкале в пременопаузальный период было связано с уменьшением возраста менопаузы на 1.8 года. Из чего были сделаны выводы о том, что предклимактерический атеросклеротический статус женщины может влиять на возраст наступления менопаузы. Однако, V. Wittner и соавт. (2006) подвергли критическому анализу данную гипотезу, основываясь на результатах мировых исследований, и сообщили, что эффект сердечно-сосудистых факторов риска на менопаузальный возраст весьма скромнен, а ранняя естественная менопауза может интерпретироваться как признак

ускоренного общего биологического старения женского организма, что отражается повышенным риском ССЗ [66].

Противоречивые данные получены в исследованиях о влиянии РЭД на риск возникновения инсультов. F.Atzma и соавт. (2006), L.L.D. Beiser и соавт. (2009) утверждают, что среди женщин с ранним эстрогендефицитом риск развития инсульта повышается в 2,03 раза по сравнению с женщинами с поздней менопаузой [65, 185]. F.B. Hu и соавт. (1999) отмечают отсутствие существенного влияния спонтанной менопаузы в молодом возрасте на риск развития ишемического или геморрагического инсульта [59], а R.A. Lobo и соавт. (2007) – несущественное влияние ранней двусторонней овариэктомии на цереброваскулярную болезнь [150].

Двусторонняя овариэктомия в возрасте до 45 лет сопряжена с четырехкратным увеличением риска развития ССЗ [185, 219], двукратным увеличением риска инфаркта миокарда [175], а при проведении данной операции в возрасте до 35 лет – семикратным увеличением риска инфаркта миокарда, в то время как спонтанная преждевременная менопауза увеличивает данный риск в 2-3 раза [90]. Тотальная овариэктомия в репродуктивном возрасте сопряжена с высоким уровнем летальности от кардиальной патологии [203], значительным повышением риска развития деменции [128].

Влияние гистерэктомии без тотальной овариэктомии в репродуктивном возрасте на сердечноvascularную заболеваемость и смертность не доказано [140, 150]. Раннее прекращение менструаций независимо от причин (естественная или хирургическая менопауза) приводит к семикратному повышению риска ИБС после шестидесяти лет в течение каждых последующих десяти лет [5].

2. Современные методы лечения эстрогендефицита

2.1. *Заместительная гормональная терапия (ЗГТ).*

Значительное модулирующее влияние половых гормонов на механизмы развития климактерического синдрома, метаболических изменений, артериальной гипертензии, возникших впервые на фоне угасания функции яичников, позволяют отнести терапию гормонами к патогенетически обоснованной, «синхронизирующей терапии» (Шардин С.А., 1997), цель которой – профилактика и лечение симптомов эстрогендефицитного состояния [39, 52].

2.1.1. Эволюция заместительной гормональной терапии

В настоящее время накоплен достаточный опыт применения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) во всем мире. Начало применения гормонов относится к 40-м годам прошлого столетия, когда в США начали применять конъюгированные эстрогены, а в Европе – синтезированные аналоги эстрадиола. Однако длительная монотерапия эстрогенами у женщин с сохраненной маткой приводила к гиперплазии эндометрия и увеличивала риск развития рака эндометрия в 4 раза, оказывала неоднозначное влияние на молочные железы [46]. В 70-е годы появилась комбинированная эстроген-гестагенная терапия для женщин с интактной маткой, которая оказывала протективный эффект на эндометрий, защищая его от стимулирующего действия эстрогенов, однако вопрос безопасности молочных желез оставался открытым. Выделение новых типов, структуры и локализации рецепторов к половым гормонам позволило оценить влияние стероидов на экстрагенитальные органы и системы, в том числе на сердечно-сосудистую систему [88].

В течение многих лет считалось, что ЗГТ полезна для профилактики ИБС у женщин в постменопаузе. Это убеждение было основано на демонстрации полезных биологических эффектов эстрогена на метаболические факторы риска, сосудистую функцию и поддержано результатами клинических наблюдательных и эпидемиологических исследований [44, 214]. В ранних исследованиях демонстрировалось снижение частоты ССЗ и смертности от коронарной патологии [180, 181].

Исследования, посвященные применению ЗГТ у женщин с наличием ИБС, обнаруживали противоречивые результаты. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании HERS I (Heart Estrogen/progestin Replacement Study) 2763 постменопаузальные женщины с зарегистрированной коронарной болезнью были рандомизированы на группы, получающие по 0.625 мг/день конъюгированного эстрогена плюс 2,5 мг/день медроксипрогестерона ацетата (МПА) или плацебо в течение 4,1 года. Никаких различий не было отмечено для первичных и конечных точек коронарной смерти и нефатального инфаркта миокарда, но на первом году исследования присутствовали дополнительные коронарные события в группе ЗГТ. Вместе с тем, были выявлены некоторые слабые методологические подходы: необоснованное использование высоких доз конъюгированных эстрогенов плюс гестаген с отрицательными метаболическими и прокоагулянтными свойствами у женщин пожилого возраста с имеющейся кардиологической патологией; преждевременное прекращение исследования, когда наблюдалась положительная динамика частоты поражения сердца; применение в группе контроля статинов, которые снижают смертность от ССЗ на 35%, что могло изменить результаты в плацебо-группе [44].

Оставалось неясным, для каких категорий пациенток ЗГТ была вредна, а для кого полезна [218]. Отдаленные результаты HERS II (не слепое пост-исследование 2321 женщин) не показали выгоды продленной терапии [75] и были связаны с увеличенным риском венозной тромбоэмболии и

желчнокаменной болезни при статистически незначущих увеличениях рака молочной железы и общей летальности [171]. В исследовании ERA (Estrogen Replacement and Atherosclerosis) 309 женщин с коронарной болезнью были рандомизированы по эстрогену, эстрогену плюс МПА и плацебо. Никаких различий в прогрессировании коронарного атеросклероза, оцененного количественными методами через 3,2 года исследования между 3 группами найдено не было [92]. В исследовании WAVE (Women's Angiographic Vitamin and Estrogen) у 423 участниц также не подтвердилось выгодного влияния различных видов ЗГТ на прогрессирование атеросклероза, в тоже время прием ЗГТ незначительно увеличивал риск ССЗ [94]. Исследование PHASE (Papworth HRT and Atherosclerosis Survival Enquiry), включающее 255 постменопаузальных женщин с ИБС, оценивающее монотерапию эстрогенами или их комбинацию с норэтистероном, было досрочно прекращено по причине учащения ССЗ в группах ЗГТ (ОР=1,29) [79].

У женщин без коронарной болезни при оценке прогрессирования субклинического атеросклероза на фоне различных режимов ЗГТ были получены противоречивые результаты: в исследовании EPAT (Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial) у 222 женщин, получающих микронизированный 17-β эстрадиол в течение 2-х лет, уменьшилась скорость прогрессирования толщины интима-медиа [101], а в исследовании PHOREA (Postmenopausal Hormone REplacement against Atherosclerosis) это заключение не нашло подтверждения [96]. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention) отмечено позитивное влияние различных видов ЗГТ на липидный спектр и уровень фибриногена у здоровых женщин 45-64 лет [138]. Исследование Nurses'Health продемонстрировало снижение риска развития ИБС у здоровых женщин в постменопаузе с одинаковой эффективностью малых и больших доз эстрогена и повышение риска возникновения инсульта при использовании эстрогенов в комбинации с прогестинами [54].

ЗГТ не позиционировалась в качестве профилактики ССЗ, но считалась дополнительной выгодой при лечении менопаузальных симптомов или профилактики постменопаузального остеопороза. Для определения рисков и пользы стратегий, которые могли потенциально предотвратить ССЗ у женщин в постменопаузе, Американский Национальный Институт Здоровья проводит рандомизированное клиническое исследование, известное как Инициатива во имя Здоровья женщины (WHI), используя конъюгированный эстроген плюс МПА или монотерапию эстрогеном у женщин после гистерэктомии. Публикация предварительных результатов WHI в 2002 показала, что ЗГТ вызывает увеличение событий ИБС, инсульта и венозной тромбоэмболии, инвазивного рака молочной железы, при отсутствии эффекта на частоту локализованных форм рака, на общую смертность (включая от ССЗ, рака молочной железы) и снижение риска переломов, колоректального рака. Было сделано заключение, что ЗГТ слишком опасна для использования в качестве любой профилактики ССЗ, и должна быть ограничена кратковременным использованием для облегчения менопаузальных симптомов [9, 24, 237]. Исследование было прекращено в основной части в 2002 году, а в группе монотерапии эстрогенами исследование не прерывалось. Авторы утверждали, что значительное увеличение кардиоваскулярных событий при использовании комбинированной терапии по сравнению с плацебо, не было связано с возрастом инициирования ЗГТ.

Уточненные результаты WHI не нашли значительного различия между эстроген-гестагенной терапией и плацебо [102] и монотерапией эстрогеном и плацебо на кардиальные события [224] и не отметили какого-либо влияния возраста начала терапии. На основании полученных данных были опубликованы Позиция Европейского Совета по менопаузе и андропаузе (2004-2005г.) и Практические рекомендации по применению ЗГТ у женщин в пери- и постменопаузе Международного Общества по менопаузе (2004г.), в которых признавалась положительная роль эстрогенов на ССЗ и функцию

сосудов, не пораженных атеросклерозом, зависимость эффекта от класса прогестагенов, и неправомерность использования ЗГТ для вторичной профилактики ИБС. При этом отмечалось, что риск рака молочных желез при приеме ЗГТ сходен с таковым при наличии других факторов риска (раннее менархе, бесплодие, чрезмерное употребление алкоголя, ожирение), и повышается через пять лет комбинированной ЗГТ и через семь лет – монотерапии эстрогенами. Риск тромботических осложнений, в том числе инсульта, снижается при уменьшении дозы эстрогена. Женщинам с преждевременной/ранней (в возрасте меньше 45 лет) менопаузой рекомендовалось получать ЗГТ, по крайней мере, до среднего возраста наступления менопаузы (51 год) [32, 104, 154].

Анализ исследования выявил несколько методологических недостатков, которые ставили под сомнение правомерность выводов о негативном влиянии ЗГТ на ССС: **1.** в исследование были включены женщины относительно пожилого возраста (до 79 лет) с тяжелым анамнезом, избыточной массой тела и ожирением (60%), у которых вопрос о применении системной ЗГТ редко решается положительно; **2.** выбор препаратов для ЗГТ не вполне обоснован: гестаген – МПА обладает неблагоприятным действием на сердечно-сосудистую систему (повышает уровень ОХС, снижает ЛПВП, отрицательно влияет на углеводный обмен, повышает тромботический потенциал); **3.** конъюгированные эстрогены, использованные в исследовании в достаточно больших дозах для данного возраста, снижают активность фибринолитической системы, тем самым отрицательно влияют на гомеостаз; **4.** до включения в исследование 25% женщин принимали ЗГТ от пяти до десяти лет [39, 87].

Дальнейшая переоценка полученных результатов показала сокращение случаев инфаркта миокарда, коронарной смерти и коронарных вмешательств, при отсутствии влияния на общую онкологическую заболеваемость на фоне использования эстрогенов по сравнению с плацебо среди женщин, начинающих ЗГТ в возрасте до 60 лет [103].

Дополнительное исследование WHI-CACS (WHI Coronary Artery Calcium Study) женщин, рандомизированно получающих монотерапию эстрогенами, продемонстрировало более низкий показатель кальцификации коронарных сосудов по сравнению с группой плацебо. На основании чего был сделан вывод о кардиопротективном влиянии эстрогеновой терапии, начатой в ранней постменопаузе, по крайней мере, до 65 лет [176].

Объединенные данные двух этапов WHI показали, что хронологический и менопаузальный возраст женщины влияет на риск ИБС при иницировании ЗГТ, и эта терапия может быть выгодна для профилактики, когда начата в возрасте младше 60 лет или в течение 10 лет после наступления менопаузы [182], а дополнительные риски ЗГТ редки и сопоставимы с таковыми при использовании других методов лечения и профилактики, а у женщин с преждевременной менопаузой – с рисками у менструирующих женщин [69, 122, 124, 154].

В 2008 году опубликована Позиция Международного общества по менопаузе, в которой отражено мнение, о том, что ЗГТ, начатая у женщин в возрасте младше 60 лет, не увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний, а может даже уменьшить его. Это соответствовало предыдущим наблюдательным исследованиям [216], причем в мета-анализе 19 рандомизированных контролируемых исследований риск общей смертности у женщин, получающих ЗГТ, составил 0,73, а в восьми наблюдательных исследованиях – 0,78, то есть в этих типах исследований было одинаковое сокращение риска летальности примерно на 25% [89].

2.1.2. Влияние ЗГТ на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

Параллельно продолжались и другие рандомизированные плацебо-контролируемые и наблюдательные клинические исследования, которые демонстрировали влияние различных видов ЗГТ на суррогатные маркеры ССЗ. Так, в исследовании М.А. Esplanad и соавт. (1997) не было отмечено

никаких значительных различий в весе или изменениях окружности талии и бедер на фоне четырех различных гормональных режимов [97]. E.J. Kongnyuu и соавт. (2008) в мета-анализе 28 исследований отметили стабильный ИМТ у 28,5 тысяч пери- и постменопаузальных женщин, получающих различные режимы ЗГТ, по сравнению с группой плацебо, где этот показатель значимо увеличился [144]. Исследования, посвященные влиянию ЗГТ на массу тела и распределение жировой ткани, подтверждают меньшее увеличение веса тела и жировой массы на фоне ЗГТ в сравнении с женщинами, не получающими данный вид терапии [125], причем происходит уменьшение интраабдоминальных и внутритазовых жировых отложений, а не подкожных [93]. Другие исследования указывают на увеличение массы тела и центрального ожирения у женщин, не применяющих ЗГТ, тогда как таких изменений не происходит у лиц с различными видами ЗГТ [209].

Мнения о влиянии ЗГТ на показатели АД также противоречивы: одними авторами показан определенный гипотензивный эффект у гипертензивных женщин [77, 117], другими – отсутствие такого эффекта или, наоборот, повышение АД при использовании системной заместительной гормональной терапии [183]. Применение ЗГТ у нормотензивных женщин с преждевременной менопаузой сопровождалось более низким уровнем АД, лучшей почечной функцией и меньшей активацией ренин-ангиотензиновой системы [76]. Такие разногласия обусловлены различными дизайнами исследования и видами изучаемой терапии.

Мета-анализ E.E. Salpeter (2006) выявил положительное влияние гормонотерапии на компоненты метаболического синдрома у женщин в постменопаузе, так же как и В.П. Сметник и соавт. (2009) [43, 206].

Мета-анализ M. Canonico и соавт. (2008) восьми наблюдательных исследований показал, что оральный эстроген повышает риск венозной тромбоземболии (ОР=2,1), но не трансдермальный (ОР=1,4). Это подтвердил мета-анализ девяти рандомизированных контролируемых исследований, в которых относительный риск венозной тромбоземболии был равен 3,1 [72].

Исследования последних лет, ориентированные больше на выявление рисков ЗГТ в отношении тромботических осложнений, показали зависимость состояния гемостаза и риска венозных тромбозов от типа и дозы эстрогена и прогестина, в комбинации с которым он применяется, частоты приема, длительности лечения [71, 168, 207, 208, 225, 227].

В то же время частота неблагоприятных тромботических сердечно-сосудистых событий увеличивается у женщин в период менопаузы независимо от проводимой терапии [165], а до трети первичных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных тромботических событий встречается у людей, не имеющих традиционных факторов риска [85]. Процесс старения сопровождается изменениями в гемостатической системе на различных уровнях (коагуляция, фибринолиз, активность тромбоцита, сосудистый эндотелий), которые модулируются генетическими и экологическими факторами, такими как диета, курение, физическая активность и состояние гормонального статуса. Тем не менее, активация коагуляции у здоровых столетних жителей предполагает, что состояние повышенной свертываемости совместимо со здоровьем и долговечностью. Поэтому, при прогнозировании индивидуального риска тромботических осложнений необходимо ориентироваться на анамнез, историю болезни, факторы риска, а не на лабораторные параметры [70].

2.1.3. Влияние ЗГТ на сердечно-сосудистый риск у женщин с ранним эстрогендефицитом

В большинстве исследований изучалось влияние ЗГТ на женщин среднего и старшего возраста со своевременной естественной или хирургической менопаузой, а женщинам с ранним эстрогендефицитом уделяется внимание в основном при рассмотрении общей когорты, что связано, вероятно, с трудностями создания репрезентативной группы. Работы, посвященные женщинам позднего репродуктивного возраста с хирургической и спонтанной менопаузой, единогласно демонстрируют у них

достоверное снижение риска смертности от сердечно-сосудистой патологии при использовании ЗГТ по сравнению с женщинами без ЗГТ: 0,65 и 1,84 соответственно [127], положительное влияние ЗГТ на липидный профиль [16, 194], динамику метаболического синдрома [95], артериальной гипертензии [76, 172].

Переоценка традиционных подходов к профилактике и лечению ССЗ с учетом гендерных различий содействовало разработке программ по предупреждению ССЗ у женщин [74, 106] и выработке Консенсуса Российских кардиологов и гинекологов по вопросам сердечно-сосудистого риска у женщин в пери- и постменопаузе, в заключении которого определяется роль ЗГТ, как высокоэффективной терапии менопаузальных расстройств, но которую «нельзя рекомендовать только с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний» [5]. На основании Консенсуса в 2009 году выработаны Практические Рекомендации по применению заместительной гормональной терапии у женщин в пери- и постменопаузе [47].

2.2. Альтернативные методы лечения эстрогендефицита

Селективные эстроген-рецепторные модуляторы (СЭРМ) – это химические соединения, обладающие в различных органах и тканях избирательным как эстроген-агонистическим, так и эстроген-антагонистическим воздействием. СЭРМ не являются эстрогеном или другим гормоном, они связываются с эстрогеновыми рецепторами, обладают эстрогеноподобными действиями и блокируют эффекты эстрогенов в некоторых тканях [38]. Одновременно обладая и эстрогеноподобными свойствами, защищают женщин в постменопаузе и после овариэктомии от развития остеопороза и снижают уровень атерогенных фракций липидов. Суммарный положительный эффект на ССС по сравнению с эстрадиолом ниже и составляет 60-70% от эффекта эстрогенов.

Фитоэстрогены – это нестероидные растительные молекулы, обладающие эстрогеноподобной активностью и низким сродством с эстрогеновыми рецепторами, основанной на структурной общности с 17 β -эстрадиолом, но в несколько раз меньшей. Результаты экспериментов на животных и мета-анализ влияния фитоэстрогенов на липидный профиль показали корреляцию липидснижающих эффектов с концентрацией некоторых представителей данной группы препаратов. Т.В. Clarkson и соавт. (2003) заключили, что фитоэстрогены не должны рассматриваться как альтернатива ЗГТ, поскольку при их применении имеется недостаточный контроль приливов и атрофических изменений влагалища, недостаточное торможение атеросклероза, пограничный эффект на потерю костной ткани в постменопаузе или его отсутствие. Однако они могут быть использованы как комплементарное (добавочное) лечение к ЗГТ – ко-ЗГТ, эффект которых на расширение коронарных артерий в эксперименте выше по сравнению с одним эстрадиолом [80].

Дебаты по поводу применения ЗГТ в качестве профилактики ССЗ в научной и популярной литературе продолжаются. G. M. C. Rosano и соавт. (2009) утверждают, что неблагоприятные эффекты комбинации эстроген/прогестин, используемой в рандомизированных исследованиях, не связаны с гормональным влиянием по существу, а скорее всего с использованием гормонов в менее восприимчивой группе женщин, старших по возрасту и с сердечно-сосудистыми факторами риска. Выбор правильной дозы и комбинации эстроген/прогестин в пределах разумно короткого времени после менопаузы женщинам, которые нуждаются в этой терапии для облегчения менопаузальных симптомов, имеют центральное значение, чтобы максимизировать благоприятное воздействие ЗГТ [204]. J. C. Stevenson (2009) считает, что доза, а не путь введения ЗГТ, вероятно, более важна в реализации сердечно-сосудистых эффектов, в том числе отрицательных [215, 217]. G.M. Gast и соавт. (2008) при изучении 5,5 тысяч женщин среднего возраста, отмечают достоверную связь менопаузальных жалоб с

менее благоприятным профилем сердечно-сосудистого риска, чем объясняют несоответствие результатов наблюдательных исследований при использовании ЗГТ для купирования климактерического синдрома и исследований, в которых женщины получают данный вид терапии, в том числе и при отсутствии такового [159]. Н. N. Hodis и соавт. (2009) отмечают, что накопленный к настоящему времени опыт применения ЗГТ у молодых перименопаузальных женщин позволяет констатировать редкие отрицательные воздействия ЗГТ, которые сопоставимы с обычно используемыми фармакологическими средствами, и что польза для первичной профилактики кардиоваскулярных заболеваний, по крайней мере, эквивалентна таковой при обычно используемых методах лечения. [123]. V. Bittner (2009) считает, что ЗГТ, относящаяся к Классу III доказательности, не может быть рекомендована молодым женщинам для профилактики ССЗ, в силу недостаточности данных у этой группы лиц [67]. В тоже время, А.Н. MacLennan и соавт. (2007) убеждены, что рандомизированные контролируемые исследования у данной категории женщин невозможны в силу нерелевантности, поскольку экстраполируются с мужской популяции, либо с женской более старшего возраста со своевременной естественной менопаузой, в большинстве случаев в силу нерепрезентативности из-за преждевременного выхода женщин из исследований, «устаревания» используемых режимов терапии, «размытости» результатов по причине различий возрастных категорий и длительности менопаузы на фоне огромной стоимости [152].

В настоящее время продолжаются исследования KEEPS [141] и ELITE [99], которые, вероятно, ответят на вопрос, какие типы и дозы ЗГТ оптимальны для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в менопаузе. Тем не менее, ЗГТ «должна быть частью общей стратегии, включающей в себя рекомендации по изменению образа жизни в отношении диеты, физической активности, курения и потребления алкоголя для поддержания здоровья женщин в постменопаузе» [178].

2.3. Резюме

Природа женщины предопределяет основные этапы ее жизненного пути, переходным из которых является менопауза – диалектическое взаимодействие количественных и качественных изменений. Незначительное изменение уровня женских половых гормонов, происходящее задолго до наступления менопаузы, не вызывает серьезных изменений качества жизни молодых женщин. Продолжающееся накопление количественных изменений, а именно, снижение уровня половых стероидов, приводит к выходу их за пределы меры – единства качественной и количественной определенности объекта, при этом нарушается гомеостаз, изменяется качество жизни. Происходит переход от нормального физиологического состояния к патологическому, от одного качественного состояния к другому. На качественную определенность организма влияет и характер взаимосвязей составляющих: изменение соотношения половых гормонов у женщин в менопаузе (относительное преобладание эстрогенов или андрогенов) вызывает ряд негативных состояний, таких как гиперпластические процессы эндометрия, мастопатия, гирсутизм и т.д.

Изменения уровней половых гормонов, связанные со старением организма – закономерный, генетически детерминированный процесс. Вместе с тем, существует проблема преждевременного эндокринного старения женщин, когда истощение яичникового резерва, нарушение механизмов саморегуляции высших уровней репродуктивной системы происходит в детородном возрасте.

В настоящее время проблемы прогнозирования, профилактики и лечения различных нарушений, возникающих при дискоординации взаимосвязей между репродуктивной и другими функциональными системами, в частности сердечно-сосудистой, у молодых женщин, решены не в полной мере. Поэтому, поиск новых путей эффективной коррекции и профилактики межсистемных нарушений является актуальным и востребованным.

Глава II

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Общая характеристика клинического материала и дизайн исследования

Исследование выполнено на базе городского консультативно-диагностического центра «Здоровье женщины пограничного возраста» МУЗ ГKB №5 г. Челябинска (главный врач – Банных А.Ю.) и кафедры терапии, функциональной диагностики, профилактической и семейной медицины Уральской Государственной медицинской Академии дополнительного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию (ректор академии – профессор, д.м.н. Фокин А.А., заведующая кафедрой – профессор, д.м.н. Волкова Э.Г.).

Клиническое сравнительное исследование выполнялось на основе ретроспективного анализа материалов, полученных в ходе пятилетнего наблюдения за пациентками городского консультативно-диагностического центра «Здоровье женщины пограничного возраста», и проводилось в 2 этапа, согласно дизайну, отраженному на рис. 1.

Критерии включения

В *основную* группу включены 211 женщин в возрасте 35 – 45 лет с признаками ЭД: наличие климактерического синдрома, различные нарушения менструального цикла, изменения гормонального профиля. Контрольная группа (n=55) сформирована из практически здоровых женщин 35-45 лет без признаков ЭД: без климактерических жалоб, с сохраненным неизменным менструальным циклом, без изменений гормонального профиля.

Наличие климактерического синдрома устанавливалось согласно классификации климактерических расстройств (Сметник В.П., 2001). К критериям нарушений менструального цикла отнесены олигоменорея и/или опсоменорея, или аменорея от трех месяцев до года у женщин с интактной

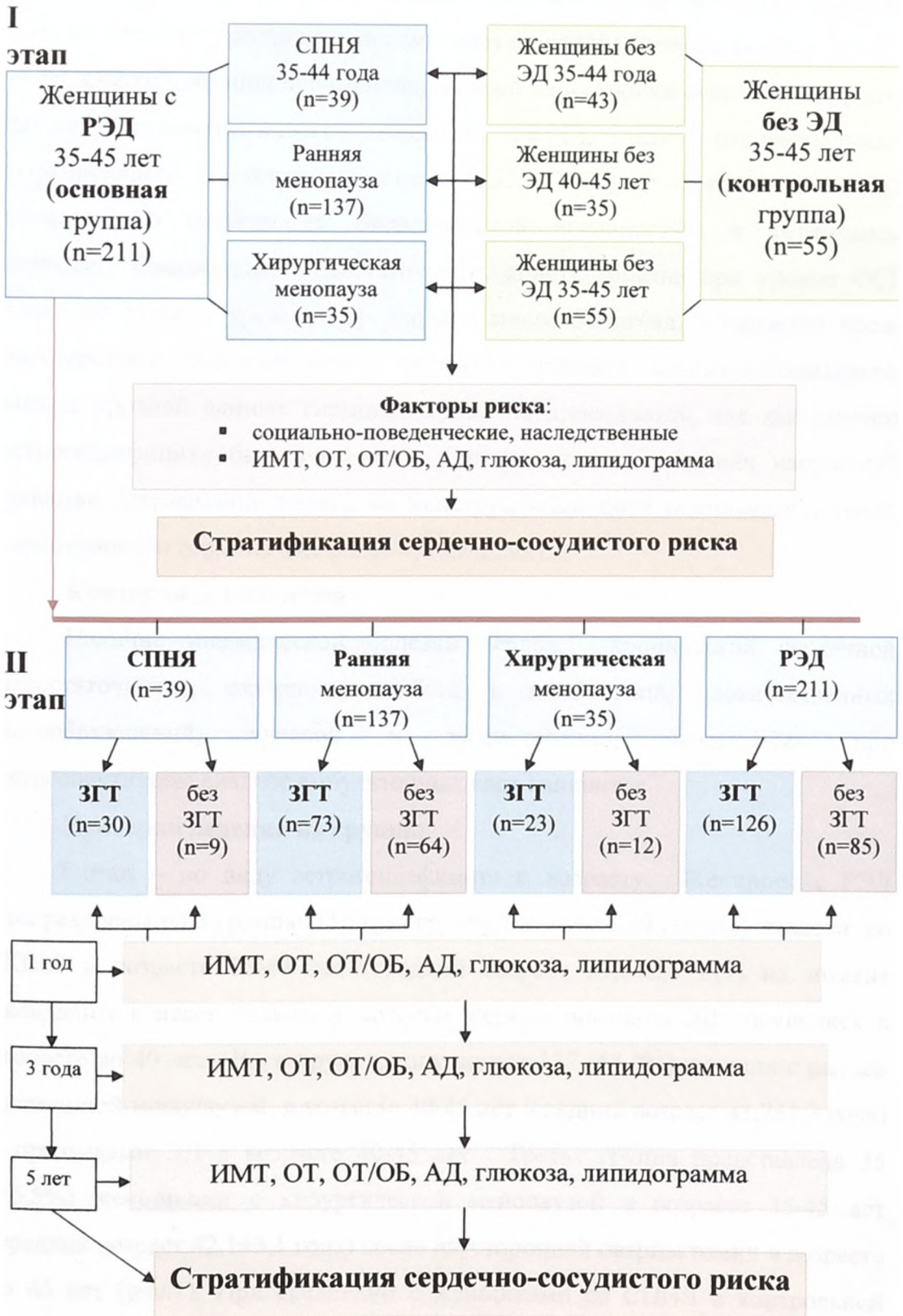


Рис. 1. Дизайн исследования

маткой в перименопаузе (средняя длительность – $1,5 \pm 0,9$ года), и аменорея от года до пяти лет у женщин в постменопаузе (средняя длительность – $1,8 \pm 1,9$ года). Объективизация перименопаузальной перестройки основана на уровне фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), как первоначального маркирующего признака (Сметник В.П., 2000) и эстрадиола (E_2), обладающего наибольшей биологической активностью в фертильном периоде. Овариальная недостаточность констатирована при уровне ФСГ более 30 МЕ/л и уровне эстрадиола – менее 80 пг/мл. Женщинам после двусторонней овариэктомии с климактерическим симптомокомплексом оценка уровней данных гормонов крови не проводилась, так как диагноз эстрогендефицита был очевиден. Для исключения влияния нарушений функции щитовидной железы на менструальный цикл оценивался уровень тиреотропного гормона (не более 4,0 мМЕ/мл).

Критерии исключения

Наличие ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета 1 и 2 типа, злокачественных новообразований, лучевой и химиотерапии, выявленных при ретроспективном анализе амбулаторных карт пациенток.

Критерии деления на группы

I этап – по виду эстрогендефицита и возрасту. Женщины с РЭД распределены на 3 группы. Первую группу составили 39 (18,5%) женщин со СПНЯ в возрасте 35-44 лет (средний возраст $39,8 \pm 2,5$ лет) на момент включения в исследование, у которых первые признаки ЭД появились в возрасте до 40 лет. Во вторую группу вошли 137 (65,0%) женщин с ранней спонтанной менопаузой в возрасте 40-45 лет (средний возраст $43,7 \pm 1,3$ года) с признаками ЭД в возрасте 40-45 лет. Третья группа представлена 35 (16,5%) женщинами с хирургической менопаузой в возрасте 35-45 лет (средний возраст $42,1 \pm 3,1$ года) после двусторонней овариэктомии в возрасте до 45 лет (рис.1). При сравнении с женщинами со СПНЯ в контрольной группе ($n=43$) не учитывались лица старше 44 лет, средний возраст их

составил $40,1 \pm 3,0$ года ($p > 0,05$). С учетом возраста женщин с ранней менопаузой (40-45 лет), в группе контроля выбраны женщины не моложе 40 лет ($n=35$), средний возраст которых составил $43,4 \pm 1,5$ года, ($p > 0,05$). В контрольную группу для женщин с хирургической менопаузой в возрасте 35-45 лет вошли лица аналогичного возраста без ЭД ($n=55$) со средним возрастом $41,1 \pm 3,4$ года, ($p > 0,05$). Во всех группах сравнения (РЭД и без ЭД) антигипертензивную и/или гиполипидемическую терапию получали одинаковое, статистически незначимое число женщин.

II этап – по виду терапии, применяемой у женщин с РЭД: основная – ЗГТ, контрольная – без ЗГТ. В данной работе термин «ЗГТ» включает в себя применение всех типов гормонов, а именно эстрогенов, гестагенов, комбинированной эстроген-гестагеновой терапии. ЗГТ назначалась гинекологом-эндокринологом центра «Здоровье женщины пограничного возраста» индивидуально с учетом возраста женщины, фазы климактерия, гинекологической и соматической патологии.

Формирование группы ЗГТ проводилось на основании: 1. информированного решения женщины получать данный вид терапии; 2. наличия у женщины с РЭД климактерического синдрома различной степени тяжести; 3. отсутствия противопоказаний для системной ЗГТ, согласно Рекомендациям Международного общества по менопаузе (2004 год), Российской ассоциации по менопаузе. Женщины в перименопаузе получали двухфазные препараты в циклическом режиме (эстрадиол в сочетании с левоноргестрелом – 18,5%) или двухфазные в непрерывном режиме (эстрадиол с дидрогестероном – 48,1%). Женщинам в постменопаузе назначена монофазная комбинированная терапия в непрерывном режиме (эстрадиол в сочетании с диеногестом – 2,2% или с дроспиреноном – 3,0%, или с дидрогестероном – 10,4%). Пациентки с интактной маткой, имеющие ограничения для применения оральной системной ЗГТ, получали трансдермальную форму эстрогенов в сочетании с трансвагинальными

гестагенами (11,9%), женщины после гистерэктомии – монотерапию трансдермальными эстрогенами (5,9%).

Контрольная группа без ЗГТ формировалась из женщин, не желающих ЗГТ по различным причинам или имеющих противопоказания для проведения данного вида терапии. Этим женщинам рекомендована негормональная терапия, включающая фитоэстрогены, гомеопатические препараты.

Пациентки двух исследуемых групп (с ЗГТ и без ЗГТ) были сопоставимы по возрасту: средний возраст лиц основной группы ($n=126$) составил $42,6 \pm 2,7$ года, контрольной группы без ЗГТ ($n=85$) – $42,9 \pm 2,2$ года., ($p > 0,05$). Внутри основной и контрольной групп женщины с различными видами РЭД также не отличались по возрасту: в группе СПНЯ средний возраст женщин с ЗГТ составил $39,9 \pm 2,7$ года, без ЗГТ – $39,2 \pm 2,1$ года, ($p > 0,05$), в группе с ранней менопаузой – $43,8 \pm 1,3$ года и $43,6 \pm 1,4$ года соответственно, ($p > 0,05$), с хирургической – $42,0 \pm 3,3$ года и $42,3 \pm 2,8$ года ($p > 0,05$). Число женщин, получающих антигипертензивную и/или гиполипидемическую терапию, в группах сравнения (с ЗГТ и без ЗГТ) было одинаковым, статистически незначимым.

2. Методы исследования

Изучение социального статуса исследуемой когорты женщин включало в себя данные опроса о семейном положении (замужем, незамужем), уровне образования (среднее, высшее), наличии работы (работающая, домохозяйка). Из поведенческих факторов риска рассматривались эмоциональный стресс и курение. Наличие или отсутствие стресса оценивалось пациентками по градациям «да» или «нет». Ответ «да» включал в себя острый или хронический эмоциональный стресс, который женщина субъективно расценивала как причинно-временной фактор появления первых симптомов климактерия. Курящие женщины были определены при выкуривании одной сигареты ежедневно. При изучении наследственного анамнеза учитывалось

наличие сердечно-сосудистых заболеваний у матери в возрасте до 65 лет или у отца в возрасте до 55 лет. Наступление естественной менопаузы у матери в возрасте до 45 лет рассматривалось как отягощенная наследственность по ранней менопаузе.

Исследуемым женщинам измерялись рост (см), масса тела (кг) с последующим расчетом индекса массы тела Кеттле (ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$), окружность талии (ОТ) и окружность бедер (ОБ), (см), с последующим вычислением коэффициента ОТ/ОБ. ИМТ >25 расценивался как избыточная масса тела или ожирение. Наличие центрального (абдоминального) ожирения верифицировалось при ОТ >88 см и/или коэффициенте ОТ/ОБ $\geq 0,8$, согласно Российским Рекомендациям ВНОК III пересмотра и Европейским Рекомендациям 2003 года.

На всех этапах исследования проводилась регистрация систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления (мм.рт.ст). Классификация значений АД и диагностика АГ осуществлялась в соответствии с Рекомендациями 2007 года по лечению артериальной гипертонии (Рабочая группа по лечению артериальной гипертонии Европейского общества гипертонии (ESH) Европейского общества кардиологов (ESC)). АГ устанавливалась при уровне САД ≥ 140 мм.рт.ст. ДАД ≥ 90 мм.рт.ст.

Нарушения углеводного обмена верифицировались при уровне глюкозы натощак в плазме венозной крови $\geq 5,6$ ммоль/л согласно Рекомендациям 2007 года по лечению артериальной гипертонии (Рабочая группа по лечению артериальной гипертонии Европейского общества гипертонии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC)).

Женщинам с РЭД и контрольной группы определялся липидный спектр крови: уровень общего холестерина (ОХС) (ммоль/л), триглицеридов (ТГ) (ммоль/л) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) (ммоль/л). Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывался по формуле Friedwald: ЛПНП = ОХС – ЛПВП – ТГ/2,2 (при

уровне ТГ не более 4,5), (ммоль/л). Дислипидемия диагностировалась при уровне ОХС $>5,0$ ммоль/л и/или уровне холестерина ЛПНП $>3,0$ ммоль/л, и/или уровне холестерина ЛПВП $<1,2$ ммоль/л, и/или при уровне ТГ в плазме крови $>1,7$ ммоль/л. Для комплексной оценки липидограммы рассчитывался индекс атерогенности (K_A): ОХС/ЛПВП. За оптимальные значения принимался $K_A < 3,0$ (Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, 2007 года).

Критерии диагностики МС определены согласно Рекомендациям ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома 2007 года. Верификация МС проводилась при сочетании трех из пяти критериев: ОТ >88 см, гликемия плазмы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, АД $>130/85$ мм.рт.ст., ТГ $>1,7$ ммоль/л, ЛПВП $<1,2$ ммоль/л. Оценка коронарного риска у исследуемых женщин проведена по шкале SCORE согласно Европейским рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний 2003 г.

3. Динамическое наблюдение за женщинами с ранним эстрогендефицитом, получающими ЗГТ или негормональную терапию

Проводился сравнительный анализ ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ, уровня АД, уровня глюкозы венозной крови натощак, липидограммы между женщинами с различными видами РЭД, получающими ЗГТ или негормональную терапию, через один, три и пять лет наблюдения со стратификацией сердечно-сосудистого риска через 5 лет. Количество участников II этапа исследования представлено в табл. 1.

Таблица 1

Количество участников II этапа исследования

| Группы исследуемых женщин | Периоды, количество участников исследования | | |
|---------------------------|---|--------------|-------------|
| | 1 год, чел. | 3 года, чел. | 5 лет, чел. |
| группа ЗГТ | 109 | 71 | 50 |
| группа без ЗГТ | 37 | 29 | 46 |

4. Методы статистического анализа исследуемого материала

Статистический анализ проводился с помощью прикладной статистической программы SPSS (USA), версия 13,0. Для оценки межгрупповых различий применялся t критерий Стьюдента при уровне достоверности $p < 0,05$. Переменные величины при нормальном распределении в группах выражались в виде среднего ($M \pm \sigma$), стандартного отклонения (σ) и 95% доверительного интервала. Для оценки связи факторов риска с зависимой переменной использовался дисперсионный анализ. На основе четырехпольной таблицы изучалась величина относительного риска. Прогностическое значение факторов риска определялось с помощью дискриминантного анализа. Для определения чувствительности и специфичности теста строилась таблица сопряженности при помощи метода логистической регрессии.

Глава III

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. Общая характеристика клинического материала

У женщин с различными видами РЭД выявлены достоверные отличия по уровню яичниковых и гонадотропных гормонов, верифицирующих наличие овариальной недостаточности, в сравнении с контролем (табл. 2). Уровень тиреотропного гормона в сравниваемых группах значимо не отличался.

Таблица 2

Гормональный профиль исследуемых женщин

| факторы | Показатели у исследуемых женщин | | | | | |
|----------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| | СПНЯ (n=39) | Контрольн. группа (n=43) | ранняя менопауза (n=137) | Контрольн. группа (n=35) | хирургич. менопауза (n=35) | Контрольн. группа (n=55) |
| ФСГ | 89,4±36,9* | 5,4±3,0 | 71,2±32,8* | 4,7±2,3 | — | 5,4±3,0 |
| E ₂ | 31,9±25,6* | 161,3±99,0 | 34,8±25,4* | 108,7±83,2 | — | 128,1±97,9 |

Примечание: здесь и далее * – $p < 0,05$.

1.1. Анамнестические данные

Достоверных различий по социальному статусу между женщинами с РЭД и группой контроля не выявлено. Большинство исследуемых женщин имели высшее образование (более 50,0%), были замужем (более 60,0%), работали (91,4%).

Указания на наличие острого или хронического эмоционального стресса чаще встречались у лиц из подгруппы СПНЯ – 24 (61,5%) человека по сравнению с женщинами аналогичного возраста без эстрогендефицита – 14 (32,6%) ($p=0,0001$). Часто в сравнении с контрольной группой испытывали стресс и женщины с ранней менопаузой – 85 (61,9%) человек против 10 (28,6%) соответственно ($p=0,0001$). Отмечен низкий уровень стрессогенного фактора у женщин с хирургической менопаузой по сравнению с ровесницами

с функционально-активными яичниками: 3 (8,6%) и 15 (27,3%) человек соответственно ($p=0,0001$) (табл.3).

Таблица 3

Поведенческие и наследственные факторы риска у исследуемых женщин

| Факторы | Показатели у исследуемых женщин | | | | | |
|--------------------------------------|---------------------------------|---|---|---|---|---|
| | СПНЯ (n=39) абс.(%) | Контрол. группа (n=43) абс.(%) | ранняя менопауза (n=137) абс.(%) | Контрол. группа (n=35) абс.(%) | хирургич. менопауза (n=35) абс.(%) | Контрол. группа (n=55) абс.(%) |
| стресс | 24 (61,5)* | 14 (32,6) | 13 (61,9)* | 10 (28,6) | 3 (8,6)* | 15 (27,3) |
| курение | 11 (28,2) | 7 (16,3) | 35 (25,5) | 4 (11,4) | 9 (25,7) | 8 (14,5) |
| наследств. по ССЗ | 20 (58,8%) | 18 (42,9%) | 79 (61,2%) | 17 (50,0%) | 21 (61,8%) | 25 (46,3%) |
| наследств. по ранней менопаузе | 22 (64,7)* | 5 (12,5) | 49 (41,2)* | 2 (6,3) | 1 (3,2)* | 6 (11,5) |

Утвердительно на вопрос о курении ответили 55 (26,1%) женщин с РЭД, причем, при различных видах раннего эстрогендефицита зарегистрировано одинаковое количество курильщиков, достоверно не отличающееся от группы контроля (табл.3).

Информацию о наследственности по ССЗ имели 94,4% исследуемых женщин. Уровень отягощенной наследственности по ССЗ исследуемой когорты женщин составил 57,8%, из них 17,2% – лица без ЭД, 13,8% – женщины со СПНЯ, 54,5% – женщины с ранней менопаузой, 14,5% – с хирургической менопаузой, причем у 94,8% женщин преобладала отягощенная наследственность по материнской линии. Женщины с различными видами РЭД статистически не отличались от групп контроля по отягощенной наследственности по ССЗ (табл.3).

О возрасте наступления менопаузы у матери были информированы 88,7% женщин. Отягощенная наследственность по ранней менопаузе достоверно чаще встречалась среди женщин со СПНЯ – 22 (64,7%) в сравнении с 5 (12,5%) лицами того же возраста без ЭД ($p=0,0001$) и среди лиц

с ранней менопаузой – 49 (41,2%) против 2 (6,3%) контрольной группы ($p=0,0001$). У лиц с хирургической менопаузой выявлена более низкая частота отягощенной наследственности по ранней менопаузе по сравнению с группой сравнения: 1 (3,2%) и 6(11,5%), ($p<0,05$) соответственно (табл.3).

Артериальная гипертензия в анамнезе у лиц со СПНЯ встречалась в 17,9% случаев, у лиц с ранней менопаузой – в 32,1%, с хирургической менопаузой – в 25,7%, что не отличалось от групп контроля. Число лиц, получающих гипотензивную терапию, во всех группах женщин было одинаковым.

Более поздний возраст менархе отмечался у женщин с ранней менопаузой по сравнению с контрольной группой: $13,4\pm 1,2$ года и $12,9\pm 1,1$ года ($p=0,022$); они имели большее количество беременностей по сравнению с группой контроля – $4,3\pm 2,6$ и $3,0\pm 2,4$, ($p=0,005$), родов – $1,6\pm 0,7$ и $1,2\pm 0,7$, ($p=0,013$), аборт – $2,5\pm 2,2$ и $1,6\pm 2,2$ соответственно ($p=0,041$).

1.2. Клинико-лабораторные данные

Исследуемая когорта женщин была достаточно однородна по ростовесовым показателям. Избыток массы тела и ожирение одинаково часто встречались во всех подгруппах. Распространенность абдоминального ожирения ($OT/OB\geq 0,8$) была выше у лиц с ранней менопаузой по сравнению с группой контроля – 47,4% против 28,6% ($p=0,037$).

Средние значения САД у женщин с ранней менопаузой составили $124,9\pm 17,3$ мм.рт.ст. против $117,0\pm 13,9$ мм.рт.ст. ($p=0,013$) в группе ровесниц без эстрогендефицита, ДАД – $79,8\pm 12,2$ мм.рт.ст. и $74,4\pm 9,6$ мм.рт.ст. соответственно ($p=0,016$). У пациенток с хирургической менопаузой выявлен достоверно более высокий уровень ДАД – $80,4\pm 12,3$ мм.рт.ст. против $75,0\pm 9,4$ мм.рт.ст. ($p=0,021$) в группе контроля (табл. 4).

У лиц с ранней менопаузой преобладали категории АГ 1 степени – 23,4% против 8,6% в контрольной группе ($p<0,005$) и АГ 2 степени – 13,9% против 2,9% ($p<0,05$) соответственно. Пациентки с хирургической

менопаузой имели преимущественно АГ 1 степени – 25,7% по сравнению с 10,9% в группе контроля ($p < 0,05$). АГ впервые зарегистрирована на фоне эстрогендефицита у 28 женщин (54,9%) с ранней менопаузой, 6 (42,9%) женщин с хирургической менопаузой и 4 (80,0%) – со СПНЯ (рис.2).

Таблица 4

Средние значения артериального давления исследуемых женщин

| факторы | Показатели у исследуемых женщин | | | | | |
|------------------|---------------------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | СПНЯ (n=39) | Контрол. группа (n=43) | ранняя менопауза (n=137) | Контрольн. группа (n=35) | хирург. менопауза (n=35) | Контрольн группа (n=55) |
| САД, мм.рт.ст | 115,4± 15,5 | 115,8± 15,1 | 124,9±17,3* | 117,0±13,9 | 123,0±16,1 | 116,7±14,9 |
| ДАД, мм.рт.ст | 74,2± 10,6 | 74,7±9,5 | 79,8±12,2* | 74,4±9,6 | 80,4±12,3* | 75,0±9,4 |

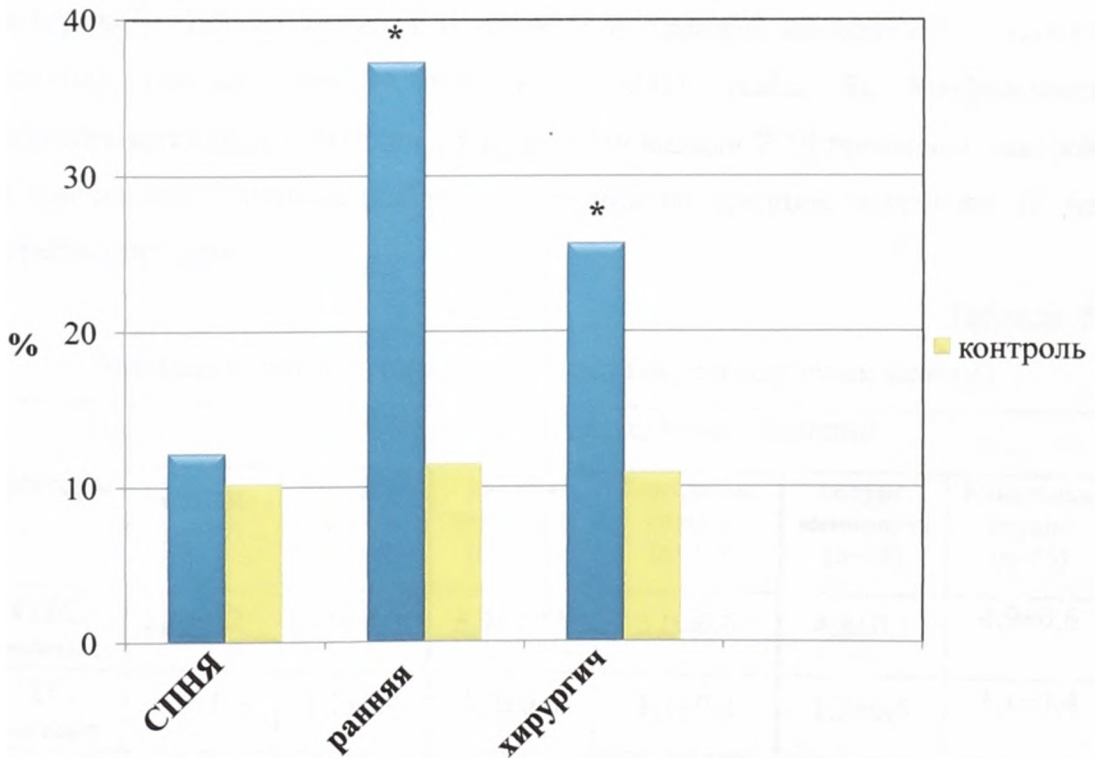


Рис. 2. Частота артериальной гипертензии среди женщин с ранним эстрогендефицитом

Примечание: здесь и далее * – $p < 0,05$

Показатели глюкозы натощак в плазме венозной крови не превышали референсных значений и не отличались в подгруппах РЭД и группах контроля. Средние значения ОХС у женщин с естественным эстрогендефицитом превышали таковые среди лиц аналогичного возраста без овариальной недостаточности: $5,5 \pm 1,2$ ммоль/л и $4,9 \pm 0,7$ ммоль/л ($p=0,005$) – для лиц со СПНЯ, $5,7 \pm 1,1$ ммоль/л и $5,0 \pm 0,6$ ммоль/л ($p=0,003$) – для ранней менопаузы. Средние показатели ЛПНП у пациенток с РЭД были существенно выше, чем в группах контроля: у женщин со СПНЯ – $3,5 \pm 1,0$ ммоль/л против $2,7 \pm 0,7$ ммоль/л ($p=0,0001$), в группе ранней менопаузы – $3,6 \pm 1,0$ ммоль/л и $2,8 \pm 0,5$ ммоль/л ($p=0,0001$), в группе лиц с хирургической менопаузой – $3,2 \pm 1,1$ ммоль/л и $2,7 \pm 0,6$ ммоль/л соответственно ($p=0,008$) (табл. 5). ЛПВП снижены в значительной степени в группе лиц с индуцированной менопаузой – $1,3 \pm 0,4$ ммоль/л по сравнению с группой контроля – $1,8 \pm 0,4$ ммоль/л ($p=0,0001$) и ранней менопаузой – $1,6 \pm 0,5$ ммоль/л против $1,8 \pm 0,4$ ммоль/л ($p=0,045$). (табл. 5). Коэффициент атерогенности (K_A) у женщин с различными видами РЭД превышал таковой в контрольных группах (табл. 5). Различий по средним значениям ТГ не зарегистрировано.

Таблица 5

Липидный профиль (средние показатели) исследуемых женщин

| факторы | Показатели у исследуемых женщин | | | | | |
|------------------|-----------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| | СПНЯ (n=39) | Контрол. группа (n=43) | ранняя менопауза (n=137) | Контрольн. группа (n=35) | хирург. менопауза (n=35) | Контрольн. группа (n=55) |
| ОХС, ммоль/л | $5,5 \pm 1,2^*$ | $4,9 \pm 0,7$ | $5,7 \pm 1,1^*$ | $5,0 \pm 0,6$ | $4,8 \pm 0,1$ | $4,9 \pm 0,6$ |
| ТГ, ммоль/л | $1,2 \pm 0,8$ | $1,1 \pm 0,4$ | $1,2 \pm 0,6$ | $1,1 \pm 0,4$ | $1,2 \pm 0,5$ | $1,1 \pm 0,4$ |
| ЛПНП, ммоль/л | $3,5 \pm 1,0^*$ | $2,7 \pm 0,7$ | $3,6 \pm 1,0^*$ | $2,8 \pm 0,5$ | $3,2 \pm 1,1^*$ | $2,7 \pm 0,6$ |
| ЛПВП, ммоль/л | $1,7 \pm 0,4$ | $1,8 \pm 0,4$ | $1,6 \pm 0,5^*$ | $1,8 \pm 0,4$ | $1,3 \pm 0,4^*$ | $1,8 \pm 0,4$ |
| K_A | $3,7 \pm 1,4^*$ | $2,9 \pm 0,7$ | $3,7 \pm 1,8^*$ | $2,9 \pm 0,7$ | $6,1 \pm 9,7^*$ | $2,8 \pm 0,7$ |

Уровень ОХС выше рекомендуемых значений в 64,1% встречался среди лиц со СПНЯ по сравнению с 44,2% в группе контроля ($p=0,022$) и в 70,1% среди лиц с ранней менопаузой против 62,9% соответственно ($p=0,048$). У женщин с хирургической менопаузой отмечена низкая частота гиперхолестеринемии по сравнению с группой без ЭД: 34,3% и 49,1% соответственно ($p=0,0001$) (табл. 6).

Высокий уровень атерогенных липопротеидов выявлен у 66,7% женщин со СПНЯ по сравнению с 27,5% в контрольной группе ($p=0,001$), у 70,1% у женщин с ранней менопаузой против 28,1% среди их ровесниц с нормальной функцией яичников ($p=0,0001$), у 60,0% лиц с хирургической менопаузой против 25,5% группы контроля ($p=0,0001$). ЛПВП $<1,2$ ммоль/л достоверно часто встречались только среди лиц с индуцированной менопаузой – 30,0% и 3,9% соответственно в основной и контрольной группах, ($p=0,024$).

У подавляющего большинства женщин с различными видами РЭД зарегистрирован $K_{ат}>3$, что достоверно отличалось от женщин с сохраненной функцией яичников (табл. 6).

Таблица 6

Частота липидных факторов риска среди исследуемых женщин

| Факторы | Показатели у исследуемых женщин | | | | | |
|--------------------------|---------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| | СПНЯ (n=39) | Контрол. группа (n=43) | ранняя менопауза (n=137) | Контрол. группа (n=35) | хирург. менопауза (n=35) | Контрол. группа (n=55) |
| ОХС $>5,0$ (ммоль/л) | 25 (64,1%)* | 19 (44,2%) | 96 (70,1%)* | 22 (62,9%) | 12* (34,3%) | 27 (49,1%) |
| ТГ $>1,7$ (ммоль/л) | 8 (20,5%) | 7 (16,3%) | 23 (16,8%) | 3 (8,6%) | 7 (20,0%) | 7 (12,7%) |
| ЛПНП $>3,0$ (ммоль/л) | 20* (66,7%) | 11 (27,5%) | 68* (70,1%) | 9 (28,1%) | 12* (60,0%) | 13 (25,5%) |
| ЛПВП $<1,2$ (ммоль/л) | 3 (10,3%) | 2 (5,0%) | 13 (13,4%) | 1 (3,1%) | 6* (30,0%) | 2 (3,9%) |
| $K_{ат}>3,0$ | 17* (58,6%) | 16 (40,0%) | 68* (70,1%) | 13 (40,6%) | 16* (80,0%) | 18 (35,3%) |

Примечание: * – $p<0,005$

В группе лиц с ранней менопаузой у 12,4% выявлен МС, а у женщин 40-45 лет без эстрогендефицита МС не был диагностирован ($p=0,037$). В подгруппах СПНЯ и хирургической менопаузы достоверных различий с группой контроля не найдено (рис.3).

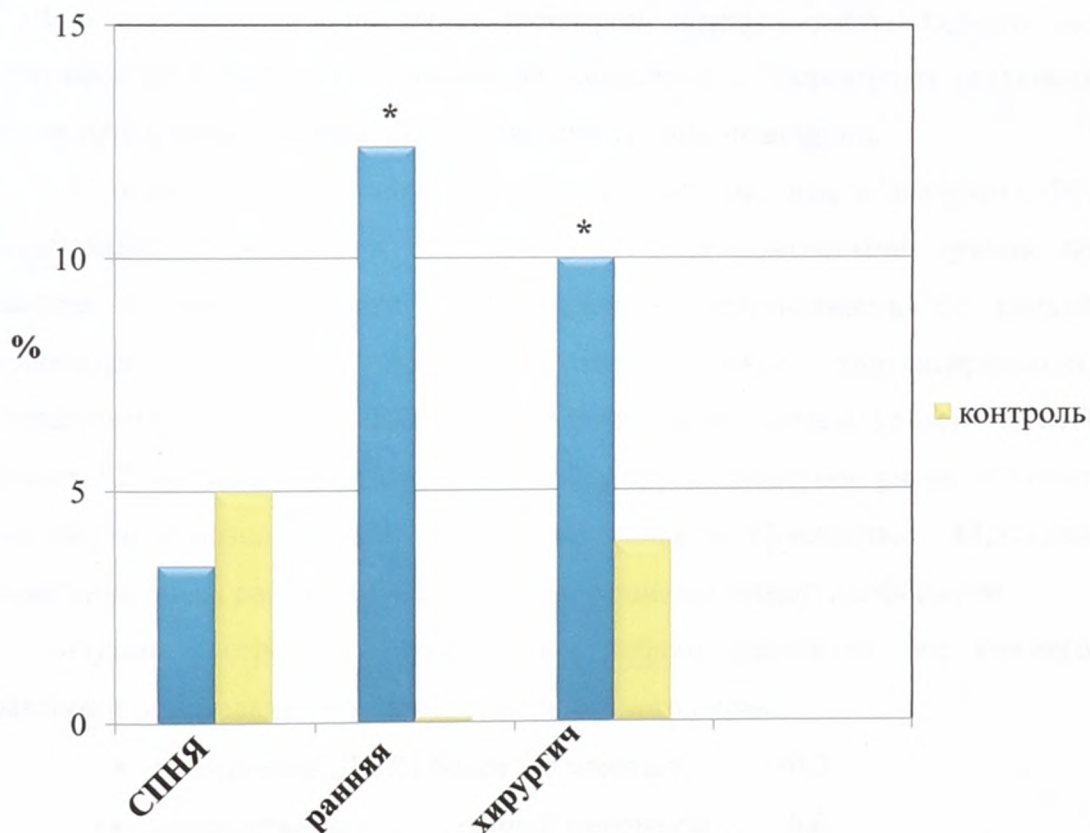


Рис. 3. Частота метаболического синдрома у женщин с ранним эстрогендефицитом

Таким образом, женщины с РЭД отличаются от своих сверстниц с сохраненной функцией яичников по уровню стресса, отягощенной наследственности по ранней менопаузе, уровню и распространенности абдоминального ожирения, артериальной гипертензии, дислипидемии, метаболического синдрома.

1.3. Оценка коронарного риска у женщин с ранним эстрогендефицитом

Суммарный сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE у всех исследуемых женщин составил менее 1%, что позволило отнести женщин с РЭД и контрольной группы к категории низкого риска. Однако это противоречило результатам нашего исследования о достоверных различиях по частоте факторов риска между данными группами женщин.

С помощью регрессионного анализа выявлено шесть значимых ФР, отличающих изучаемую группу лиц с РЭД от контрольной группы по частоте и приоритетности: отягощенная наследственность по ранней менопаузе, наличие АГ, гиперхолестеринемии, триглицеридемии, повышенный уровень ЛПНП (более 3,0 ммоль/л), низкий уровень ЛПВП (менее 1,2 ммоль/л). Предлагаемый набор шести факторов риска обладает высокой чувствительностью – 86,2% и высокой специфичностью – 84,5% для выявления риска развития ССЗ у женщин с ранним эстрогендефицитом.

Путем построения перекрестных таблиц рассчитан вес каждого фактора и определены величины относительного риска:

- повышение ЛПНП более 3,0 ммоль/л.....10,2
- наследственность по ранней менопаузе.....6,6
- повышение ТГ более 1,7 ммоль/л.....3,6
- наличие артериальной гипертензии.....3,3
- снижение ЛПВП менее 1,2 ммоль/л.....2,6
- повышение ОХС выше 5,0 ммоль/л.....2,3

Для сопоставления веса каждого фактора риска между собой величины рисков разделены на минимальный риск (2,3), в результате чего получено:

- повышение ЛПНП более 3,0 ммоль/л.....4,4
- наследственность по ранней менопаузе.....2,9
- повышение ТГ более 1,7 ммоль/л.....1,6
- наличие артериальной гипертензии.....1,4

- снижение ЛПВП менее 1,2 ммоль/л.....1,1
- повышение ОХС выше 5,0 ммоль/л.....1,0

На основе этого классифицировался вес факторов риска по баллам:

- повышение ЛПНП более 3,0 ммоль/л.....4 балла
- наследственность по ранней менопаузе.....3 балла
- повышение ТГ более 1,7 ммоль/л.....2 балла
- наличие артериальной гипертензии.....1,5 балла
- снижение ЛПВП менее 1,2 ммоль/л.....1 балл
- повышение ОХС выше 5,0 ммоль/л.....1 балл

Путем ранжирования баллов составлена таблица рисков:

- группа высокого риска – от 7 до 12,5 баллов
- группа среднего риска – от 4 до 6,5 баллов
- группа низкого риска – от 0 до 4 баллов

С помощью дискриминантного анализа получено уравнение, позволяющее определить лиц с РЭД, подверженных риску развития ССЗ:

$$\underline{Y = -1,459 + 1,55a + 0,911b + 0,717c + 0,846d + 0,396f + 0,79g}$$

(**a** – наследственность по менопаузе, **b** – АД \geq 140/90, **c** – ОХС $>$ 5,0, **d** – ТГ $>$ 1,7, **f** – ЛПНП $>$ 3,0, **g** – ЛПВП $<$ 1,2)

0 – отсутствие признака, 1 – наличие признака. Центроиды составили +0,388 и -1,124. При значении $Y \geq 0,388$ пациентка должна быть отнесена к группе сердечно-сосудистого риска, при значениях $Y \leq -1,124$ – к группе здоровых лиц. Например, при наличии у женщины отягощенной наследственности по ранней менопаузе, артериальной гипертензии и гиперхолестеринемии, данные коэффициенты умножаются на «1» и уравнение решается следующим образом: $Y = -1,459 + 1,55 \cdot 1 + 0,911 \cdot 1 + 0,717 \cdot 1 + 0,846 \cdot 0 + 0,396 \cdot 0 + 0,790 \cdot 0 = -1,459 + 1,55 + 0,911 + 0,717 = 1,719$, то есть пациентка убедительно относится к группе риска. При отсутствии указанных ФР коэффициенты дискриминантного уравнения умножаются на ноль: $Y = -1,459$, то есть, пациентка может быть отнесена к группе здоровых.

Данная математическая модель прогноза сердечно-сосудистого риска у молодых женщин с РЭД апробирована на независимой выборке, состоящей из 75 женщин в возрасте 35 – 45 лет (средний возраст $43,8 \pm 1,6$ лет), среди которых лица с ранним эстрогендефицитом составили 43 (57,3%) человека, без эстрогендефицита – 32 (42,7%) человека. При решении предложенного уравнения прогнозирование лиц, относящихся к группе сердечно-сосудистого риска, было предсказано правильно, с точностью прогноза математической модели 73,3%.

Проведенная стратификация ССР выявила 31,3% женщин с РЭД, относящихся к группе высокого риска, по сравнению с 7,3% в группе контроля ($p < 0,05$) и 42,7% – к группе низкого риска по сравнению с 69,1% женщин без ЭД ($p < 0,05$) (рис.4).

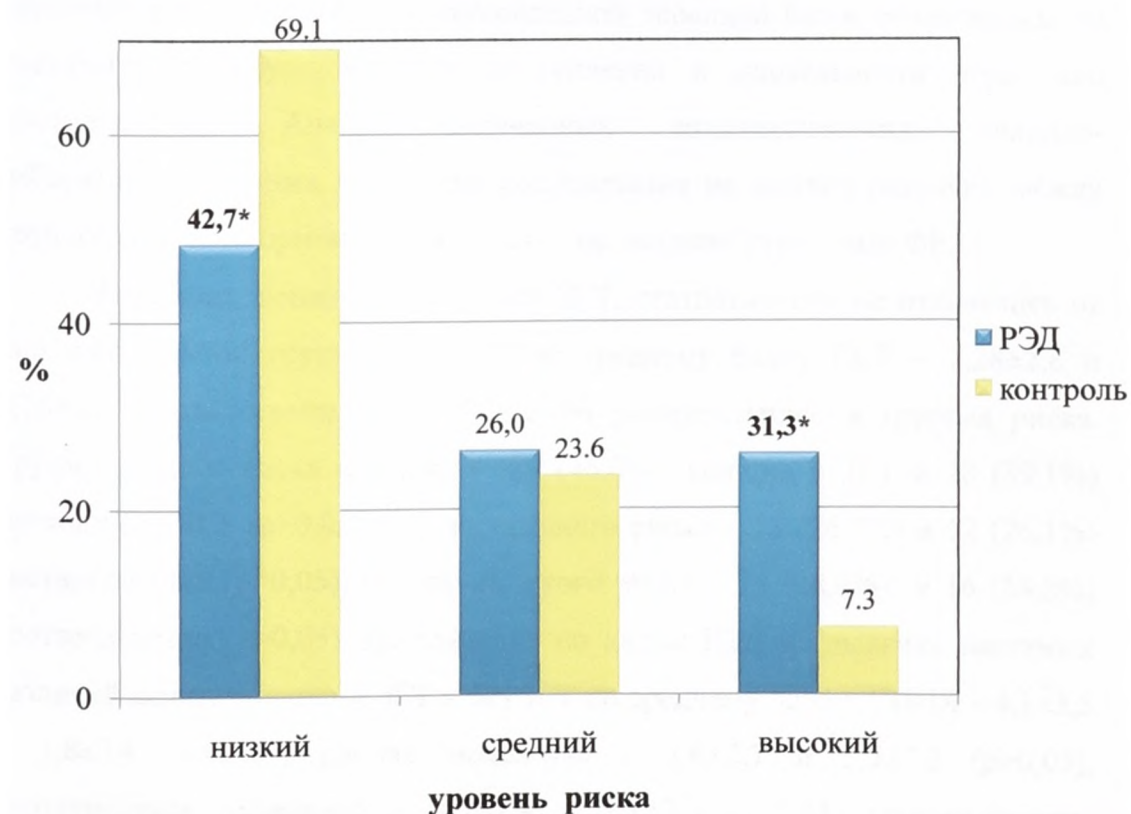


Рис. 4. Распределение по группам сердечно-сосудистого риска исследуемых женщин.

Наибольший процент женщин, относящихся к группе высокого риска, отмечен среди лиц со СПНЯ – 47,4%, при наименьшей доле в группе низкого риска – 31,6%. Около половины женщин с ранней менопаузой составили группу низкого риска (46,6%), остальные в равном соотношении отнесены к группе среднего (29,3%) и высокого риска (24,1%). Большинство пациенток с хирургической менопаузой отнесены к группе низкого риска (72,2%) и наименьшее – к группе высокого риска (5,6%) ($p < 0,05$).

1.4. Сравнительная характеристика женщин, получающих заместительную гормональную терапию и негормональную терапию

Группы женщин с различными видами лечения (с заместительной гормональной терапией и негормональной терапией) были сопоставимы по среднему возрасту, возрасту наступления и длительности пери- или постменопаузы. Анализ полученных анамнестических, клинико-лабораторных данных на I этапе исследования не выявил различий между группой ЗГТ и негормональной терапии по частоте изучаемых ФР.

Женщины, вошедшие в группу ЗГТ, статистически не отличались от лиц контрольной группы без ЗГТ по среднему баллу ССР – $2,28 \pm 2,8$ и $2,76 \pm 2,9$ соответственно ($p > 0,05$) и по распределению в группах риска. Группу низкого риска составили 23 (46,0%) женщин с ЗГТ и 18 (39,1%) женщин без ЗГТ ($p > 0,05$), группу среднего риска – 13 (26,0%) и 12 (26,1%) соответственно ($p > 0,05$), группу высокого риска – 14 (28,0%) и 16 (34,8%) соответственно ($p > 0,05$). Детализация по видам РЭД не выявила значимых различий между группами ЗГТ и без ЗГТ по среднему баллу: СПНЯ – $4,1 \pm 3,5$ и $3,8 \pm 3,4$ ($p > 0,05$), ранняя менопауза – $2,6 \pm 2,7$ и $3,5 \pm 3,2$ ($p > 0,05$), хирургическая менопауза – $1,3 \pm 1,4$ и $2,1 \pm 2,3$ ($p > 0,05$) соответственно. Распределение по группам риска среди женщин с различными видами РЭД в группах сравнения было одинаковым.

Таким образом, женщины с ранней овариальной недостаточностью по сравнению с женщинами с нормальным менструальным циклом имеют высокий уровень факторов сердечно-сосудистого риска, ассоциированный с низким уровнем половых стероидов. Следовательно, в данной когорте женщин с РЭД целесообразно проведение заместительной терапии половыми гормонами, ориентиром эффективности которой может служить снижение частоты факторов риска ССЗ.

2. Динамическое наблюдение за женщинами с ранним эстрогендефицитом на фоне ЗГТ или негормональной терапии

2.1. Результаты через 1 год исследования

В группе женщин со СПНЯ, получающих заместительную гормональную терапию, произошло незначительное увеличение ИМТ на $0,3 \pm 1,2$ по сравнению с $1,7 \pm 2,0$ в группе негормональной терапии ($p=0,05$) и достоверное уменьшение уровня САД по сравнению с начальными данными – $117,6 \pm 13,3$ мм.рт.ст. и $113,8 \pm 8,6$ мм.рт.ст. ($p=0,032$), тогда как в контрольной группе таких изменений не выявлено. Отмечены положительные сдвиги в антиатерогенных фракциях: Δ ЛПВП составила $0,1 \pm 0,2$ и $-0,3 \pm 0,5$, ($p=0,029$) соответственно в группе основного лечения и контрольной группе (табл. 7).

Таблица 7

Динамика факторов сердечно-сосудистого риска у женщин с преждевременной недостаточностью яичников через 1 год

| Факторы | Показатели у женщин с преждевременной недостаточностью яичников | | | | | |
|---------|---|----------------------------------|---------------------------------|------------------|--------------------|--------------------------------|
| | ЗГТ (n=21) | | | без ЗГТ (n=4) | | |
| | начальные данные | данные через 1 год | изменение, Δ | начальные данные | данные через 1 год | изменение, Δ |
| ИМТ | 24,4 \pm 3,0 | 24,7 \pm 3,4 | 0,3\pm1,2** | 24,8 \pm 3,0 | 26,5 \pm 2,7 | 1,7\pm2,0 |
| ОТ | 77,4 \pm 8,2 | 77,3 \pm 9,1 | -0,1 \pm 4,2 | 79,3 \pm 14,6 | 82,5 \pm 12,7 | 3,3 \pm 6,3 |
| ОТ/ОБ | 0,77 \pm 0,1 | 0,77 \pm 0,1 | -0,01 \pm 0,06 | 0,76 \pm 0,1 | 0,79 \pm 0,1 | 0,03 \pm 0,04 |
| САД | 117,6\pm13,3 | 113,8\pm8,6* | -3,8 \pm 7,6 | 125,0 \pm 28,9 | 125,0 \pm 17,3 | 0,01 \pm 20,0 |
| ДАД | 76,0 \pm 10,2 | 73,3 \pm 6,6 | 2,6 \pm 6,6 | 80,0 \pm 16,3 | 78,8 \pm 10,3 | -1,3 \pm 10,3 |
| глюкоза | 4,2 \pm 0,8 | 4,3 \pm 0,6 | 0,1 \pm 0,6 | 4,0 \pm 0,7 | 4,4 \pm 0,5 | 0,4 \pm 0,3 |
| ОХС | 5,5 \pm 1,2 | 5,3 \pm 1,0 | -0,2 \pm 1,0 | 5,8 \pm 1,7 | 6,5 \pm 1,8 | 0,7 \pm 1,3 |
| ТГ | 1,1 \pm 0,8 | 1,0 \pm 0,4 | -0,7 \pm 1,6 | 1,9 \pm 0,9 | 2,2 \pm 0,8 | -0,1 \pm 0,8 |
| ЛПНП | 3,5 \pm 1,0 | 3,2 \pm 1,0 | -0,3 \pm 0,7 | 3,0 \pm 1,2 | 3,2 \pm 1,4 | 0,2 \pm 0,2 |
| ЛПВП | 1,7 \pm 0,3 | 1,9 \pm 0,4 | 0,1\pm0,2** | 1,8 \pm 0,1 | 1,4 \pm 0,6 | -0,3\pm0,5 |
| КА | 3,5 \pm 1,4 | 3,1 \pm 0,8 | -0,5 \pm 1,0 | 3,3 \pm 0,9 | 4,0 \pm 0,1 | 0,7 \pm 0,8 |

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с начальными данными, ** – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

В группе лиц с ранней менопаузой, получающих ЗГТ, отмечена отрицательная динамика ИМТ по сравнению с исходными данными – $25,4 \pm 4,3$ и $25,9 \pm 4,2$ соответственно ($p=0,002$), при отсутствии достоверных изменений по сравнению с группой без ЗГТ (табл. 8).

Таблица 8

Динамика факторов сердечно-сосудистого риска у женщин с ранней менопаузой через 1 год

| Факторы | Показатели у женщин с ранней менопаузой | | | | | |
|---------|---|--------------------|---------------------|------------------|--------------------|---------------------|
| | ЗГТ (n=68) | | | без ЗГТ (n=28) | | |
| | начальные данные | данные через 1 год | изменение, Δ | начальные данные | данные через 1 год | изменение, Δ |
| ИМТ | 25,4±4,3 | 25,9±4,2* | 0,5±1,2 | 26,7±4,3 | 28,4±7,7 | 1,7±5,9 |
| ОТ | 81,2±11,0 | 82,1±10,9* | 0,9±3,3 | 83,3±8,7 | 84,7±9,1* | 1,4±3,2 |
| ОТ/ОБ | 0,8±0,1 | 0,81±0,1* | 0,01±0,03 | 0,8±0,1 | 0,81±0,1* | 0,01±0,03 |
| САД | 123,5±16,5 | 118,6±12,4* | -4,9±13,2 | 128,0±19,2 | 127,0±15,1 | -1,1±15,3 |
| ДАД | 78,4±11,4 | 77,2±9,2 | -1,2±9,9 | 83,4±13,1 | 82,0±9,8 | -1,4±11,4 |
| глюкоза | 4,3±0,8 | 4,2±0,6 | -0,2±0,7 | 4,4±0,7 | 4,6±0,6 | 1,1±0,6 |
| ОХС | 5,6±1,3 | 5,4±1,0 | -0,2±0,9** | 6,1±1,1 | 6,4±0,8* | 0,4±0,8 |
| ТГ | 1,2±0,6 | 1,3±0,6 | -0,7±1,4 | 1,4±0,5 | 1,6±0,5 | -0,4±1,0 |
| ЛПНП | 3,6±1,3 | 3,2±1,0* | -0,5±0,9** | 4,0±0,9 | 4,3±0,7 | 0,3±0,7 |
| ЛПВП | 1,5±0,5 | 1,7±0,4 | 0,2±0,4 | 1,6±0,5 | 1,6±0,4 | -0,01±0,3 |
| КА | 3,7±2,5 | 3,4±1,0 | -0,3±2,4 | 4,1±1,4 | 4,3±1,2 | 0,2±0,7 |

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с начальными данными, ** – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

В обеих группах зафиксирована отрицательная динамика ОТ – с $81,2 \pm 11,0$ см до $82,1 \pm 10,9$ см ($p=0,026$) в основной и с $83,3 \pm 8,7$ см до $84,7 \pm 9,1$ см ($p=0,034$) – в контрольной группе, но эти изменения были недостоверны между группами (табл. 8). Коэффициент ОТ/ОБ в обеих группах одинаково увеличился с $0,8 \pm 0,1$ до $0,81 \pm 0,1$ ($p=0,045$).

Положительные изменения в группе ЗГТ у лиц с ранней менопаузой зарегистрированы со стороны САД – $123,5 \pm 16,5$ мм.рт.ст. и $118,6 \pm 12,4$ мм.рт.ст. соответственно ($p=0,004$), тогда как в контрольной группе таких изменений не наблюдалось. Показатели ОХС в группе ЗГТ остались на

прежнем уровне, а в группе негормональной терапии значимо выросли с $6,1 \pm 1,1$ до $6,4 \pm 0,8$ ммоль/л ($p=0,027$), причем выявлена достоверная разница между группами в динамике данного показателя: Δ ОХС $-0,2 \pm 0,9$ ммоль/л и $0,4 \pm 0,8$ ммоль/л соответственно ($p=0,013$) (табл.8). Средние значения ЛПНП у женщин, получающих ЗГТ, уменьшились с $3,6 \pm 1,3$ ммоль/л до $3,2 \pm 1,0$ ммоль/л соответственно ($p=0,002$), что привело к достоверным отличиям между группами: $-0,5 \pm 0,9$ и $0,3 \pm 0,7$ ммоль/л соответственно в группе ЗГТ и без ЗГТ ($p=0,001$) (табл. 8).

У женщин с хирургической менопаузой, получающих основной вид терапии, ИМТ остался на прежнем уровне, а в группе негормональной терапии получено увеличение данного параметра с $23,8 \pm 2,9$ до $25,2 \pm 2,3$ ($p=0,021$) (табл.9).

Таблица 9

Динамика факторов сердечно-сосудистого риска у женщин с хирургической менопаузой через 1 год

| Факторы | Показатели у женщин с хирургической менопаузой | | | | | |
|----------------|--|--------------------|--------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| | ЗГТ (n=20) | | | без ЗГТ (n=5) | | |
| | начальные данные | данные через 1 год | изменение, Δ | начальные данные | данные через 1 год | изменение, Δ |
| ИМТ | $27,9 \pm 5,2$ | $27,8 \pm 5,8$ | $-0,1 \pm 2,1$ | $23,8 \pm 2,9^*$ | $25,2 \pm 2,3$ | $1,5 \pm 0,9$ |
| ОТ | $82,0 \pm 12,5$ | $82,5 \pm 12,8$ | $0,5 \pm 3,3^{**}$ | $75,0 \pm 7,2$ | $82,0 \pm 9,0$ | $7,0 \pm 10,2$ |
| ОТ/ОБ | $0,78 \pm 0,1$ | $0,79 \pm 0,1$ | $0,01 \pm 0,04$ | $0,76 \pm 0,04$ | $0,81 \pm 0,1$ | $0,05 \pm 0,1$ |
| САД | $123,8 \pm 16,5$ | $122,0 \pm 12,4$ | $-1,8 \pm 14,0$ | $114,0 \pm 16,8$ | $118,0 \pm 11,0$ | $4,0 \pm 8,9$ |
| ДАД | $81,0 \pm 12,6$ | $77,5 \pm 9,0$ | $-3,5 \pm 8,8$ | $78,0 \pm 16,4$ | $78,0 \pm 11,0$ | $0,01 \pm 7,1$ |
| глюкоза | $4,3 \pm 0,5$ | $4,4 \pm 0,5$ | $0,1 \pm 0,7$ | $4,4 \pm 0,4$ | $4,4 \pm 0,5$ | $-0,1 \pm 0,4$ |
| ОХС | $5,0 \pm 1,1$ | $5,3 \pm 1,0$ | $0,3 \pm 0,9$ | $4,3 \pm 1,1$ | $5,0 \pm 0,8^*$ | $0,7 \pm 0,6$ |
| ТГ | $1,3 \pm 0,6$ | $1,1 \pm 0,4$ | $-0,5 \pm 0,8$ | $1,0 \pm 0,4$ | $1,1 \pm 0,4$ | $-0,8 \pm 1,0$ |
| ЛПНП | $3,3 \pm 1,3$ | $3,7 \pm 0,8$ | $0,3 \pm 1,0$ | $3,2 \pm 1,2$ | $2,4 \pm 0,3$ | $-0,7 \pm 0,9$ |
| ЛПВП | $1,3 \pm 0,4$ | $1,5 \pm 0,5$ | $0,2 \pm 0,4$ | $1,2 \pm 0,4$ | $1,8 \pm 0,4$ | $0,6 \pm 0,8$ |
| К _А | $4,3 \pm 0,7$ | $4,0 \pm 1,0$ | $-0,3 \pm 1,2$ | $3,3 \pm 0,5$ | $2,6 \pm 0,5$ | $-0,7 \pm 1,0$ |

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с начальными данными, ** – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Незначительное увеличение ОТ на $0,5 \pm 3,3$ см произошло у женщин, получающих ЗГТ, а в контрольной группе – выраженное изменение данного параметра на $7,0 \pm 10,2$ см ($p=0,019$). Пациентки, получающие негормональную терапию имели отрицательную динамику ОХС: с $4,3 \pm 1,1$ ммоль/л до $5,0 \pm 0,8$ ммоль/л ($p=0,05$) (табл. 9).

В целом среди женщин с РЭД увеличение ИМТ в группе ЗГТ было значительно ниже по сравнению с контрольной группой – $0,3 \pm 1,4$ и $1,6 \pm 5,1$ ($p=0,017$), также как и ОТ – $0,6 \pm 3,5$ см и $2,3 \pm 5,2$ см ($p=0,026$). Коэффициент ОТ/ОБ существенно вырос в группе без ЗГТ с $0,79 \pm 0,1$ до $0,81 \pm 0,1$ ($p=0,02$) и не изменился в группе основной терапии (табл.10).

Таблица 10

Динамика факторов сердечно-сосудистого риска у женщин с ранним эстрогендефицитом через 1 год

| Факторы | Показатели у женщин с ранним эстрогендефицитом | | | | | |
|---------|--|--------------------|-------------------|------------------|--------------------|----------------|
| | ЗГТ (n=109) | | | без ЗГТ (n=37) | | |
| | начальные данные | данные через 1 год | изменение, Δ | начальные данные | данные через 1 год | изменение, Δ |
| ИМТ | 25,7±4,3 | 26,0±4,5* | 0,3±1,4** | 26,1±4,2 | 27,8±6,8* | 1,6±5,1 |
| ОТ | 80,6±10,8 | 81,3±11,1* | 0,6±3,5** | 81,8±9,5 | 84,1±9,2* | 2,3±5,2 |
| ОТ/ОБ | 0,79±0,1 | 0,80±0,1 | 0,001±0,1 | 0,79±0,1 | 0,81±0,1* | 0,02±0,1 |
| САД | 122,4±16,0 | 118,3±12,0* | -4,1±12,5 | 125,8±20,0 | 125,5±14,8 | -0,3±14,9 |
| ДАД | 78,4±11,4 | 76,5±8,8* | -1,9±9,1 | 82,3±13,6 | 81,1±9,8 | -1,2±10,6 |
| глюкоза | 4,3±0,7 | 4,2±0,6 | -0,1±0,7 | 4,4±0,7 | 4,5±0,5 | 0,1±0,6 |
| ОХС | 5,5±1,2 | 5,4±1,0 | -0,1±0,9** | 5,8±1,3 | 6,2±1,1* | 0,4±0,8 |
| ТГ | 1,2±0,7 | 1,2±0,6 | -0,01±0,6 | 1,4±0,6 | 1,6±0,6* | 0,2±0,5 |
| ЛПНП | 3,6±1,2 | 3,2±1,0* | -0,3±0,9** | 3,8±0,9 | 4,1±0,9 | 0,2±0,7 |
| ЛПВП | 1,5±0,5 | 1,7±0,4* | 0,2±0,4 | 1,6±0,5 | 1,6±0,4 | 0,01±0,4 |
| КА | 3,7±2,2 | 3,4±1,0 | -0,3±2,0 | 4,0±1,3 | 4,1±1,2 | 0,2±0,8 |

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с начальными данными, ** – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Среди женщин, получающих гормональную терапию, отмечено снижение САД с $122,4 \pm 16,0$ до $118,3 \pm 12,0$ мм.рт.ст. ($p=0,001$) и ДАД с $78,4 \pm 11,4$ до $76,5 \pm 8,8$ мм.рт.ст. ($p=0,033$) (табл. 10). Отрицательно

изменились средние значения ОХС – с $5,8 \pm 1,3$ до $6,2 \pm 1,1$ ммоль/л ($p=0,003$) и ТГ – с $1,4 \pm 0,6$ до $1,6 \pm 0,6$ ммоль/л ($p=0,041$) у лиц без ЗГТ, что привело к значимым различиям между группами: $-0,1 \pm 0,9$ и $0,4 \pm 0,8$ соответственно ($p=0,003$) (табл. 10). Фракции холестерина претерпели противоположные изменения: $\Delta\text{ЛПНП} = -0,3 \pm 0,9$ и $0,2 \pm 0,7$ ммоль/л соответственно, ($p=0,01$), ЛПВП увеличились в основной группе с $1,5 \pm 0,5$ до $1,7 \pm 0,4$ ммоль/л ($p=0,0001$) и не изменились в контрольной (табл. 10).

Частота ФР после первого года исследования была значительно ниже у пациенток с ранним эстрогендефицитом, получающих ЗГТ, по сравнению с лицами, использующими негормональные препараты (табл.11).

Таблица 11

Частота факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний
у женщин с ранним эстрогендефицитом через 1 год

| фактор | Частота факторов риска у женщин с ранним эстрогендефицитом | | | | | | | |
|------------------------|--|------------------|---------------------------------|-------------------|--|------------------|-----------------------------|-------------------|
| | СПНЯ абс. (%) | | Ранняя менопауза абс. (%) | | Хирургическая менопауза абс. (%) | | РЭД абс. (%) | |
| | ЗГТ (n=21) | без ЗГТ (n=4) | ЗГТ (n=68) | без ЗГТ (n=28) | ЗГТ (n=20) | без ЗГТ (n=5) | ЗГТ (n=109) | без ЗГТ (n=37) |
| ИМТ > 25 | 7 (33,3) | 3 (75,0) | 34 (50,0) | 19 (67,9) | 12 (60,0) | 3 (60,0) | 53 (48,6)* | 25 (67,6) |
| ОТ >88 | 2 (9,5) | 1 (25,0) | 21 (30,9) | 12 (42,9) | 5 (25,0) | 2 (40,0) | 28 (25,7) | 15 (40,5) |
| ОТ/ОБ $\geq 0,8$ | 4 (19,0) | 1 (25,0) | 37 (54,4) | 17 (60,7) | 9 (45,0) | 2 (40,0) | 50 (45,9) | 20 (51,4) |
| АД $\geq 140/90$ | 0 (0) | 1 (25,0) | 4 (5,9)* | 7 (25,0) | 3 (15,0) | 0 (0) | 7 (6,4)* | 8 (21,6) |
| глюкоза $\geq 5,6$ | 1 (4,8) | 0 (0) | 2 (2,9) | 1 (3,6) | 0 (0) | 0 (0) | 3 (2,8) | 1 (2,7) |
| ОХС >5,0 | 10 (47,6) | 3 (75,0) | 41 (60,3)* | 27 (96,4) | 11 (55,0) | 1 (20,0) | 62 (56,9)* | 31 (83,8) |
| ТГ >1,7 | 1 (4,8) | 3 (75,0) | 13 (19,1) | 9 (32,1) | 1 (5,0) | 0 (0) | 15 (13,8)* | 12 (32,4) |
| ЛПНП >3,0 | 10 (62,5) | 2 (66,7) | 33 (55,9)* | 24 (96,0) | 11 (73,3)* | 0 (0) | 54 (60,0)* | 26 (81,3) |
| ЛПВП <1,2 | 1 (6,3) | 1 (33,3) | 8 (13,6) | 3 (12,0) | 3 (20,0) | 0 (0) | 12 (13,3) | 4 (12,5) |
| К _А >3,0 | 9 (56,3) | 3 (100,0) | 34 (57,6)* | 21 (84,0) | 12 (80,0) | 2 (50,0) | 55 (61,1)* | 26 (81,3) |

Примечание: здесь и далее *-- $p < 0,05$.

Достоверно реже встречались ИМТ>25 – 48,6% и 67,6% ($p<0,05$) и артериальная гипертензия – 5,9% и 25,0% ($p<0,05$) соответственно в группе ЗГТ и группе сравнения. Атерогенные дислипидемии реже зафиксированы в группе женщин, которые принимали ЗГТ: гиперхолестеринемия – 60,3% и 96,4% соответственно ($p<0,05$), дислипидемия в виде высоких уровней ЛПНП – 55,9% и 96,0% соответственно ($p<0,05$) и высокого индекса атерогенности – 57,6% и 84,0% соответственно ($p<0,05$) (табл. 11). Женщины с ранней менопаузой, применяющие ЗГТ, наиболее ярко отличались от женщин из группы сравнения.

Таким образом, через год наблюдения выявлены меньшие негативные изменения антропометрических параметров у женщин, получающих ЗГТ, лучшие показатели артериального давления, значимое снижение атерогенного потенциала крови. Зафиксирована меньшая частота абдоминального ожирения, артериальной гипертензии, липидных факторов риска среди женщин, использующих патогенетическую терапию, в основном среди лиц с ранней менопаузой и СПНЯ.

2.2. Результаты через 3 года исследования

Женщин со СПНЯ, использующие заместительную гормональную терапию, имели лучшие показатели липидного обмена: средний уровень ОХС снизился с $5,7\pm 0,9$ ммоль/л до $5,1\pm 1,0$ ммоль/л ($p=0,002$), ($\Delta=-0,5\pm 0,6$), тогда как в группе сравнения произошли существенные негативные изменения: $\Delta=1,1\pm 2,5$, ($p=0,024$). В группе ЗГТ отмечены положительные сдвиги со стороны ЛПНП с $3,9\pm 0,7$ ммоль/л до $3,1\pm 0,7$ ммоль/л ($p=0,008$), что достоверно отличалось от динамики ЛПНП в контрольной группе: $-0,8\pm 0,7$ ммоль/л и $0,6\pm 0,7$ ммоль/л соответственно ($p=0,028$) (табл. 12). Средние показатели ЛПВП увеличились у лиц с ЗГТ на $0,1\pm 0,2$ ммоль/л и снизились на $0,8\pm 0,3$ ммоль/л в группе сравнения ($p=0,002$). K_A претерпел противоположные изменения: $-0,4\pm 0,6$ – в основной и $2,6\pm 2,8$ – в контрольной группе ($p=0,009$) соответственно (табл. 12).

**Динамика факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний
у женщин с преждевременной недостаточностью яичников через 3 года**

| фактор | Показатели у женщин с преждевременной недостаточностью яичников | | | | | |
|---------|---|---------------------|-------------------|------------------|---------------------|-----------------|
| | ЗГТ (n=15) | | | без ЗГТ (n=3) | | |
| | начальные данные | данные через 3 года | изменение, Δ | начальные данные | данные через 3 года | изменен., Δ |
| ИМТ | 24,1±2,9 | 24,9±3,2 | 0,8±1,6 | 25,3±3,5 | 27,0±2,7 | 1,8±0,8 |
| ОТ | 77,6±8,2 | 77,2±7,4 | -0,4±3,9 | 83,0±15,4 | 85,3±14,6 | 2,3±2,5 |
| ОТ/ОБ | 0,78±0,1 | 0,77±0,1 | -0,02±0,07 | 0,79±0,1 | 0,81±1,0 | 0,02±0,02 |
| САД | 120,0±14,5 | 115,0±11,8 | -5,0±11,1 | 123,3±35,1 | 125,0±18,0 | 1,7±24,7 |
| ДАД | 78,7±9,9 | 75,7±7,3 | -3,0±7,0 | 80,0±20,0 | 76,7±11,5 | -3,3±11,5 |
| глюкоза | 4,1±0,8 | 4,5±0,6 | 0,4±0,9 | 3,9±0,8 | 4,1±0,7 | 0,2±0,4 |
| ОХС | 5,7±0,9 | 5,1±1,0* | -0,5±0,6** | 5,3±1,7 | 6,4±2,4 | 1,1±2,5 |
| ТГ | 1,1±0,8 | 1,2±0,5 | -0,2±1,5 | 1,9±1,1 | 2,5±0,9 | -0,1±0,8 |
| ЛПНП | 3,9±0,7 | 3,1±0,7* | -0,8±0,7** | 3,0±1,2 | 3,6±1,9 | 0,6±0,7 |
| ЛПВП | 1,8±0,3 | 1,9±0,3 | 0,1±0,2** | 1,8±0,1 | 1,0±0,2 | -0,8±0,3 |
| КА | 3,5±0,6 | 3,1±0,9 | -0,4±0,6** | 3,3±0,9 | 5,9±3,7 | 2,6±2,8 |

*Примечание: * – p<0,05 по сравнению с начальными данными, ** – p<0,05 по сравнению с контрольной группой.*

Индекс массы тела (ИМТ) увеличился в обеих группах женщин с ранней менопаузой: у лиц с ЗГТ с 24,7±7,1 до 25,6±4,0 (p=0,001), без ЗГТ – с 27,5±4,4 до 29,1±4,1 (p=0,001). Изменения ИМТ были статистически значимы между группами: 1,0±1,7 и 1,6±1,8 (p=0,032).

В группе ЗГТ САД достоверно снизилось с 122,6±17,1 мм.рт.ст. до 117,4±11,2 мм.рт.ст. (p=0,029), без изменений с группе контроля.

Уровень ОХС не изменился у лиц основной группы, а в контрольной значимо вырос с 5,9±1,1 ммоль/л до 6,3±0,9 ммоль/л (p=0,045), так же как и средние значения ТГ с 1,2±0,4 ммоль/л до 1,6±0,5 ммоль/л (p=0,004). КА значимо снизился в группе женщин, получающих основной вид лечения – 0,5±1,4, а в группе сравнения вырос на 0,6±1,4 ммоль/л, (p=0,025) (табл. 13).

**Динамика факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний
у женщин с ранней менопаузой через 3 года**

| фактор | Показатели у женщин с ранней менопаузой | | | | | |
|---------|---|------------------------|-------------------|---------------------|------------------------|----------------|
| | ЗГТ (n=44) | | | без ЗГТ (n=19) | | |
| | начальные данные | данные через 3 года | изменение, Δ | начальные данные | данные через 3 года | изменение Δ |
| ИМТ | 24,7±7,1 | 25,6±4,0* | 1,0±1,7** | 27,5±4,4 | 29,1±4,1* | 1,6±1,8 |
| ОТ | 79,3±11,2 | 80,1±10,1 | 0,8±4,8 | 85,6±8,9 | 88,6±11,3 | 3,1±6,6 |
| ОТ/ОБ | 0,79±0,1 | 0,79±0,1 | 0,01±0,03 | 0,82±0,1 | 0,83±0,1 | 0,01±0,05 |
| САД | 122,6±17,1 | 117,4±11,2* | -5,3±13,7 | 131,3±18,8 | 129,2±15,5 | -2,1±12,2 |
| ДАД | 78,0±11,4 | 75,3±8,5 | -2,6±9,7 | 85,5±12,6 | 84,0±8,8 | -1,6±9,4 |
| глюкоза | 4,2±0,6 | 4,2±0,6 | 0,1±0,8 | 4,4±0,7 | 4,7±0,9 | 0,2±0,8 |
| ОХС | 5,6±1,2 | 5,7±0,9 | 0,1±1,2 | 5,9±1,1 | 6,3±0,9* | 0,4±0,8 |
| ТГ | 1,2±0,6 | 1,3±0,8 | 0,7±1,2 | 1,2±0,4 | 1,6±0,5* | 0,3±1,1 |
| ЛПНП | 4,0±1,0 | 3,5±1,0 | -0,5±1,2 | 3,9±1,0 | 4,2±0,8 | 0,3±0,9 |
| ЛПВП | 1,5±0,4 | 1,6±0,4 | 0,1±0,3 | 1,6±0,5 | 1,5±0,4 | -1,1±0,5 |
| КА | 4,4±1,2 | 3,9±1,2 | -0,5±1,4** | 3,9±1,1 | 4,5±1,3 | 0,6±1,4 |

*Примечание: * – p<0,05 по сравнению с начальными данными, ** – p<0,05 по сравнению с контрольной группой.*

У пациенток с хирургической менопаузой достоверных отличий между основной и контрольной группой по всем исследуемым параметрам не зарегистрировано.

В целом через 3 года у женщин с РЭД индекс массы тела достоверно изменился в сторону повышения в обеих группах (табл. 14), но большие негативные изменения выявлены у женщин без ЗГТ – 1,6±1,7 против 0,7±1,9 в группе ЗГТ (p=0,036). Значения ОТ остались без изменения в группе ЗГТ и значимо увеличились в группе негормональной терапии с 82,6±10,1 см до 85,6±11,5 см (p=0,001), в среднем на 3,0±5,7 см против 0,4±4,6 см в группе ЗГТ (p=0,021) (табл. 14).

Динамика факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний
у женщин с ранним эстрогендефицитом через 3 года

| Фактор | Показатели у женщин с ранним эстрогендефицитом | | | | | |
|---------|--|------------------------|-----------------|---------------------|------------------------|-----------------|
| | ЗГТ (n=71) | | | без ЗГТ (n=28) | | |
| | начальные данные | данные через 3 года | изменение, Δ | начальные данные | данные через 3 года | изменение, Δ |
| ИМТ | 25,2±4,4 | 25,9±4,5* | 0,7±1,9** | 26,4±4,2 | 27,9±3,9* | 1,6±1,7 |
| ОТ | 79,6±10,7 | 80,0±9,8 | 0,4±4,6** | 82,6±10,1 | 85,6±11,5* | 3,0±5,7 |
| ОТ/ОБ | 0,79±0,1 | 0,78±0,1 | -0,01±0,05 | 0,80±0,1 | 0,81±0,1 | 0,01±0,04 |
| САД | 122,4±16,2 | 117,3±11,0* | -5,1±14,7 | 126,3±20,7 | 125,7±15,0 | -0,5±13,5 |
| ДАД | 78,5±11,1 | 75,5±8,1* | -3,0±9,4 | 82,3±14,0 | 80,5±9,6 | -1,8±10,5 |
| глюкоза | 4,1±0,6 | 4,3±0,6 | 0,1±0,8 | 4,4±0,7 | 4,5±0,8 | 0,1±0,9 |
| ОХС | 5,5±1,2 | 5,4±1,1 | -0,1±1,1** | 5,5±1,3 | 5,9±1,2* | 0,5±1,0 |
| ТГ | 1,2±0,7 | 1,2±0,7 | 0,1±0,5** | 1,3±0,5 | 1,7±0,6* | 0,4±0,5 |
| ЛПНП | 3,8±1,0 | 3,3±0,9* | -0,5±1,1** | 3,6±1,0 | 3,9±1,0 | 0,3±0,8 |
| ЛПВП | 1,5±0,4 | 1,7±0,4* | 0,1±0,3** | 1,6±0,5 | 1,4±0,4 | -0,2±0,5 |
| КА | 4,1±1,2 | 3,6±1,1* | -0,5±1,2** | 3,8±1,0 | 4,6±1,5* | 0,8±1,5 |

*Примечание: * – p<0,05 по сравнению с начальными данными, ** – p<0,05 по сравнению с контрольной группой.*

В группе основного лечения отмечено достоверное снижение уровней САД/ДАД, но эти изменения не отличались от группы сравнения (табл. 14). В группе негормональной терапии произошло увеличение средних значений ОХС с 5,5±1,3 ммоль/л до 5,9±1,2 ммоль/л (p=0,025), что было значительнее, чем в группе ЗГТ: 0,5±1,0 ммоль/л против -0,1±1,1 ммоль/л (p=0,029). Зарегистрировано нарастание уровня ТГ в обеих группах, однако при применении ЗГТ данные явления выражены меньше: ΔТГ 0,1±0,5 ммоль/л и 0,4±0,5 ммоль/л соответственно (p=0,024). Атерогенные фракции холестерина значимо снизились на фоне ЗГТ с 3,8±1,0 ммоль/л до 3,3±0,9 ммоль/л (p=0,022) и достоверно отличались от изменений в группе негормональной терапии: Δ ЛПНП – -0,5±1,1 ммоль/л и 0,3±0,8 ммоль/л соответственно (p=0,01). Отмечена положительная динамика ЛПВП у лиц с

ЗГТ на $0,1 \pm 0,3$ ммоль/л и отрицательная – у лиц без ЗГТ на $-0,2 \pm 0,5$ ммоль/л ($p=0,01$), K_A – $-0,5 \pm 1,2$ и $0,8 \pm 1,5$ соответственно ($p=0,001$) (табл. 14).

Сравнение данных одногодичного и трехлетнего наблюдения выявило снижение ЛПНП с $3,3 \pm 1,1$ ммоль/л до $2,9 \pm 0,8$ ммоль/л ($p=0,021$) у женщин со СПНЯ, получающих ЗГТ, а у лиц с ранней менопаузой без ЗГТ снижение ЛПВП с $1,8 \pm 0,4$ ммоль/л до $1,6 \pm 0,3$ ммоль/л ($p=0,049$).

Частота антропометрических ФР была достоверно ниже среди женщин с ранней менопаузой, получающих ЗГТ: в 2 раза реже встречался ИМТ >25 и абдоминальное ожирение (по ОТ – 22,7% и 52,6% соответственно ($p<0,05$), по коэффициенту ОТ/ОБ – 40,9% и 68,4% ($p<0,05$) соответственно в группе ЗГТ и без ЗГТ) (табл. 15).

Таблица 15

Частота факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний
среди женщин с ранним эстрогендефицитом через 3 года

| Фактор | Частота факторов риска у женщин с ранним эстрогендефицитом | | | | | | | |
|-----------------------|--|---------------------|---------------------------------|----------------------|--|---------------------|-----------------|----------------------|
| | СПНЯ абс. (%) | | Ранняя менопауза абс. (%) | | Хирургическая менопауза абс. (%) | | РЭД абс. (%) | |
| | ЗГТ (n=15) | без ЗГТ (n=3) | ЗГТ (n=44) | без ЗГТ (n=19) | ЗГТ (n=12) | без ЗГТ (n=6) | ЗГТ (n=71) | без ЗГТ (n=28) |
| ИМТ >25 | 6 (40,0) | 2 (66,7) | 20 (45,5)* | 16 (84,2) | 6 (50,0) | 2 (33,3) | 32 (45,1)* | 20 (71,4) |
| ОТ >88 | 1 (6,7) | 1 (33,3) | 10 (22,7)* | 10 (52,6) | 4 (33,3) | 0 (0) | 15 (21,1) | 11 (39,3) |
| ОТ/ОБ $\geq 0,8$ | 3 (20,0) | 1 (33,3) | 18 (40,9)* | 13 (68,4) | 5 (41,7) | 0 (0) | 26 (36,6) | 14 (50,0) |
| АД $\geq 140/90$ | 1 (6,7%) | 1 (33,3) | 5 (11,4)* | 10 (52,6) | 2 (16,7) | 0 (0) | 8 (11,3)* | 11 (39,3) |
| глюкоза $\geq 5,6$ | 1 (6,7%) | 0 (0) | 0 (0) | 3 (15,8) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1,4) | 3 (10,7) |
| ОХС >5,0 | 8 (53,3%) | 2 (66,7) | 32 (72,7)* | 18 (94,7) | 5 (41,7) | 3 (50,0) | 45 (63,4) | 23 (82,1) |
| ТГ >1,7 | 2 (13,3%)* | 2 (66,7) | 11 (25,0) | 9 (47,4) | 0 (0)* | 2 (33,3) | 13 (18,6)* | 13 (46,4) |
| ЛПНП >3,0 | 5 (41,7%) | 2 (66,7) | 22 (57,9) | 16 (94,1) | 7 (63,6) | 1 (20,0) | 34 (55,7) | 19 (76,0) |
| ЛПВП <1,2 | 1 (8,3%) | 3 (100) | 4 (10,5) | 5 (29,4) | 0 (0) | 2 (40,0) | 5 (8,2)* | 10 (40,0) |
| $K_A > 3,0$ | 6 (50,0%) | 3 (100) | 20 (52,6)* | 15 (88,2) | 5 (45,5) | 3 (60,0) | 31 (50,8)* | 21 (84,0) |

В группе ЗГТ почти в пять раз меньше зарегистрирована АГ – 11,4% против 52,6% соответственно, ($p < 0,05$). Такая же распространенность ФР характерна для группы РЭД в целом на фоне 3-х летнего применения ЗГТ (табл. 15).

Таким образом, через 3 года наблюдения зарегистрирована отрицательная динамика антропометрических показателей у всех женщин с РЭД, но в значительно меньшей степени у лиц, получающих ЗГТ. Липидный спектр крови у пациенток в группе ЗГТ положительно изменился в сторону снижения атерогенного потенциала, в группе без ЗГТ – увеличения данного показателя. В группе ЗГТ отмечена более низкая частота антропометрических факторов риска, артериальной гипертензии, дислипидемии по сравнению с группой контроля, в основном среди женщин с ранней менопаузой.

2.3. Результаты через 5 лет исследования

Среди женщин со СПНЯ индекс массы тела существенно не изменился в группе женщин с ЗГТ, но значительно вырос с $26,1 \pm 4,8$ до $29,0 \pm 4,1$ ($p = 0,001$) в группе лиц без ЗГТ, при этом разница между изменениями была достоверной – $\Delta 1,1 \pm 2,0$ и $\Delta 2,9 \pm 1,5$ ($p = 0,005$). Отмечена отрицательная динамика развития абдоминального ожирения в обеих группах: в группе ЗГТ ОТ увеличилась с $74,5 \pm 9,2$ см до $77,1 \pm 10,9$ см ($p = 0,036$), тогда как в контрольной группе – с $80,6 \pm 11,9$ см до $91,1 \pm 7,5$ см ($p = 0,002$), однако в основной группе эти изменения были менее выражены – $2,6 \pm 3,6$ см и $10,5 \pm 5,9$ см соответственно ($p = 0,001$). Подтверждением этому была стабилизация коэффициента ОТ/ОБ в группе ЗГТ и негативные изменения в контрольной группе ($0,78 \pm 0,1$ и $0,85 \pm 0,1$ соответственно ($p = 0,008$)), что привело к значимым различиям между группами: Δ ОТ/ОБ равна $0,01 \pm 0,02$ и $0,08 \pm 0,06$ соответственно ($p = 0,0001$) (табл.16). Отличий между основной и контрольной группами по уровню АД, а также динамики за пятилетний период данных параметров у лиц со СПНЯ не зарегистрировано.

**Динамика факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний
у женщин с преждевременной недостаточностью яичников через 5 лет**

| Фактор | Показатели у женщин со СПНЯ | | | | | |
|----------------|-----------------------------|-----------------------|--------------------|---------------------|-----------------------|------------------|
| | ЗГТ (n=11) | | | без ЗГТ (n=8) | | |
| | начальные данные | данные через 5 лет | изменение, Δ | начальные данные | данные через 5 лет | изменение, Δ |
| ИМТ | 23,6±3,6 | 24,7±4,5 | 1,1±2,0** | 26,1±4,8 | 29,0±4,1* | 2,9±1,5 |
| ОГ | 74,5±9,2 | 77,1±10,9* | 2,6±3,6** | 80,6±11,9 | 91,1±7,5* | 10,5±5,9 |
| ОГ/ОБ | 0,75±0,04 | 0,76±0,1 | 0,01±0,02** | 0,78±0,1 | 0,85±0,1* | 0,08±0,06 |
| САД | 116,8±14,9 | 115,5±10,4 | -1,4±7,1 | 118,8±22,3 | 126,3±19,2 | 7,5±18,3 |
| ДАД | 75,9±9,7 | 73,6±9,2 | -2,3±4,1 | 76,9±13,3 | 80,0±13,1 | -3,1±8,8 |
| глюкоза | 4,0±0,6 | 4,5±0,5 | 0,6±0,7 | 4,2±0,7 | 4,6±0,8* | 0,4±0,4 |
| ОХС | 5,7±1,0 | 5,4±1,2 | -0,3±0,9** | 5,5±1,3 | 6,5±1,2* | 0,9±1,1 |
| ТГ | 1,3±0,8 | 1,3±0,7 | -0,1±1,4 | 1,7±0,9 | 2,2±1,1 | 0,3±1,4 |
| ЛПНП | 4,1±0,3 | 3,3±1,0 | -0,3±0,4** | 3,1±0,9 | 3,8±0,8* | 0,7±0,5 |
| ЛПВП | 1,5±0,3 | 1,8±0,4* | 0,3±0,3** | 1,7±0,3 | 1,5±0,3* | -0,2±0,2 |
| К _А | 4,4±0,7 | 3,2±0,9* | -0,8±0,7** | 3,5±1,3 | 4,6±1,7* | 0,9±0,5 |

*Примечание: * – p<0,05 по сравнению с начальными данными, ** – p<0,05 по сравнению с контрольной группой.*

Среди женщин со СПНЯ, принимающих негормональную терапию, замечен рост гликемии натощак с 4,2±0,7 ммоль/л до 4,6±0,8 ммоль/л (p=0,0001), но он статистически не отличался от основной группы (табл. 16).

В группе ЗГТ со стороны атерогенных фракций отрицательной динамики не наблюдалось, а ЛПВП повысились с 1,5±0,3 ммоль/л до 1,8±0,4 ммоль/л (p=0,05) вместе с уменьшением индекса К_А с 4,4±0,7 до 3,2±0,9 (p=0,003) (табл. 16). В группе негормональной терапии средний уровень ОХС вырос с 5,5±1,3 ммоль/л до 6,5±1,2 ммоль/л (p=0,042), ЛПНП – с 3,1±0,9 ммоль/л до 3,8±0,8 ммоль/л (p=0,018), ЛПВП уменьшился с 1,7±0,3 ммоль/л до 1,5±0,3 ммоль/л (p=0,038), К_А стал значительно выше – 4,6±1,7 при исходных значениях 3,5±1,3 (p=0,003). Получены достоверные различия по изменениям липидного спектра крови между двумя группами женщин со СПНЯ: ΔОХС составила -0,3±0,9 и 0,9±1,1 соответственно в группе

гормональной и негормональной терапии ($p=0,001$), Δ ЛПНП – $-0,3\pm 0,4$ и $0,7\pm 0,5$ соответственно ($p=0,001$), Δ ЛПВП – $0,3\pm 0,3$ и $-0,2\pm 0,2$ ($p=0,0001$), Δ КА – $-0,8\pm 0,7$ и $0,9\pm 0,5$ соответственно ($p=0,0001$) (табл. 16).

ИМТ среди женщин с ранней менопаузой в обеих группах достоверно увеличился по сравнению с исходными данными: в группе ЗГТ с $23,9\pm 3,0$ до $24,9\pm 3,3$ ($p=0,002$), в группе без ЗГТ – с $26,3\pm 4,1$ до $28,1\pm 4,0$ ($p=0,0001$), однако эти изменения были значительно меньше в основной группе по сравнению с контролем: $\Delta 1,0\pm 1,6$ против $\Delta 1,8\pm 1,5$ ($p=0,049$). Аналогичные изменения зарегистрированы со стороны окружности талии: увеличение в группе ЗГТ с $77,2\pm 8,9$ см до $79,7\pm 9,4$ см ($p=0,017$), в контрольной – с $82,0\pm 9,5$ см до $86,4\pm 1,0$ см ($p=0,0001$) при отсутствии достоверных отличий между группами (табл.17).

Таблица 17

Динамика факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний
у женщин с ранней менопаузой через 5 лет

| Фактор | Показатели у женщин с ранней менопаузой | | | | | |
|---------|---|--------------------|---------------------|-------------------|--------------------|---------------------|
| | ЗГТ (n=27) | | | без ЗГТ (n=31) | | |
| | начальные данные | данные через 5 лет | изменение, Δ | начальные данные | данные через 5 лет | изменение, Δ |
| ИМТ | 23,9±3,0 | 24,9±3,3* | 1,0±1,6** | 26,3±4,1 | 28,1±4,0* | 1,8±1,5 |
| ОТ | 77,2±8,9 | 79,7±9,4* | 2,5±5,1 | 82,0±9,5 | 86,4±1,0* | 4,4±4,1 |
| ОТ/ОБ | 0,77±0,1 | 0,78±0,1 | 0,01±0,02** | 0,78±0,1 | 0,81±0,1* | 0,02±0,03 |
| САД | 119,3±13,1 | 115,0±12,6 | -4,3±13,2** | 127,1±16,6 | 131,9±12,8* | 4,8±12,1 |
| ДАД | 76,7±9,6 | 74,1±9,3 | -2,6±8,6** | 82,3±12,4 | 85,0±8,7 | 2,7±10,2 |
| глюкоза | 4,0±0,7 | 4,7±0,6* | 0,7±0,9 | 4,3±0,6 | 4,7±0,7* | 0,4±0,6 |
| ОХС | 5,6±1,1 | 5,7±0,6 | 0,1±1,3** | 5,8±0,9 | 6,5±0,9* | 0,7±0,8 |
| ТГ | 1,2±0,6 | 1,4±0,8 | 0,5±1,1 | 1,2±0,4 | 1,5±0,6* | 0,4±1,1 |
| ЛПНП | 3,6±0,9 | 3,4±0,7 | -0,3±1,0** | 3,7±0,9 | 4,1±0,9* | 0,5±0,8 |
| ЛПВП | 1,4±0,4 | 1,9±0,5 | 0,2±0,5** | 1,7±0,4 | 1,6±0,3 | -0,1±0,3 |
| КА | 4,4±1,2 | 3,4±1,0 | -0,7±1,3** | 3,7±1,3 | 4,2±1,0* | 0,5±1,0 |

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с начальными данными, ** – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Выраженность абдоминального ожирения в основной группе не изменилась, тогда как в контрольной значимо возросла с $0,78 \pm 0,1$ до $0,81 \pm 0,1$ ($p=0,0001$), что способствовало существенному увеличению различий между группами: $\Delta 0,01 \pm 0,02$ против $0,02 \pm 0,03$ ($p=0,018$) (табл. 17).

В группе основного лечения уровень САД/ДАД не изменился, тогда как в группе сравнения достоверно увеличился – $127,1 \pm 16,6$ мм.рт.ст. и $131,9 \pm 12,8$ мм.рт.ст. ($p=0,008$), что привело к существенным различиям между группами: Δ САД – $-4,3 \pm 12,2$ мм.рт.ст. и $4,8 \pm 12,1$ мм.рт.ст. ($p=0,007$), Δ ДАД – $-2,6 \pm 8,6$ мм.рт.ст. и $2,7 \pm 10,2$ мм.рт.ст. ($p=0,037$) (табл.17).

Отмечена отрицательная динамика в обеих группах по уровню глюкозы: $4,0 \pm 0,7$ ммоль/л и $4,7 \pm 0,6$ ммоль/л – в основной ($p=0,0001$) и $4,3 \pm 0,6$ ммоль/л и $4,7 \pm 0,7$ ммоль/л – в контрольной группе ($p=0,001$). Разницы между группами не найдено (табл. 17).

Уровень ОХС в группе негормональной терапии вырос с $5,8 \pm 0,9$ ммоль/л до $6,5 \pm 0,9$ ммоль/л ($p=0,0001$), ТГ – с $1,2 \pm 0,4$ ммоль/л до $1,5 \pm 0,6$ ммоль/л ($p=0,002$), ЛПНП – с $3,7 \pm 0,9$ ммоль/л до $4,1 \pm 0,9$ ммоль/л ($p=0,013$). Стабильный уровень ЛПВП при повышении ОХС привел к негативным изменениям расчетного показателя K_A – с $3,7 \pm 1,3$ до $4,2 \pm 1,0$ ($p=0,041$). При сравнительном анализе произошедших изменений липидных факторов крови выявлена достоверная разница между группой ЗГТ и негормональной терапии по показателям ОХС, ЛПНП, ЛПВП, K_A (табл. 17).

Среди женщин с хирургической менопаузой выявлены достоверные различия в динамике между группами лишь по уровню САД: уменьшение на $-8,3 \pm 18,4$ мм.рт.ст. в группе ЗГТ и повышение на $8,6 \pm 9,0$ мм.рт.ст. – в группе негормональной терапии ($p=0,037$). Значимо снизился уровень ДАД у женщин на фоне приема ЗГТ при тенденции к повышению в группе сравнения (табл.18). Ухудшение атерогенного профиля крови зарегистрировано в группе негормональной терапии при стабильных показателях в группе ЗГТ: уровень ЛПНП увеличился с $3,1 \pm 1,1$ ммоль/л до $3,5 \pm 1,1$ ммоль/л ($p=0,043$) (табл. 18).

Динамика факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний
у женщин с хирургической менопаузой через 5 лет

| Фактор | Показатели у женщин с хирургической менопаузой | | | | | |
|---------|--|-----------------------|--------------------|---------------------|--------------------------|-----------------|
| | ЗГТ (n=12) | | | без ЗГТ (n=7) | | |
| | начальные данные | данные через 5 лет | изменение, Δ | начальные данные | данные через 5 лет | изменение, Δ |
| ИМТ | 27,5±4,6 | 27,2±6,3 | -0,2±3,5 | 26,7±4,6 | 27,9±4,8 | 1,2±2,0 |
| ОТ | 81,4±10,4 | 82,0±10,1 | 0,6±5,5 | 81,7±13,3 | 85,7±13,1 | 4,0±4,8 |
| ОТ/ОБ | 0,78±0,1 | 0,78±0,1 | 0,01±0,04 | 0,79±0,1 | 0,81±0,1 | 0,03±0,04 |
| САД | 127,5±15,3 | 119,2±13,8 | -8,3±18,4** | 117,1±16,0* | 125,7±14,0 | 8,6±9,0 |
| ДАД | 84,2±12,2* | 75,8±7,9 | -8,3±12,5 | 77,1±11,1 | 78,6±9,0 | 1,4±6,9 |
| глюкоза | 4,2±0,4 | 4,3±0,7 | 0,2±0,5 | 4,6±0,4 | 4,7±0,5 | 0,1±0,4 |
| ОХС | 4,8±1,0 | 4,9±0,9 | 0,1±1,2 | 4,5±0,9 | 5,3±1,3 | 0,8±1,0 |
| ТГ | 1,1±0,4 | 1,1±0,5 | -0,4±0,6 | 1,0±0,3 | 1,3±0,5 | -0,2±0,9 |
| ЛПНП | 2,8±1,5 | 2,9±0,8 | -0,3±2,2 | 3,1±1,1* | 3,5±1,1 | 0,4±0,3 |
| ЛПВП | 1,5±0,3 | 1,6±0,3 | 0,2±0,5 | 1,5±0,2 | 1,4±0,4 | -0,1±0,2 |
| КА | 3,4±1,4 | 3,1±0,8 | -1,0±1,6 | 3,2±0,9 | 4,1±1,4 | 0,9±0,8 |

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с начальными данными, ** – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Пятилетнее наблюдение за женщинами с РЭД выявило меньшее увеличение ИМТ в группе ЗГТ по сравнению с группой контроля – на $0,7 \pm 2,3$ и $1,9 \pm 1,6$ ($p = 0,05$), ОТ – на $2,1 \pm 4,9$ см и $5,4 \pm 5,1$ см соответственно ($p = 0,001$), ОТ/ОБ – $0,01 \pm 0,02$ и $0,03 \pm 0,04$ соответственно ($p = 0,0001$) (табл. 19).

В группе ЗГТ значимо снизился уровень САД/ДАД – $\Delta -4,6 \pm 13,4 / \Delta -3,9 \pm 9,2$, а в группе сравнения, наоборот, произошло повышение артериального давления – $\Delta 5,9 \pm 12,8 / \Delta 2,6 \pm 9,4$ соответственно САД/ДАД ($p = 0,0001$) / ($p = 0,001$). В обеих группах отмечено достоверное повышение глюкозы венозной крови натощак с $4,0 \pm 4,6$ до $4,6 \pm 0,6$ ммоль/л в группе ЗГТ ($p < 0,05$) и с $4,3 \pm 0,6$ до $4,7 \pm 0,7$ ммоль/л – в контрольной группе ($p < 0,05$), но различий между ними не найдено (табл. 19).

**Динамика факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний
у женщин с ранним эстрогендефицитом через 5 лет**

| Фактор | Показатели у женщин с ранним эстрогендефицитом | | | | | |
|---------|--|-----------------------|-----------------|---------------------|-----------------------|-----------------|
| | ЗГТ (n=50) | | | без ЗГТ (n=46) | | |
| | начальные данные | данные через 5 лет | изменение, Δ | начальные данные | данные через 5 лет | изменение, Δ |
| ИМТ | 24,7±3,8* | 25,4±4,5 | 0,7±2,3** | 26,3±4,2* | 28,2±4,1 | 1,9±1,6 |
| ОТ | 77,6±9,4* | 79,7±9,8 | 2,1±4,9** | 81,7±10,3* | 87,1±10,1 | 5,4±5,1 |
| ОТ/ОБ | 0,77±0,1 | 0,77±0,1 | 0,01±0,0** | 0,78±0,1* | 0,82±0,1 | 0,03±0,04 |
| САД | 120,7±14,3* | 116,1±12,3 | -4,6±13,4** | 124,1±17,7* | 130,0±14,2 | 5,9±12,8 |
| ДАД | 78,3±10,6* | 74,4±8,8 | -3,9±9,2** | 80,5±12,3* | 83,2±9,7 | 2,6±9,4 |
| глюкоза | 4,0±4,6* | 4,6±0,6 | 0,5±0,8 | 4,3±0,6* | 4,7±0,7 | 0,4±0,6 |
| ОХС | 5,5±1,1 | 5,4±0,9 | -0,02±1,2** | 5,5±1,1* | 6,3±1,1 | 0,7±0,9 |
| ТГ | 1,2±0,6 | 1,3±0,7 | 0,1±0,7 | 1,2±0,5* | 1,6±0,8 | 0,4±0,6 |
| ЛПНП | 3,7±0,9 | 3,4±0,8 | -0,3±1,0** | 3,5±1,0* | 4,0±0,9 | 0,5±0,7 |
| ЛПВП | 1,4±0,3* | 1,7±0,3 | 0,2±0,4** | 1,7±0,4* | 1,6±0,3 | -0,1±0,2 |
| КА | 4,3±1,2* | 3,5±0,9 | -0,8±1,2** | 3,6±1,2* | 4,2±1,2 | 0,6±0,9 |

*Примечание: * – p<0,05 по сравнению с начальными данными, ** – p<0,05 по сравнению с контрольной группой.*

Изменения ОХС составили $-0,02 \pm 1,2$ ммоль/л и $0,7 \pm 0,9$ ммоль/л соответственно в группе ЗГТ и без ЗГТ ($p=0,001$), ΔЛПНП – $-0,3 \pm 1,0$ ммоль/л и $0,5 \pm 0,7$ ммоль/л соответственно ($p=0,001$). Значения ТГ увеличились в группе контроля, но значимых отличий между исследуемыми группами не выявлено. ЛПВП у женщин с ЗГТ увеличились на $0,2 \pm 0,4$ ммоль/л, а у лиц с альтернативным лечением произошло снижение данного параметра на $-0,1 \pm 0,2$ ммоль/л ($p=0,0001$). Индекс атерогенности также претерпел противоположные изменения – в сторону уменьшения в группе ЗГТ ($\Delta -0,8 \pm 1,2$) и увеличения – в группе без ЗГТ ($\Delta 0,6 \pm 0,9$), ($p=0,0001$) (табл. 19).

Частота антропометрических факторов риска у женщин с РЭД в группе ЗГТ была значительно ниже по сравнению с контрольной группой: избыток массы тела и ожирение наблюдалось в 44,0% случаев, а в группе контроля в 71,7% ($p=0,006$). У лиц с ранней менопаузой эти показатели

наиболее выражены 40,7% и 74,2% соответственно в группе ЗГТ и без ЗГТ ($p=0,01$) (табл. 20).

Доля женщин с абдоминальным ожирением через 5 лет применения ЗГТ была значительно ниже, чем в группе негормональной терапии: окружность талии, превышающая референсные значения, отмечена в 2 раза реже, чем в группе сравнения ($p=0,041$), в том числе у лиц с ранней менопаузой – 14,8% против 41,9% соответственно ($p=0,024$). Это подтверждается распределением женщин по коэффициенту ОТ/ОБ $>0,8$ – 30,0% и 67,4% соответственно в основной и контрольной группе ($p=0,0001$), в том числе у лиц со СПНЯ – 9,1% и 87,5% ($p=0,001$) (табл.20).

Таблица 20

Частота факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний
среди женщин с ранним эстрогендефицитом через 5 лет

| Фактор | Частота факторов риска у женщин с ранним эстрогендефицитом | | | | | | | |
|-----------------|--|------------------|--------------------------------|---------------------|---------------------------------------|------------------|----------------------|---------------------|
| | СПНЯ абс.(%) | | Ранняя менопауза абс.(%) | | Хирургическая менопауза абс.(%) | | РЭД абс.(%) | |
| | ЗГТ (n=11) | без ЗГТ (n=8) | ЗГТ (n=27) | без ЗГТ (n=31) | ЗГТ (n=12) | без ЗГТ (n=7) | ЗГТ (n=50) | без ЗГТ (n=46) |
| ИМТ >25 | 4 (36,4) | 6 (75,0) | 11 (40,7)* | 23 (74,2) | 7 (58,3) | 4 (57,1) | 22 (44,0)* | 33 (71,7) |
| ОТ >88 | 2 (18,2) | 4 (50,0) | 4 (14,8)* | 13 (41,9) | 5 (41,7) | 2 (28,6) | 11 (22,0)* | 19 (41,3) |
| ОТ/ОБ ≥0,8 | 1 (9,1)* | 7 (87,5) | 10 (37,0)* | 19 (61,3) | 4 (33,3) | 5 (71,4) | 15 (30,0)* | 31 (67,4) |
| АД ≥140/90 | 1 (9,1) | 3 (37,5) | 2 (7,4)* | 16 (51,6) | 2 (16,7) | 3 (42,9) | 5 (10,0)* | 22 (47,8) |
| глюкоза ≥5,6 | 0 (0) | 1 (12,5) | 2 (7,4) | 5 (16,1) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (4,0) | 6 (13,0) |
| ОХС >5,0 | 7 (63,6) | 6 (75,0) | 22 (81,5) | 28 (90,3) | 5 (41,7) | 4 (57,1) | 34 (68,0) | 38 (82,6) |
| ТГ >1,7 | 2 (18,2)* | 5 (62,5) | 6 (22,2) | 10 (32,3) | 1 (8,3) | 2 (28,6) | 9 (18,0)* | 17 (37,0) |
| ЛПНП >3,0 | 6 (60,0) | 7 (87,5) | 16 (72,7) | 24 (80,0) | 5 (41,7) | 4 (66,7) | 27 (61,4) | 35 (79,5) |
| ЛПВП <1,2 | 0 (0) | 1 (12,5) | 1 (4,5) | 2 (6,7) | 0 (0) | 1 (16,7) | 1 (2,3) | 4 (9,1) |
| $K_A > 3,0$ | 7 (70,0) | 6 (75,0) | 12 (54,5)* | 27 (90,0) | 4 (33,3) | 4 (66,7) | 23 (52,3)* | 37 (84,1) |

Примечание: *-- $p < 0,05$.

Артериальная гипертензия зарегистрирована у меньшего числа женщин основной группы – 10,0% против 47,8% в группе сравнения ($p=0,0001$), у лиц с ранней менопаузой – 7,4% против 51,6% соответственно ($p=0,0001$). Соотношение лиц с нарушениями углеводного обмена в основной и контрольной группе при разных видах РЭД не отличалось (табл. 20).

Частота липидных факторов риска у женщин с РЭД основной группы значительно отличалась по гипертриглицеридемии – 18,0% против 37,0% в группе сравнения ($p=0,037$), преимущественно среди лиц со СПНЯ (18,2% против 62,5% соответственно ($p=0,048$)), и высокому индексу атерогенности – 52,3% и 81,4% соответственно ($p=0,001$). Наибольший вклад в данное соотношение внесли женщины с ранней менопаузой – 54,5% и 90,0% соответственно ($p=0,004$) (табл. 20).

Сравнение данных трехлетнего и пятилетнего наблюдения выявило у лиц со СПНЯ, получающих ЗГТ повышение уровня глюкозы с $4,3\pm 0,3$ ммоль/л до $4,6\pm 0,4$ ммоль/л ($p=0,035$), что статистически недостоверно по сравнению с лицами контрольной группы. ОТ в группе ЗГТ увеличилась на $0,7\pm 2,8$ см по сравнению с группой без ЗГТ – на $6,0\pm 4,0$ см ($p=0,05$), коэффициент ОТ/ОБ также изменился меньше, чем в контрольной группе – $0,001\pm 0,01$ и $0,08\pm 0,06$ соответственно ($p=0,013$). У женщин с ранней менопаузой прогрессировали негативные изменения ИМТ, но в значительно меньшей степени у пациенток, получающих ЗГТ: Δ ИМТ составила $0,2\pm 0,6$ и $0,8\pm 1,1$ соответственно в основной и контрольной группе ($p=0,05$). Уровень САД у женщин, получающих ЗГТ, снизился с $116,4\pm 10,4$ мм.рт.ст. до $113,0\pm 10,4$ мм.рт.ст. ($p=0,044$), тогда как в группе без ЗГТ произошло повышение САД с $127,3\pm 14,8$ мм.рт.ст. до $132,7\pm 14,2$ мм.рт.ст. ($p=0,032$). Эти изменения достоверно различались в исследуемых группах: $-3,4\pm 8,0$ мм.рт.ст. и $5,4\pm 8,0$ мм.рт.ст. соответственно ($p=0,003$). У женщин, получающих негормональную терапию, отмечена отрицательная динамика ТГ с $1,5\pm 0,5$ ммоль/л до $1,8\pm 0,6$ ммоль/л ($p=0,05$), но разницы между

группами не получено. У женщин с хирургической менопаузой никакой динамики за данный период в обеих группах не обнаружено.

Таким образом, через 5 лет исследования негативные изменения антропометрических показателей у женщин, получающих ЗГТ, были достоверно меньше выражены, чем в группе контроля. Показатели липидограммы в группе ЗГТ претерпели позитивные изменения, тогда как в группе без ЗГТ значительно вырос атерогенный потенциал крови при снижении антиатерогенного фактора. Частота избытка массы тела, ожирения, абдоминального ожирения, АГ, высокого индекса атерогенности была значительно ниже у лиц, получающих ЗГТ.

За время наблюдения женщин с РЭД на фоне 5-ти летнего применения ЗГТ осложнений в виде тромботических или опухолевых процессов зарегистрировано не было.

2.4. Итоговые результаты динамического наблюдения женщин с ранним эстрогендефицитом, получающими ЗГТ или негормональную терапию

Значимые различия ИМТ между женщинами с ранним эстрогендефицитом зарегистрированы после первого года исследования, когда отмечен незначительный рост данного показателя в группе ЗГТ и стремительный рост – в группе негормональной терапии. К пятому году наблюдения зарегистрировано достоверное снижение этого параметра в группе женщин с ЗГТ значительный рост – среди женщин без ЗГТ и (рис.5).

Частота встречаемости ИМТ $>$ 25 у женщин с РЭД практически не изменилась среди лиц, получающих ЗГТ, и значительно увеличилась среди пациенток, принимающих негормональную терапию, причем достоверные различия зарегистрированы с первого года исследования. Более выраженное снижение частоты данного фактора отмечено у лиц с ранней менопаузой, тогда как у лиц со СПНЯ и хирургической менопаузой данные изменения статистически незначимы (рис.6).

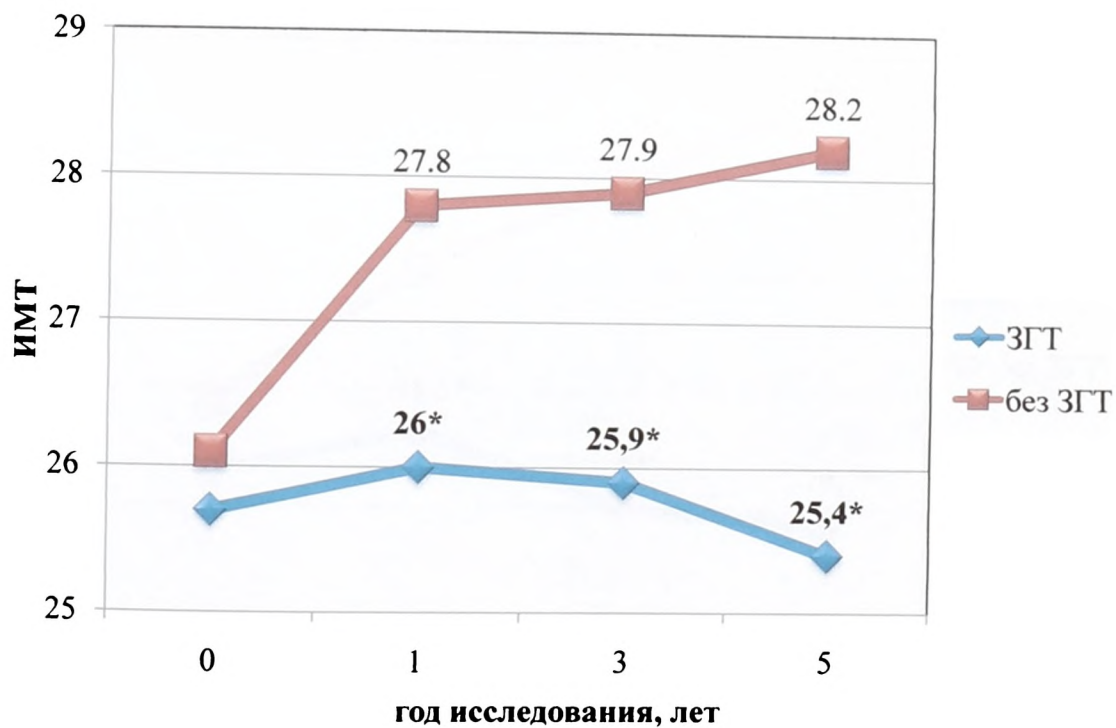


Рис. 5. Динамика индекса массы тела у женщин с ранним эстрогендефицитом

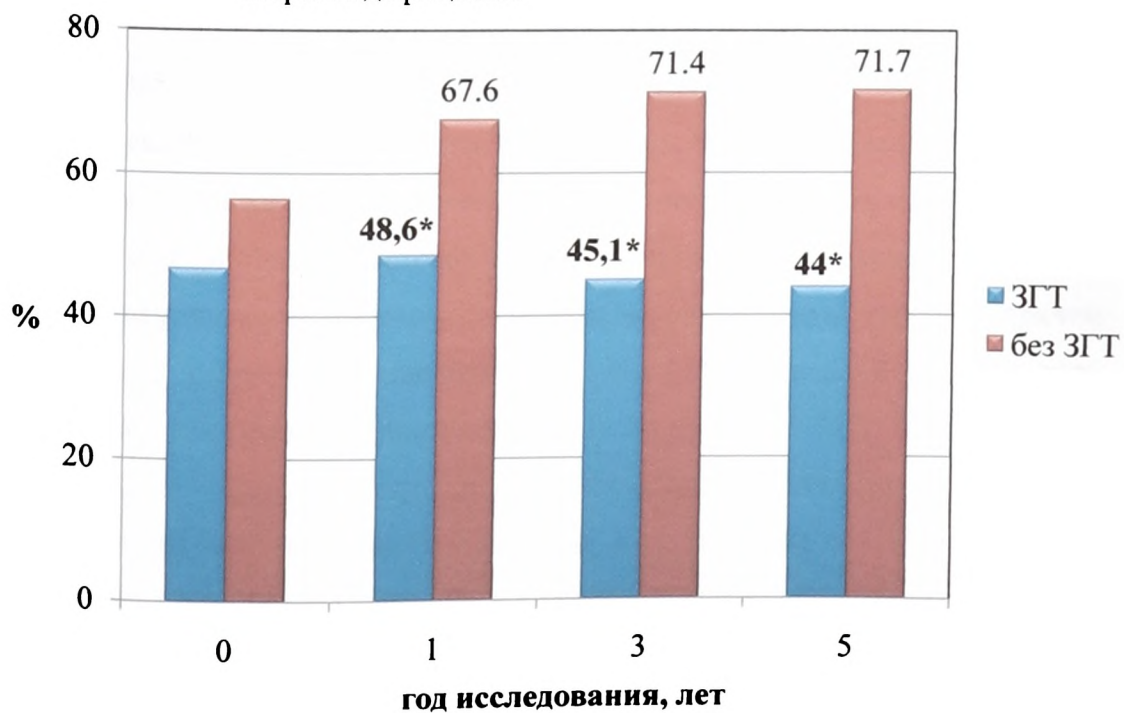


Рис. 6. Частота избыточной массы тела и ожирения у женщин с ранним эстрогендефицитом

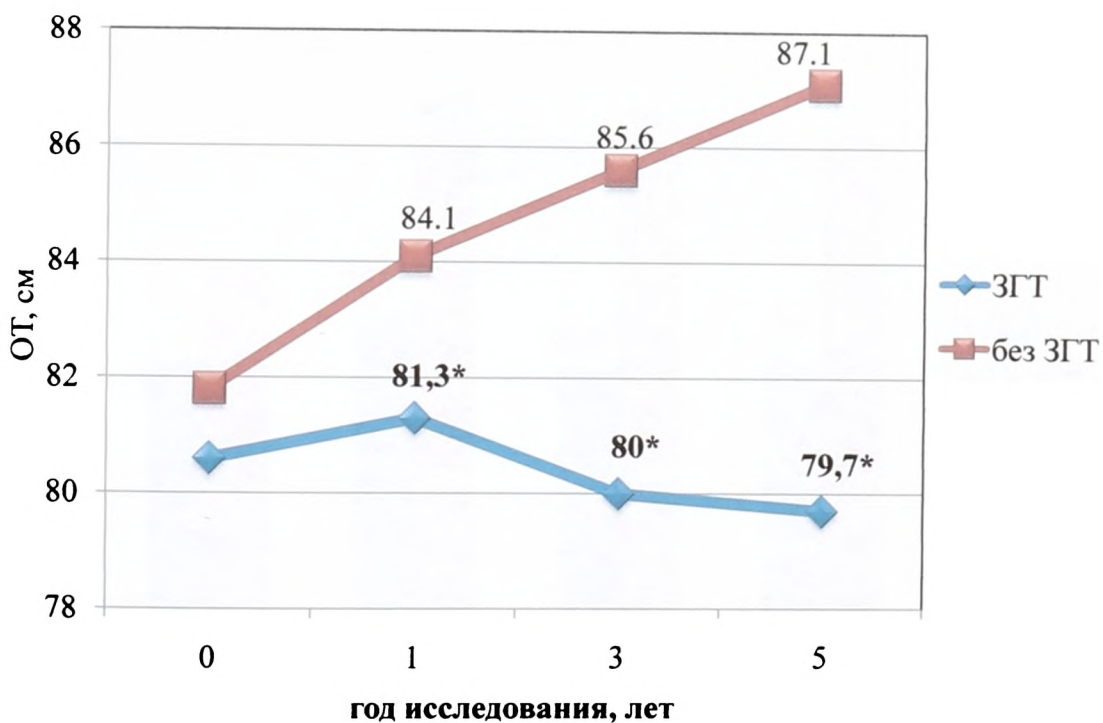


Рис. 7. Динамика окружности талии у женщин с ранним эстрогендефицитом

Через год исследования ОТ в обеих группах достоверно увеличилась, но в меньшей степени среди лиц, получающих ЗГТ. Наибольшие изменения отмечены среди женщин с ранней и хирургической менопаузой. К третьему году зарегистрирована достоверная стабилизация ОТ у женщин с ЗГТ и прогрессирующее увеличение – в группе негормональной терапии, причем одинаковые результаты получены во всех подгруппах. К пятому году произошли разнонаправленные изменения со стороны ОТ: уменьшение в группе ЗГТ и увеличение в группе негормональной терапии (рис.7).

Частота абдоминального ожирения в группе лиц с ЗГТ через 5 лет наблюдения осталась на прежнем уровне, с незначительным подъемом через 1 год и последующим снижением до исходного уровня. В группе женщин без ЗГТ зарегистрировано постепенное прогрессирующее увеличение частоты абдоминального ожирения с максимальными изменениями через год исследования (рис.8). Наиболее выраженные изменения установлены в группе лиц со СПНЯ и ранней менопаузой.

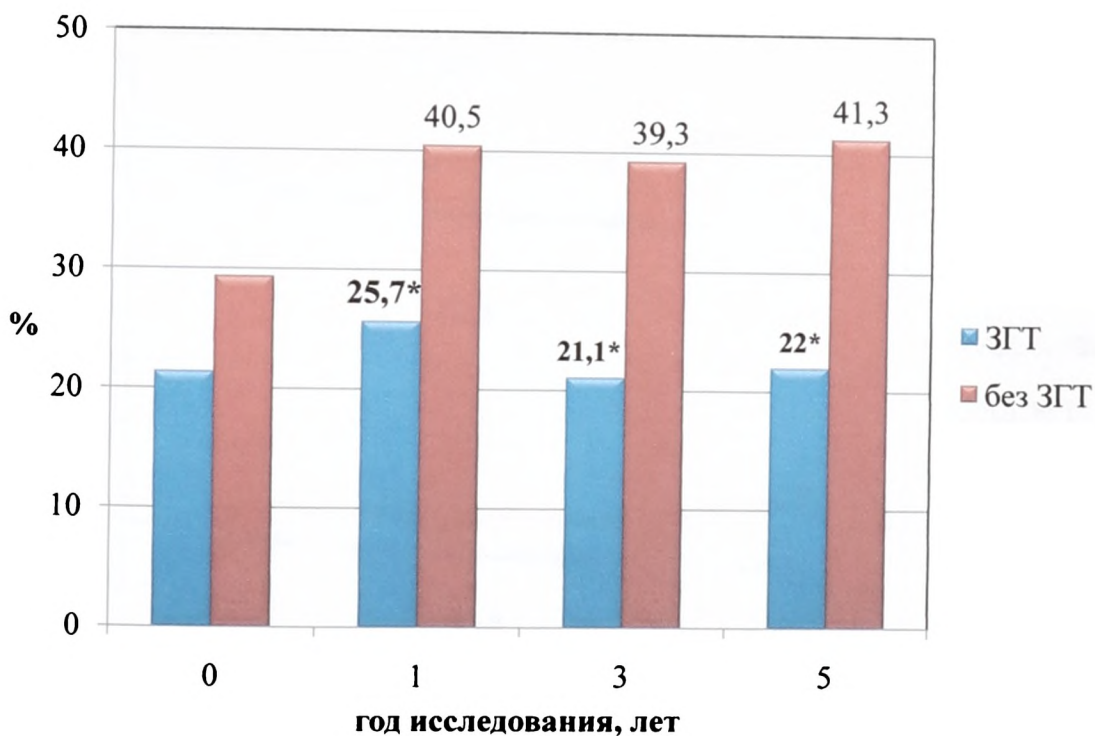


Рис. 8. Частота абдоминального ожирения у женщин с ранним эстрогендефицитом

Средние значения САД в группе лиц с ЗГТ снизились через 1 год наблюдения у женщин со СПНЯ и ранней менопаузой, и эта динамика сохранялась у лиц с ранней менопаузой до 3-го года исследования. У лиц без ЗГТ изменений показателей САД в течение 3-х лет не выявлено, а через 5 лет зарегистрировано их увеличение в основном у лиц с ранней и хирургической менопаузой (рис. 9). Достоверные изменения показателей ДАД выявлены лишь через 5 лет исследования, в основном среди лиц с хирургической менопаузой, у которых произошло снижение ДАД в группе ЗГТ, и противоположные изменения в группе без ЗГТ (рис. 9).

Частота АГ снизилась через год исследования, причем в обеих группах, однако более значительно в группе ЗГТ (рис.10). В дальнейшем отмечены противоположные процессы в частоте АГ среди женщин с РЭД: в группе ЗГТ встречаемость АГ осталась на прежнем уровне, а в группе без ЗГТ – значительно увеличилась (рис.10). В большей степени данные изменения отмечены среди лиц с ранней менопаузой.

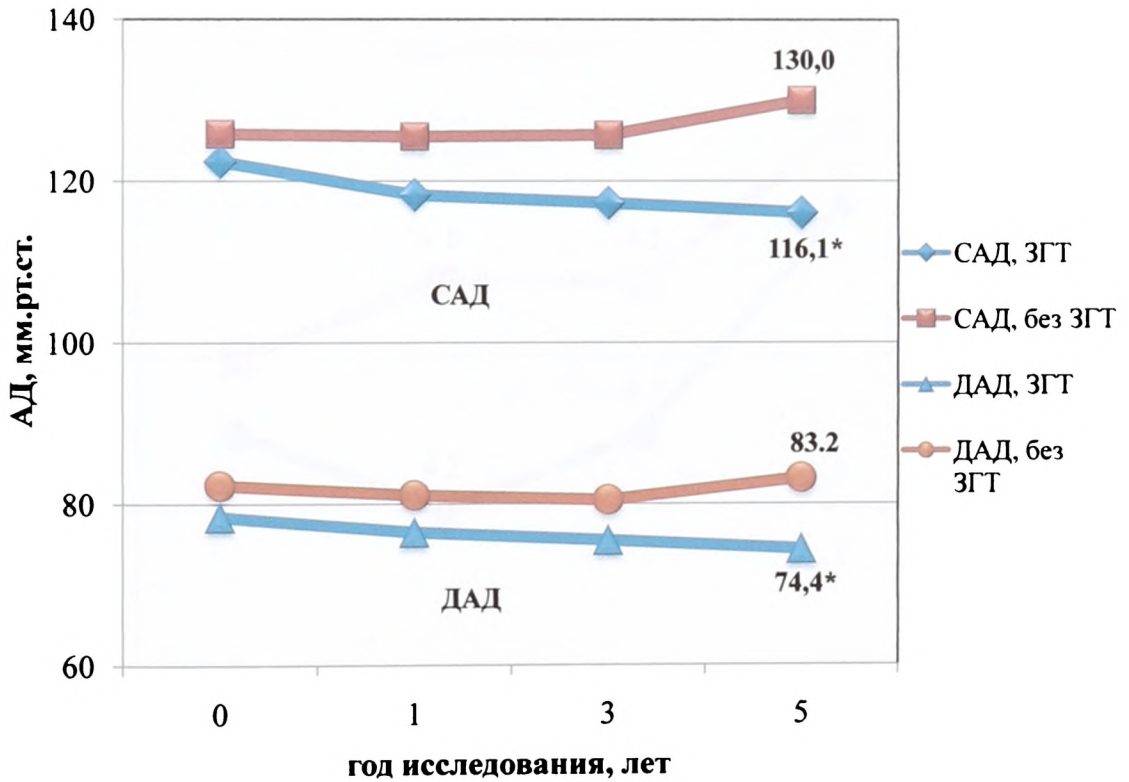


Рис. 9. Динамика уровня артериального давления у женщин с ранним эстрогендефицитом

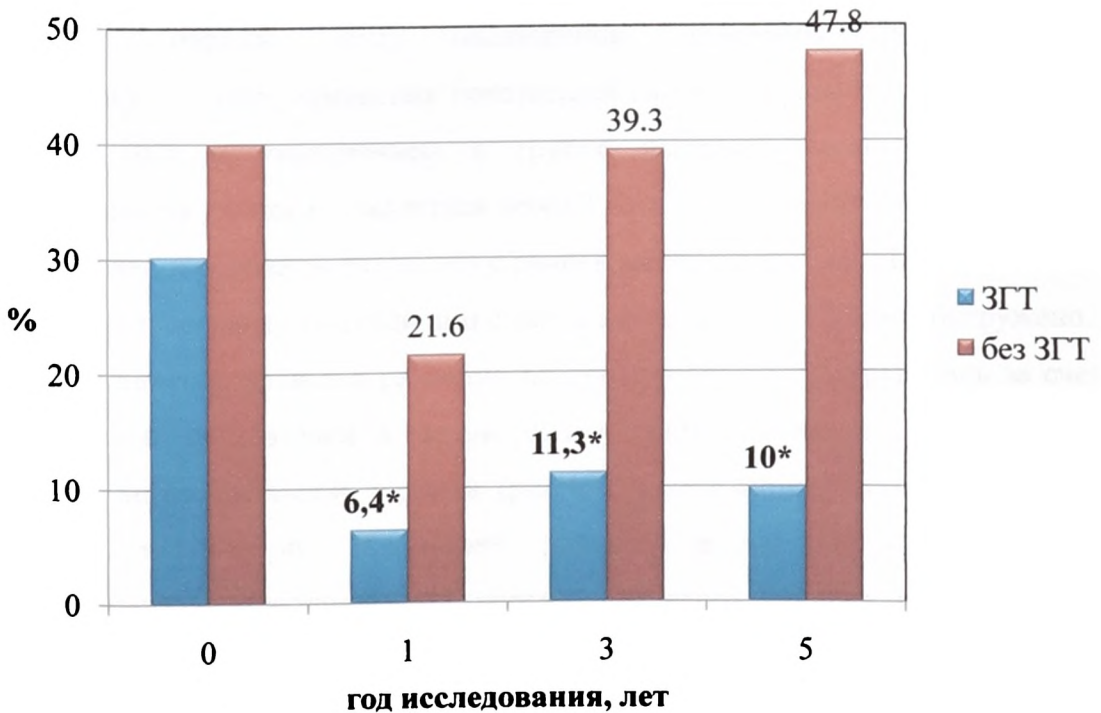


Рис.10. Частота артериальной гипертензии у женщин с ранним эстрогендефицитом

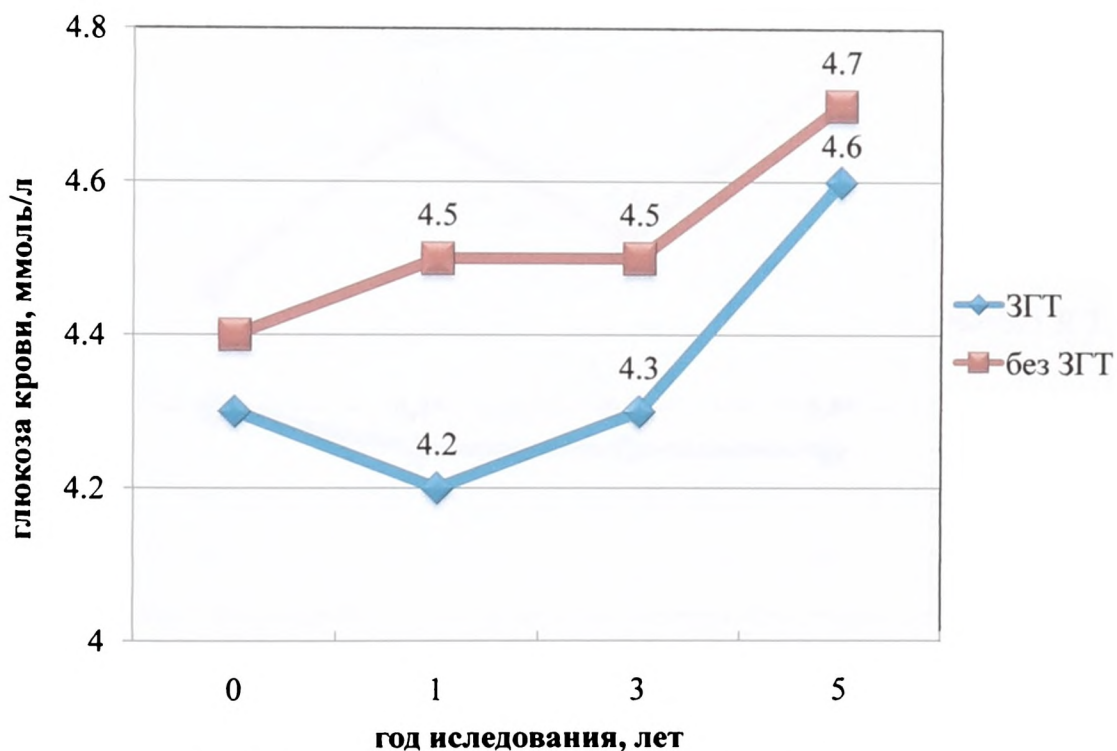


Рис. 11. Динамика уровня глюкозы крови натощак у женщин с ранним эстрогендефицитом

В первый год наблюдения отмечены недостоверные разнонаправленные изменения показателей глюкозы крови с уменьшением в группе ЗГТ и увеличением в группе негормональной терапии, при стабилизации данного показателя через 3 года и увеличении в обеих группах через 5 лет, в основном среди лиц с ранней менопаузой (рис. 11). Различий по частоте гипергликемии среди лиц с различными видами РЭД не обнаружено.

В течение пяти лет различия по уровню ОХС формировались за счет стабильных показателей в группе ЗГТ и ростом значений холестерина в группе негормональной терапии (рис.12), в основном у лиц со СПНЯ и ранней менопаузой. Изменений данного показателя у женщин с хирургической менопаузой на протяжении всего периода наблюдения в обеих группах не зарегистрировано. Гиперхолестеринемия достоверно чаще встречалась у лиц без ЗГТ лишь после первого года исследования, затем эта разница между группами исчезла (рис. 13).

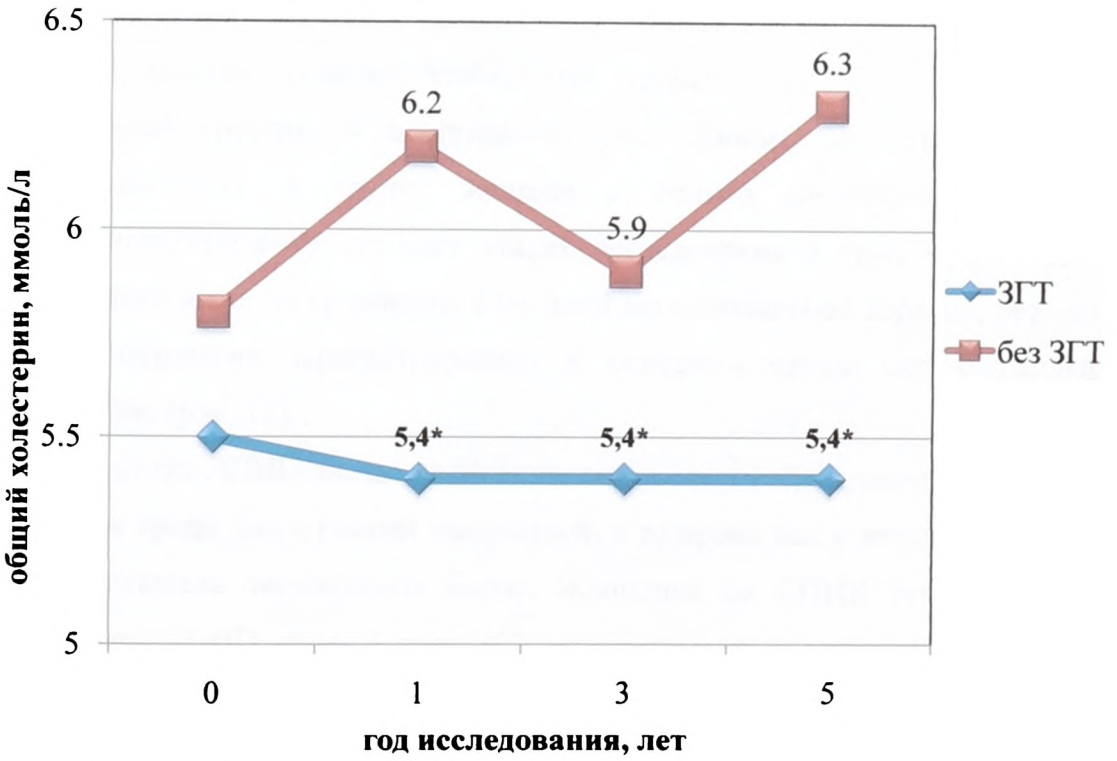


Рис. 12. Динамика уровня общего холестерина у женщин с ранним эстрогендефицитом

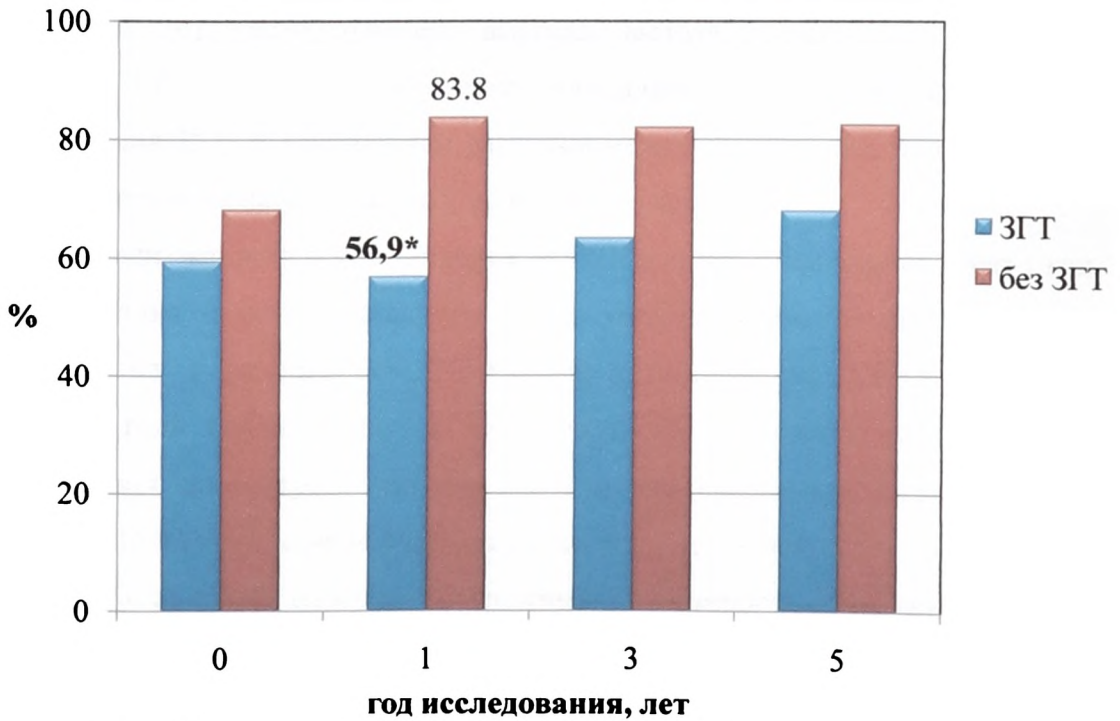


Рис. 13. Частота гиперхолестеринемии у женщин с ранним эстрогендефицитом

Через пять лет применения ЗГТ у женщин с ранней эстрогеновой недостаточностью отмечен стабильный уровень ТГ, тогда как у лиц контрольной группы – значительный рост данного параметра (рис.14), преимущественно в группе женщин с ранней менопаузой. Частота гипертриглицеридемии на всех этапах исследования в группе ЗГТ была значительно ниже по сравнению с группой негормональной терапии, причем данная патология зарегистрирована в основном среди лиц с ранней менопаузой (рис. 15).

Уровень ЛПНП значительно снизился после 1 года применения ЗГТ, в основном среди лиц с ранней менопаузой, в то время как у женщин без ЗГТ этот показатель значительно вырос. Женщины со СПНЯ отреагировали снижением ЛПНП через 3 года ЗГТ при неизменных значениях в группе негормональной терапии, у женщин с ранней менопаузой через 3 года применения ЗГТ отмечена стабилизация данного показателя при значительном росте его в группе без ЗГТ. Через 5 лет все женщины с РЭД без ЗГТ имели большие уровни атерогенных фракций по сравнению с группой ЗГТ (рис. 16). Нами отмечена высокая частота атерогенных фракций у женщин с РЭД, которая достоверно отличалась только после первого года применения ЗГТ. В дальнейшем различий между женщинами, получающими ЗГТ и негормональную терапию, не найдено (рис. 17).

Среди женщин с ЗГТ значения ЛПВП значительно увеличились через 1 год исследования и сохранялись на таком уровне в течение всего времени наблюдения. У женщин без ЗГТ данный показатель значительно снизился через 3 года исследования, а через пять лет несколько повысился, но сохранялись достоверно меньшие значения по сравнению с группой ЗГТ (рис.18). Основные изменения данного параметра происходили у женщин со СПНЯ. Количество женщин с низкими антиатерогенными фракциями в группе ЗГТ постепенно уменьшалось, а в группе негормональной терапии оставалось примерно одинаковым (рис.19).

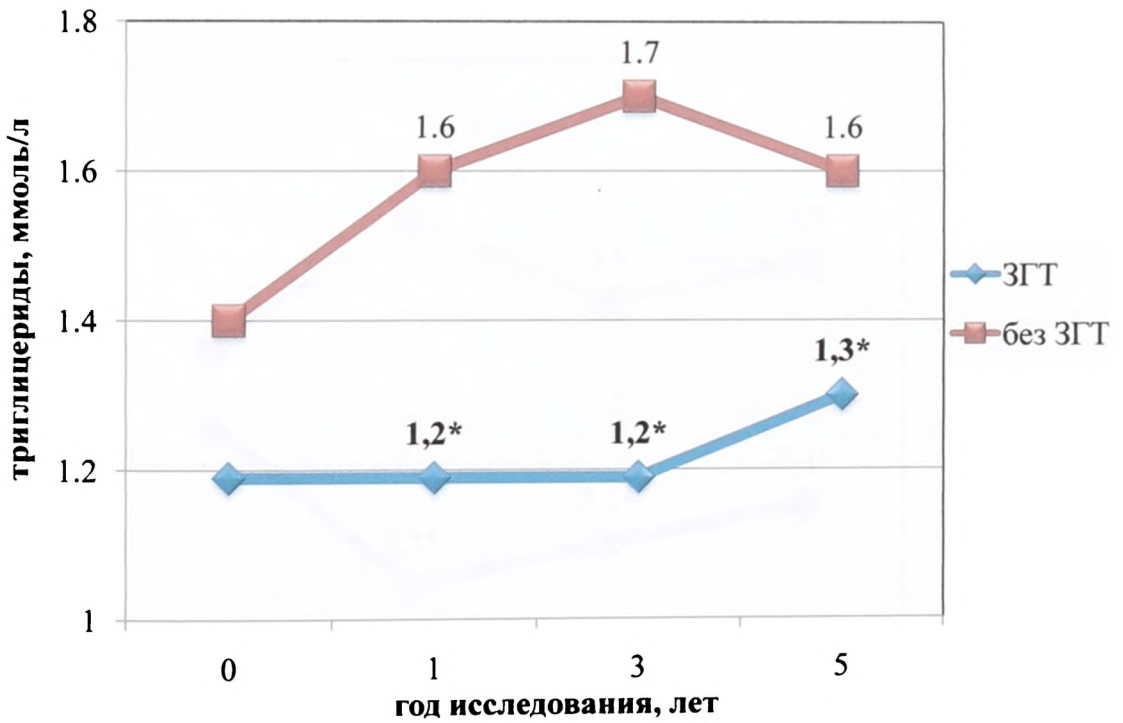


Рис. 14. Динамика уровня триглицеридов у женщин с ранним эстрогендефицитом

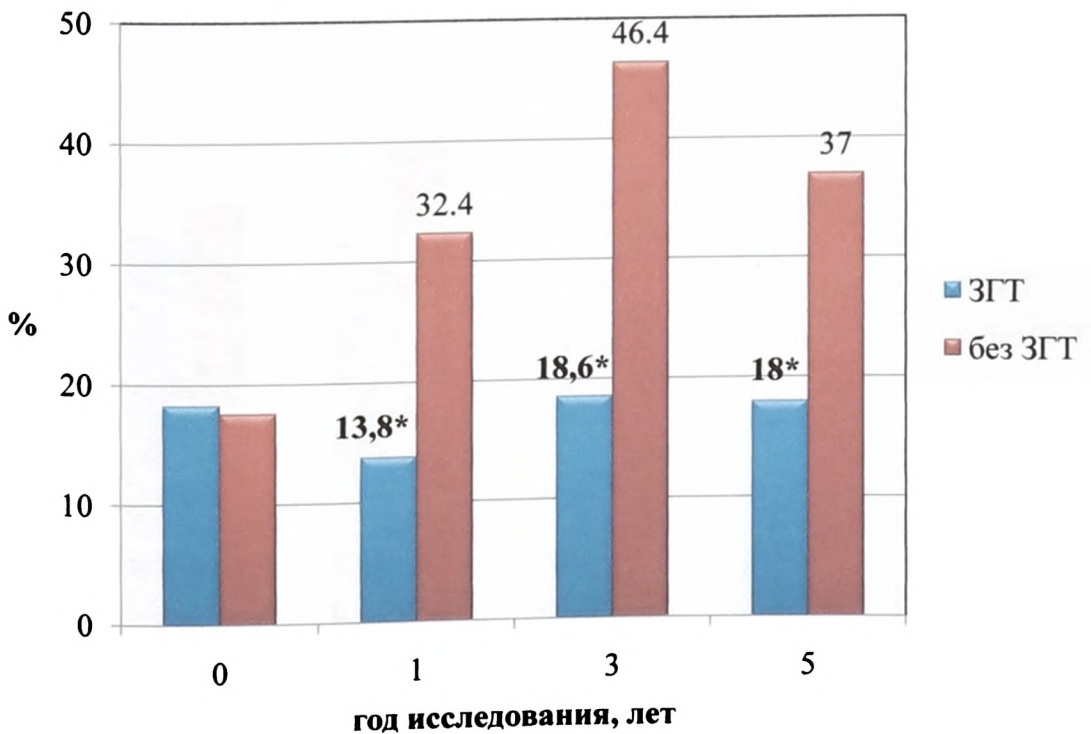


Рис. 15. Частота гипертриглицеридемии у женщин с ранним эстрогендефицитом

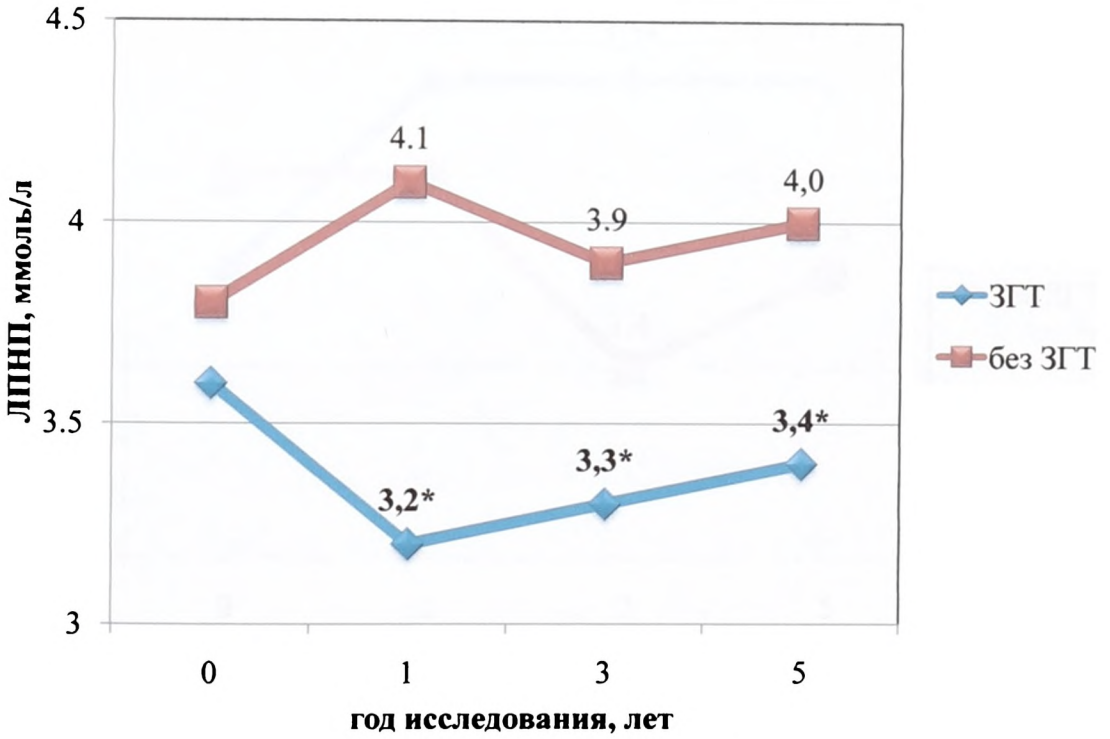


Рис. 16. Динамика уровня холестерина липопротеидов низкой плотности у женщин с ранним эстрогендефицитом

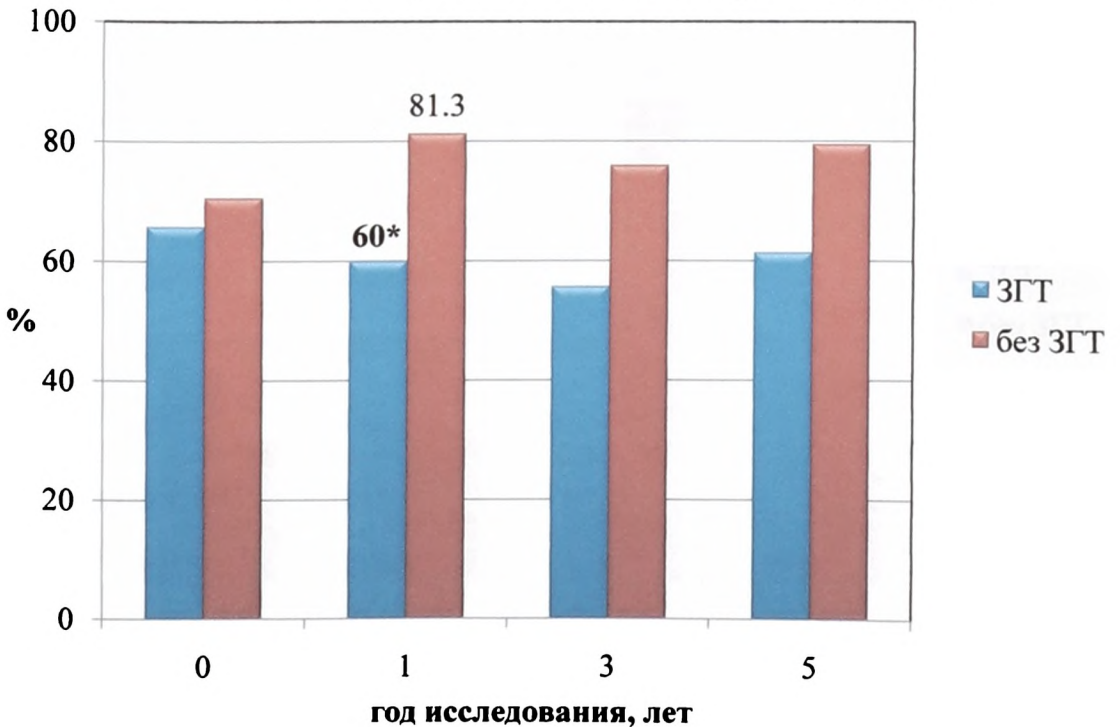


Рис. 17. Частота высоких атерогенных фракций у женщин с ранним эстрогендефицитом

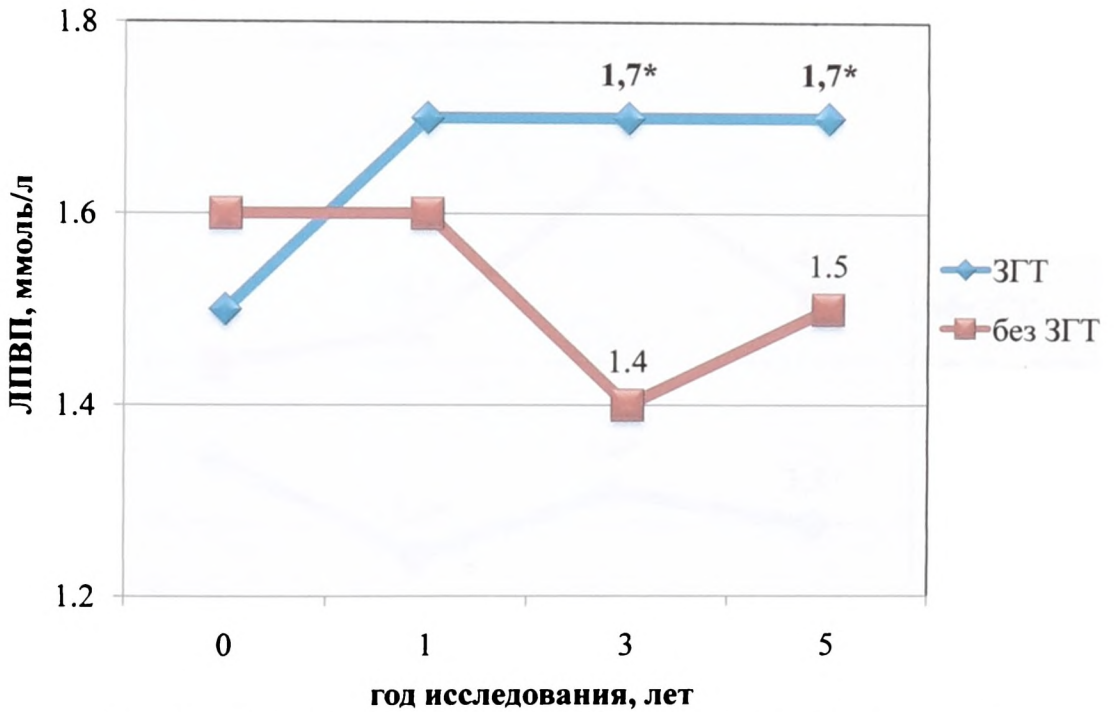


Рис. 18. Динамика уровня холестерина липопротеидов высокой плотности у женщин с ранним эстрогендефицитом

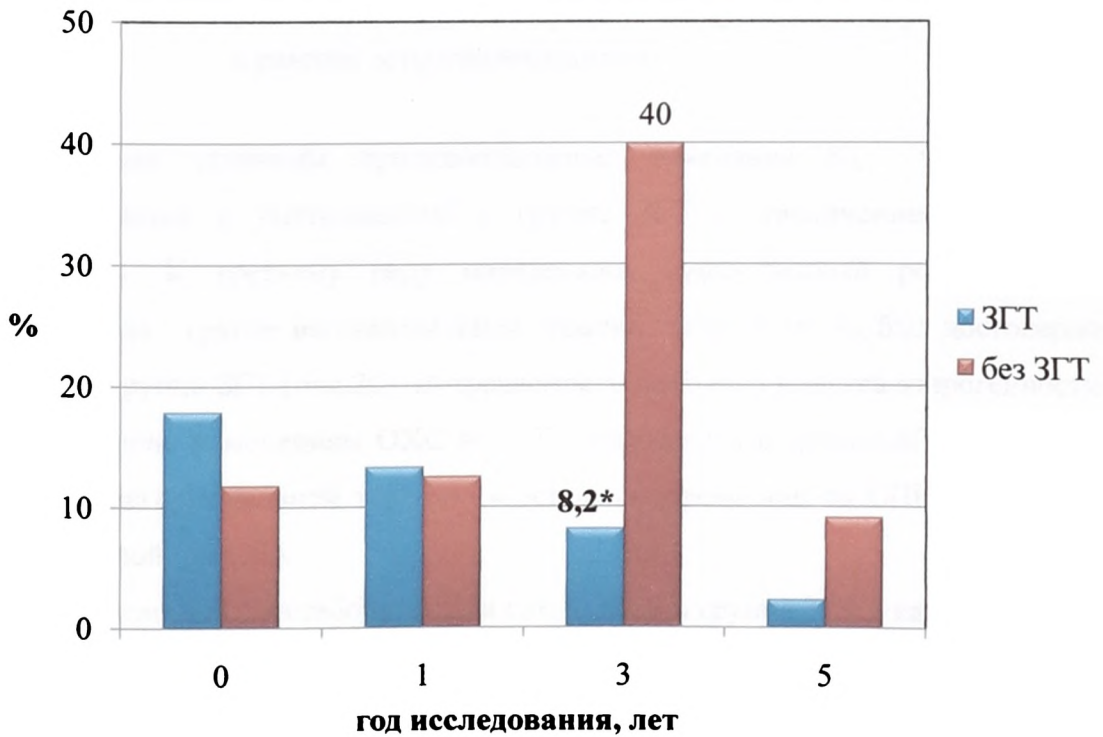


Рис. 19. Частота низких атерогенных фракций у женщин с ранним эстрогендефицитом

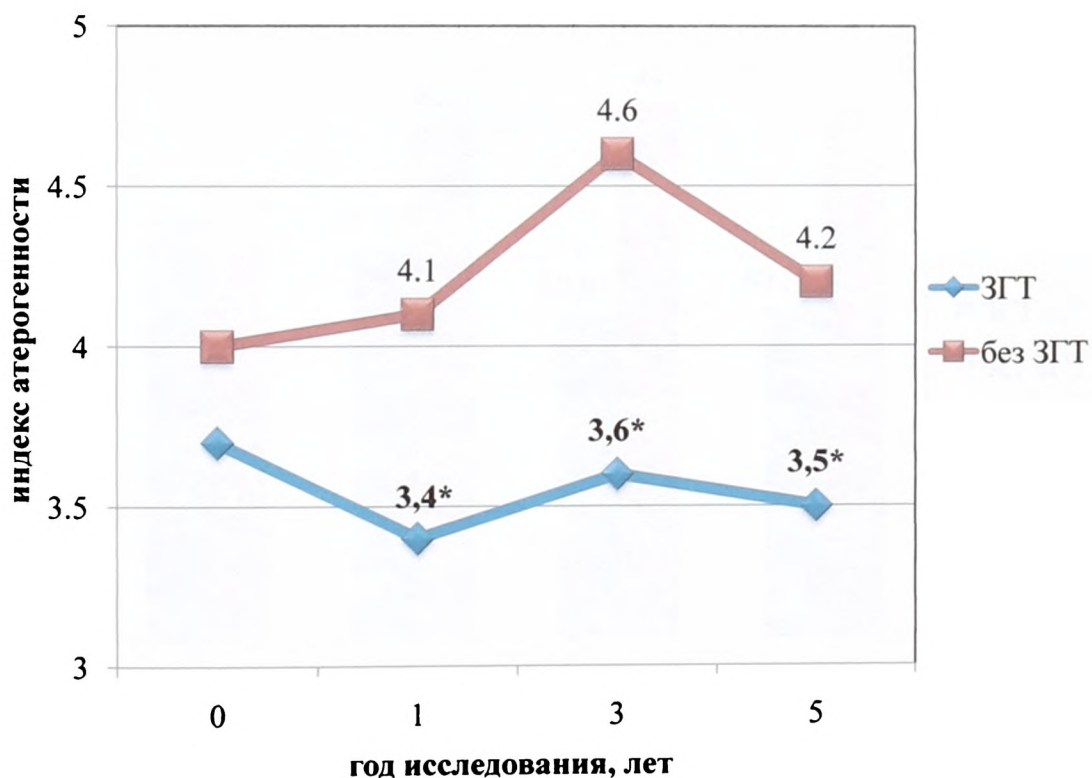


Рис. 20. Динамика индекса атерогенности у женщин с ранним эстрогендефицитом

Нами отмечены противоположные изменения K_A через год исследования с уменьшением в группе ЗГТ и увеличением в группе контроля. К третьему году определялся существенный рост данного показателя в группе негормональной терапии. Через 5 лет K_A был достоверно ниже в группе ЗГТ (рис.20). Встречаемость высокого индекса атерогенности закономерно изменениям ОХС и ЛПВП снижалась в группе ЗГТ и росла в группе негормональной терапии, в основном среди лиц со СПНЯ и ранней менопаузой (рис.21).

Число лиц с метаболическим синдромом в группе ЗГТ с каждым годом уменьшалось и к пятому году женщин с данной патологией не наблюдалось. В группе негормональной терапии количество пациенток, имеющих метаболический синдром, прогрессивно увеличивалось и к пятому году исследования выросло в 1,5 раза (рис.22).

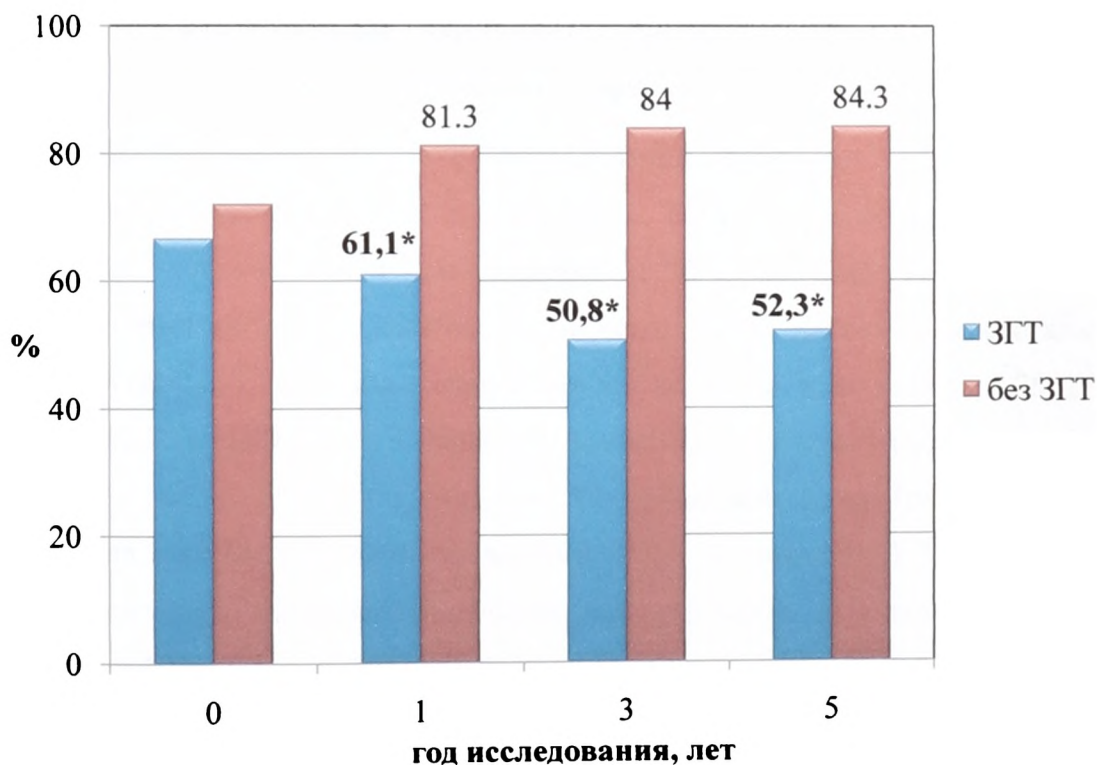


Рис. 21. Частота высокого индекса атерогенности у женщин с ранним эстрогендефицитом

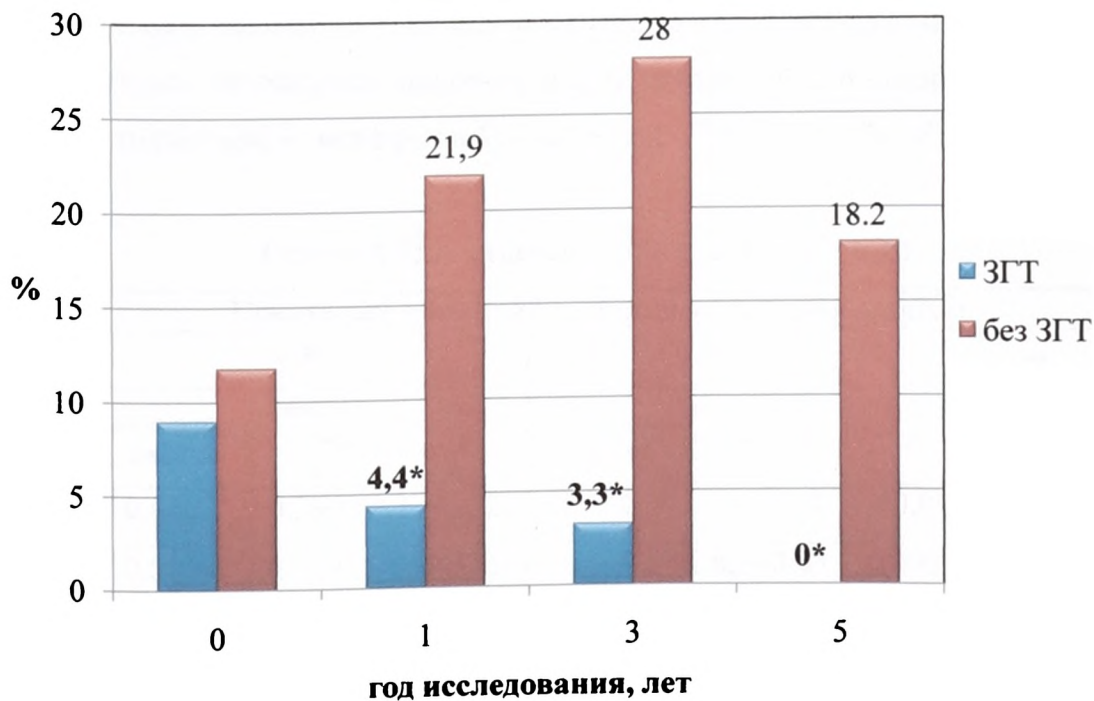


Рис. 22. Частота метаболического синдрома у женщин с ранним эстрогендефицитом

3. Стратификация сердечно-сосудистого риска у женщин с ранним эстрогендефицитом через 5 лет исследования

На завершающем этапе исследования проведена стратификация сердечно-сосудистого риска у женщин с РЭД согласно разработанной методике. Средний балл для женщин с ЗГТ значимо не изменился относительно исходного ($2,28 \pm 2,8$) и через 5 лет наблюдения составил $1,98 \pm 2,4$ ($p > 0,05$), тогда как в группе без ЗГТ он достоверно вырос с $2,76 \pm 2,9$ до $4,83 \pm 3,8$ ($p = 0,0001$), что привело к значимым отличиям между группами через 5 лет исследования – $1,98 \pm 2,4$ и $4,83 \pm 3,8$ соответственно ($p = 0,001$).

Для женщин с различными видами РЭД, получающих ЗГТ в течение 5 лет, характерны неизменные значения среднего балла до и после лечения: СПНЯ – $4,1 \pm 3,5$ и $3,8 \pm 3,0$ ($p > 0,05$), ранняя менопауза – $2,6 \pm 2,7$ и $2,6 \pm 2,5$ ($p > 0,05$), хирургическая менопауза – $1,3 \pm 1,4$ и $1,2 \pm 1,7$ ($p > 0,05$). Для лиц, получающих негормональную терапию, через 5 лет получено достоверное увеличение среднего балла по сравнению с исходными данными: СПНЯ – $3,8 \pm 3,4$ и $6,7 \pm 4,8$ ($p = 0,016$), ранняя менопауза – $3,5 \pm 3,2$ и $5,6 \pm 3,8$ ($p = 0,0001$), хирургическая менопауза – $2,1 \pm 2,3$ и $3,6 \pm 4,2$ ($p > 0,05$). В результате, через 5 лет получены достоверные различия между группой ЗГТ и негормональной терапии только среди лиц с ранней менопаузой – $2,6 \pm 2,5$ и $5,7 \pm 3,8$ ($p = 0,001$).

Таблица 21

Средний балл отдельных ФР у женщин с РЭД

| фактор | Показатели у женщин с ранним эстрогендефицитом | | | | | | |
|--------|--|-----------------------------------|----------|------------------|-----------------------------------|----------|------------------|
| | с ЗГТ | | | без ЗГТ | | | р между группами |
| | начальные данные | данные через 5 лет | р | начальные данные | данные через 5 лет | р | |
| АГ | $0,4 \pm 0,7$ | $0,2 \pm 0,5^*$ | 0,002 | $0,6 \pm 0,7$ | $0,7 \pm 0,8$ | $> 0,05$ | 0,0001 |
| ОХС | $0,5 \pm 0,5$ | $0,6 \pm 0,5$ | $> 0,05$ | $0,5 \pm 0,5$ | $0,8 \pm 0,4^*$ | 0,0001 | 0,021 |
| ТГ | $0,2 \pm 0,6$ | $0,2 \pm 0,7$ | $> 0,05$ | $0,1 \pm 0,5$ | $0,6 \pm 0,9^*$ | 0,0001 | 0,026 |
| ЛПНП | $1,6 \pm 2,0$ | $0,9 \pm 1,7$ | $> 0,05$ | $1,1 \pm 1,8$ | $2,4 \pm 2,0^*$ | 0,0001 | 0,002 |
| ЛПВП | $0,3 \pm 0,5$ | $0,1 \pm 0,2^*$ | 0,03 | $0,2 \pm 0,4$ | $0,2 \pm 0,4$ | $> 0,05$ | $> 0,05$ |

Примечание: * – $p < 0,05$

Детальный анализ бальной оценки отдельных ФР в группе ЗГТ выявил достоверное сокращение баллов по АГ и низкому антиатерогенному профилю и отсутствие достоверной динамики среднего балла атерогенных ФР. В группе негормональной терапии отмечено выраженное увеличение среднего балла по атерогенному потенциалу крови (ОХС, ТГ, ЛПНП) с неизменным количеством баллов ЛПВП и АГ (табл.21).

Распределение по группам риска среди женщин, получающих ЗГТ, оставалось прежним, а среди женщин, получающих негормональную терапию, выявлена отрицательная динамика: увеличение числа лиц высокого риска с 34,8% до 50,0% ($p < 0,05$) и уменьшение – числа лиц низкого риска с 18 (39,1%) до 9 (19,6%) ($p < 0,05$) (рис. 23).

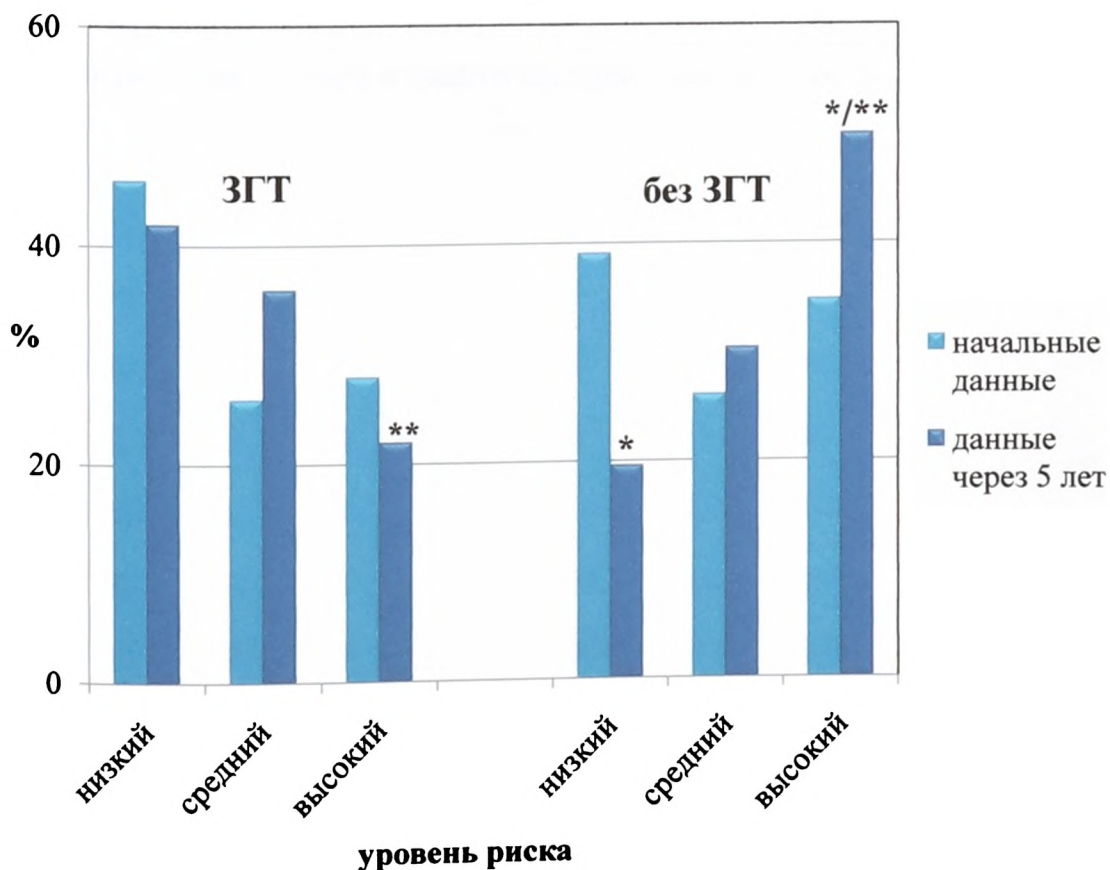


Рис. 23. Распределение женщин с РЭД по группам риска

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с начальными данными,

** – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

При детализации по видам РЭД отмечено достоверное снижение числа лиц с высокой степенью риска среди женщин, получающих ЗГТ: в группе СПНЯ – с 45,5% до 27,3% ($p < 0,05$), в группе ранней менопаузы – с 22,2% до 7,4% ($p < 0,05$). Среди женщин, получающих негормональную терапию, достоверное увеличение числа лиц высокого риска зарегистрировано в группе хирургической менопаузой – с 16,7% до 42,9% ($p < 0,05$). В связи с этим, через 5 лет получены достоверные различия по числу лиц высокой степени риска в группе ЗГТ и негормональной терапии: среди женщин со СПНЯ – 27,3% и 62,5% ($p > 0,05$), ранней менопаузы – 7,4% и 38,7% ($p = 0,013$), хирургической менопаузы – 0 и 42,9% ($p = 0,041$) соответственно.

Таким образом, применение ЗГТ у женщин с ранним эстрогендефицитом в течение пяти лет способствует стабилизации отдельных факторов риска и общего сердечно-сосудистого риска.

ГЛАВА IV

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проблема старения женщин, медицинские и психолого-социальные аспекты пери- и постменопаузы привлекают внимание многих специалистов в связи с резким ухудшением состояния здоровья в этот период. Особенно актуальна проблема преждевременного эндокринного старения, выступающая как фактор риска снижения репродукции женщин (91), и как фактор риска раннего развития ССЗ и остеопороза.

В нашем исследовании изучены 211 женщин в возрасте 35-45 лет, имеющие признаки раннего эндокринного старения – эстрогендефицитное состояние в возрасте до 45 лет. При сравнении данной когорты женщин с лицами аналогичного возраста без признаков ЭД (n=55) выявлены значимые различия по частоте встречаемости целого ряда ФР. Отличительной особенностью женщин со спонтанным ранним эстрогендефицитом (СПНЯ и ранней менопаузой) по данным нашего исследования является высокий уровень эмоционального стресса: около двух третей пациенток появление первых признаков ЭД связали со стрессом. Наследственная предрасположенность к раннему эндокринному дисбалансу более чем в 5 раз чаще регистрировалась у лиц со СПНЯ, в 7 раз чаще – у лиц с ранней менопаузой по сравнению с женщинами аналогичного возраста без эстрогендефицита. Это соответствует данным других исследований о семейном характере преждевременной/ранней овариальной дисфункции, которая, в большинстве случаев, реализуется при воздействии провоцирующих факторов, таких как курение и стресс (91,107, 192). У пациенток с хирургической менопаузой стресс встречался значительно реже в сравнении с контрольной группой, также как и отягощенная наследственность по РЭД, то есть эти женщины до хирургического вмешательства не имели наследственных и поведенческих факторов раннего наступления климактерия.

Исследуемые пациентки в большинстве своем были замужем, имели высшее образование, 90% из них работали. Мы не выявили отличий между группами по уровню образования, семейному положению, наличию работы, что подтверждает данные некоторых исследований (191, 202) об отсутствии взаимосвязи социального статуса и возраста наступления менопаузы. Факт курения зарегистрирован у одной трети женщин с РЭД, причем у лиц со СПНЯ и хирургической менопаузой в 1,7 раз, а у лиц с ранней менопаузой – в 2,2 раза чаще по сравнению с их ровесницами из группы контроля. Достоверные отличия по фактору курения не получены, вероятно, из-за малых выборок данных подгрупп.

Для женщин с РЭД характерна отягощенная наследственность по ССЗ, причем в подавляющем большинстве случаев (94,8%) по материнской линии. Мы не получили достоверных отличий между подгруппами РЭД и контролем по данному признаку, вероятно, в силу недостаточной информированности исследуемых женщин о семейном анамнезе и маленьких выборок групп.

При изучении соматической патологии в анамнезе в нашем исследовании не найдено каких-либо особенностей и различий между молодыми женщинами с РЭД и без ЭД. Наличие АГ в анамнезе не характерно для женщин с РЭД, данная патология была больше распространена среди лиц контрольной группы, хотя эти отличия незначимые.

Сравнительный анализ объективного статуса выявил особенности антропометрических ФР только среди женщин с ранней менопаузой, у которых мы обнаружили наиболее частую трансформацию ожирения в его абдоминальный вариант по сравнению с женщинами аналогичного возраста без ЭД. Следует отметить, что только женщины с ранней менопаузой существенно отличались от своих сверстниц по величине индекса ОТ/ОБ, являющегося маркером центрального типа ожирения, а не по окружности талии, что подчеркивает важность данного показателя в качестве ФР для этой категории молодых женщин. Выявить патогенетическую взаимосвязь между

ЭД и ИМТ, центральным типом ожирения у этих женщин сложно, поскольку нет данных о состоянии их весовых параметров в фертильном возрасте и возрасте манифестации негативных изменений, хотя более 60% женщин отметили быструю прибавку массы тела в первые 6-12 месяцев эстрогендефицитного состояния. Молодые женщины со СПНЯ и хирургической менопаузой не отличались от своих сверстниц по ростовесовым категориям. Следовательно, у женщин молодого возраста в периоде пери- и ранней постменопаузы, в котором находились наши пациентки, нарушения механизмов регуляции веса, перераспределения жировой ткани только формируются, их продолжительность и глубина еще не велики.

Существенными оказались различия по уровню САД и ДАД у женщин с ранней менопаузой, а у женщин с хирургической менопаузой – по уровню ДАД. Это объясняется, по-видимому, различными механизмами формирования ЭД: одномоментное выключение функции яичников после овариэктомии и постепенное снижение концентрации половых стероидов в период естественного снижения функции яичников, когда происходит биологическая трансформация, направленная установление процессов адаптации в новых условиях ЭД. Видимо, именно скорость формирования ЭД определяет тот или иной механизм АГ (28). Распространенность АГ у этих женщин более чем в 3 раза превышала таковую среди лиц без ЭД. Отсутствие различий в гипертензивном анамнезе до наступления менопаузы, частоте отягощенной наследственности у данной когорты женщин, подтверждает гипотезу о негативном влиянии ранней гипоэстрогении на уровень АД и частоту АГ.

Женщины со СПНЯ не отличались по гемодинамическим параметрам и распространенности АГ от ровесниц, скорее всего, в силу младшего возраста, незначительной длительности эстрогендефицита, в связи с чем, механизмы адаптации к эстрогендефицитному состоянию не претерпели значительных изменений. В тоже время, у 80% женщин со СПНЯ АГ зарегистрирована

впервые на фоне ЭД, что может быть расценено, как синдром вегетативной дистонии (вазомоторные нарушения) климактерического синдрома.

Обращает на себя внимание выраженный диссонанс липидного спектра крови, причем для каждого вида РЭД выявлены определенные особенности. Женщины со СПНЯ отличаются от своих сверстниц по высокому атерогенному потенциалу крови с неизменными антиатерогенными фракциями, за счет чего K_A значимо выше у данной категории лиц. У женщин с ранней менопаузой доминируют умеренно высокие и высокие средние значения ОХС, ЛПНП и низкие значения ЛПВП. В данной когорте лиц K_A значительно превышает таковой в сравнении с контрольной группой. Для лиц с хирургической менопаузой характерны одинаковые с группой контроля значения ОХС, при выраженном снижении ЛПВП и значительном росте ЛПНП и K_A . Это подтверждает данные о характерном повышении ОХС и ЛПНП в период ранней постменопаузы и снижении ЛПВП в период поздней постменопаузы (60, 147). Мы не нашли разницы по уровню ТГ ни в одной из подгрупп, что совпадает с результатами некоторых исследований, которые нашли повышение уровня ТГ только в период поздней постменопаузы (184). Дислипидемии значительно чаще встречались у женщин с различными видами РЭД по сравнению с женщинами аналогичного возраста, что подтверждает гипотезу об ассоциации нарушений липидного обмена в большей степени со стероидным дисбалансом, нежели в возрастом.

Нами не найдено каких-либо различий в углеводном обмене между лицами с различными видами РЭД и лицами с нормальной функцией яичников, хотя некоторые исследования обнаружили противоположные тенденции (184). Вероятно, у женщин с РЭД имеет место более высокая уязвимость системы регуляции метаболизма липидов в отличие от метаболизма углеводов.

Метаболические нарушения, инициированные РЭД, способствовали формированию МС, частота которого у лиц с ранней менопаузой более чем в

12 раз превышала встречаемость данной патологии среди женщин контрольной группы 40-45 лет, и почти в три раза – у лиц с хирургической менопаузой. Лица со СПНЯ имели меньшую частоту МС по сравнению с контролем, что объясняется более низким весом тела данной группы лиц, преимущественно нормальными значениями АД, отсутствием углеводных нарушений.

С прогностической точки зрения важной представляется количественная оценка степени риска развития кардиоваскулярной патологии у молодых женщин с ранним эстрогендефицитом. Используя шкалу SCORE для определения величины риска мы не получили значимых различий между женщинами с РЭД и контрольной группы, вероятно, в силу того, что данная шкала не учитывает возраст женщин младше 40 лет и влияния эстрогендефицита на ФР. Это противоречило нашим данным о достоверной разнице по частоте встречаемости ФР между женщинами с РЭД и их ровесницами без ЭД. Выявленный с помощью регрессионного анализа набор шести отличительных ФР обладает высокой чувствительностью (86,2%) и высокой специфичностью (84,5%) для выявления лиц высокого сердечно-сосудистого риска среди молодых женщин. Определение относительного риска, веса каждого фактора, обозначенного в баллах, позволило выделить 3 группы риска – низкого, среднего и высокого, в зависимости от величины баллов. Стратификация риска обследуемых женщин по предложенной методике выявила 31,3% женщин с РЭД, относящихся к группе высокого риска, по сравнению с 7,3% в группе контроля ($p < 0,05$), и 42,7% – к группе низкого риска по сравнению с 69,1% женщин без ЭД ($p < 0,05$).

С помощью дискриминантного анализа получено уравнение, позволяющее определить лиц с РЭД, подверженных риску ССЗ, на основе наследственного анамнеза и модифицируемых ФР ССЗ. Данная математическая модель прогноза сердечно-сосудистого риска у молодых женщин с РЭД апробирована на независимой выборке, состоящей из 75

женщин в возрасте 35 – 45 лет (средний возраст $43,8 \pm 1,6$ лет), среди которых лица с ранним эстрогендефицитом составили 43(57,3%) человека, практически здоровые женщины без эстрогендефицита – 32 (42,7%) человека. При решении предложенного уравнения прогнозирование лиц, относящихся к группе сердечно-сосудистого риска, было предсказано правильно, с точностью прогноза математической модели 73,3%.

Следовательно, предложенная математическая модель в виде дискриминантного уравнения дает возможность с большой долей вероятности определить принадлежность к группе сердечно-сосудистого риска, а балльная шкала – оценить степень риска, что позволит индивидуализировать тактику превентивных мероприятий у данной когорты лиц в зависимости от группы риска по ССЗ.

Положения о РЭД как предикторе раннего атеросклероза и раннего развития ИБС достаточно аргументированы (52, 64, 155, 219). Однако однозначной стратегии проведения первичной профилактики данной патологии у молодых женщин в настоящее время не существует, поскольку исследования в данной области немногочисленны и противоречивы (152).

В нашем исследовании изучался один из наиболее дискуссионных и неоднозначных методов первичной профилактики ССЗ у молодых женщин с ранним эндокринным старением – применение ЗГТ.

Согласно научно-обоснованной концепции превентивной кардиологии, основным инструментом первичной профилактики является воздействие на факторы сердечно-сосудистого риска. Результаты нашего исследования продемонстрировали тесную ассоциацию РЭД с количественными и качественными изменениями ФР ССЗ, формирование которых у молодых женщин не является возрастной характеристикой, а объясняется именно гормональным дисбалансом. Поэтому применение экзогенных гормонов у данной когорты женщин можно рассматривать как истинное действие заместительной терапии. Мы попытались оценить эффект ЗГТ как метода системного лечебного воздействия на организм молодой

женщины без детализации по виду, режимам, формам терапии. Эти моменты учитываются при назначении ЗГТ, согласно показаниям и особенностям каждого препарата.

Женщины с РЭД, получающие ЗГТ в течение года, имели определенные преимущества перед пациентками без ЗГТ. Отрицательная динамика ИМТ, ОТ, зарегистрированная в обеих группах, была значительно меньше выражена в группе ЗГТ, в связи с чем, доля женщин с ожирением и абдоминальным типом ожирения в этой группе была достоверно меньше.

Снижение показателей АД в группе ЗГТ проявилось в меньшей частоте АГ среди данного контингента женщин, чего не отмечено в группе негормональной терапии. В липидном спектре крови основные изменения коснулись атерогенных фракций со смещением акцентов в сторону уменьшения в группе ЗГТ и в сторону увеличения – в группе контроля, что способствовало увеличению различий в частоте дислипидемий между группами.

Детализация сравнительного анализа по видам РЭД выявила некоторые особенности одногодичного влияния ЗГТ. Так, женщины со СПНЯ на фоне ЗГТ имели значимо меньшие негативные изменения ИМТ и лучший антиатерогенный профиль, по сравнению с их сверстницами без ЗГТ. В группе пациенток с ранней менопаузой отмечена отрицательная динамика антропометрических показателей, причем у лиц с ЗГТ зафиксированы достоверно меньшие негативные изменения ОТ, чем в группе без ЗГТ. Для женщин с ранней менопаузой характерно также значимое снижение уровня ОХС и его атерогенных фракций у лиц с ЗГТ, по сравнению с группой негормональной терапии, что отразилось на меньшей частоте дислипидемии в основной группе. Лица с хирургической менопаузой без ЗГТ имели существенное увеличение ОТ по сравнению с лицами основной группы, получающей ЗГТ.

Трехлетнее наблюдение за женщинами с РЭД показало дополнительные преимущества по снижению суммарного сердечно-

сосудистого риска у лиц, получающих ЗГТ, и усугубление негативных последствий сформировавшегося ЭД у лиц без ЗГТ. Обращает на себя внимание метаболический диссонанс между лицами с различными видами терапии. Отмечены значительно меньшие темпы роста ожирения и висцерального перераспределения жировой ткани у женщин с РЭД, получающих ЗГТ, тогда как у лиц с негормональной терапией эти изменения заметно прогрессировали, что отразилось на большей частоте регистрации ИМТ>25 и ОТ>88 см у лиц без ЗГТ. Значительные отрицательные изменения липидного обмена зарегистрированы у женщин без ЗГТ с увеличением уровня ОХС, ТГ, ЛПНП, $K_{ат}$ и снижением ЛПВП, что свидетельствует об атерогенном потенциале ЭД. У пациенток, получающих патогенетическую гормональную терапию, отмечена стабилизация на исходном уровне показателей ОХС, ТГ с достоверным снижением ЛПНП, K_A и существенным увеличением ЛПВП. Следствием этого стала более высокая распространенность гипертриглицеридемии и низкой концентрации антиатерогенных фракций и, соответственно, высокого $K_{ат}$ у лиц без ЗГТ. Таким образом, к третьему году исследования впервые появились достоверные изменения со стороны ТГ за счет сохранения исходных значений в группе ЗГТ и негативной динамики в группе без ЗГТ, что подтверждает связь гипертриглицеридемии с длительностью ЭД (184). Разнонаправленные изменения со стороны ЛПВП в исследуемых группах выявили преимущества в группе ЗГТ.

При детальном сравнении исследуемых групп с учетом вида РЭД через три года наблюдения выявлены следующие особенности. Наиболее значительные изменения произошли в группе СПНЯ в отношении липидограммы: ОХС и его атерогенные фракции снизились по сравнению с неизменными показателями в группе контроля и остался прежним антиатерогенный потенциал в группе ЗГТ с уменьшением ЛПВП в группе контроля. Среди женщин с ранней менопаузой, получающих ЗГТ, выявлены достоверные преимущества по уровню K_A . Среди женщин без ЗГТ

зафиксированы достоверные отрицательные изменения ИМТ, ОХС и ТГ. Вместе с тем, в группе негормональной терапии в период с первого по третий год исследования зарегистрировано значимое снижение антиатерогенных фракций, при неизменном уровне данного параметра в группе ЗГТ. Среди женщин с хирургической менопаузой при сравнении основной и контрольной группы различий не найдено.

На завершающем этапе исследования мы констатировали разнонаправленные изменения всех ФР ССЗ у женщин с различными видами РЭД в зависимости от вида терапии. У женщин в группе ЗГТ изменение ИМТ, ОТ/ОБ имело тенденцию к снижению, а встречаемость ожирения и центрального перераспределения жировой ткани была значительно ниже, в отличие от женщин, получающих негормональную терапию, у которых сохранялись интенсивные темпы роста антропометрических индексов. Это согласуется с результатами исследований, подтверждающих положительное влияние различных видов ЗГТ на антропометрические факторы риска (144). Протективный эффект ЗГТ на ИМТ мы наблюдали преимущественно у лиц со СПНЯ и ранней менопаузой, а на абдоминальное ожирение – только у лиц со СПНЯ.

Через 5 лет исследования впервые получены достоверные отличия по уровню САД и ДАД в группах сравнения. В группе ЗГТ произошло существенное снижение данных показателей, тогда как в группе без ЗГТ – значимое повышение. Число женщин, имеющих АГ, в пять раз больше регистрировалось в группе негормональной терапии. Чувствительными к данным изменениям оказались женщины с ранней и хирургической менопаузой. Эти данные совпадают с результатами других исследований о благоприятном влиянии ЗГТ на уровень АД (76,172).

В обеих группах зафиксировано достоверное увеличение уровня глюкозы крови, которое оставалось в пределах референсных значений, но достоверных различий между группами мы не получили. Такая динамика данного показателя отмечена в подгруппе СПНЯ и ранней менопаузы.

В липидном спектре крови выявлена стабилизация ОХС, ТГ, ЛПНП в группе ЗГТ и значимое увеличение атерогенного потенциала в группе негормональной терапии, что привело к достоверным различиям между группами. Существенные различия по частоте встречаемости данных ФР получены только по гипертриглицеридемии, которая в 2 раза чаще наблюдалась в группе без ЗГТ.

Достоверные отличия по уровню антиатерогенных фракций в исследуемых группах формировались за счет неизменных показателей в группе в группе ЗГТ и снижением ЛПВП – в группе негормональной терапии. Частота ЛПВП < 1,2 ммоль/л была достоверно ниже в группе ЗГТ. Особенности изменения ОХС и ЛПВП под влиянием различных видов лечения способствовали снижению K_A в группе ЗГТ и повышению в группе негормональной терапии, что привело к достоверным различиям в распространенности высокого индекса атерогенности у наших пациенток, меньшей в группе ЗГТ.

Описанные выше изменения липидного спектра крови характерны для лиц со СПНЯ и ранней менопаузой, при единственном отличии между группами в динамике антиатерогенного потенциала крови: у женщин со СПНЯ продолжалось значимое повышение ЛПВП и снижение K_A в группе ЗГТ при противоположных тенденциях в группе негормональной терапии, а у лиц с ранней менопаузой в группе ЗГТ данные параметры сохранялись на прежнем уровне без дальнейшей положительной динамики и, аналогично СПНЯ, изменялись в группе негормональной терапии. Эти данные согласуются и дополняют новыми фактами исследования, посвященные изучению женщин с ранней менопаузой (16, 194).

Анализируя результаты пятилетнего наблюдения, можно предположить, наряду с последствиями ЭД, партнерскую роль возрастного фактора, поскольку средний возраст женщин с РЭД к данному периоду времени составил $47,3 \pm 2,6$ года, когда может быть манифестация метаболических изменений независимо от гормонопродуцирующей функции

яичников, и мы не зафиксировали дальнейшей положительной динамики метаболических ФР, а лишь стабилизацию исследуемых параметров в группе ЗГТ и значительные темпы роста негативных изменений в группе без ЗГТ. Таким образом, ЗГТ оказывала сдерживающее воздействие на ФР ССЗ у женщин с РЭД, причем наибольшее влияние ЗГТ, по нашим данным, испытывали женщины со СПНЯ и ранней менопаузой, в противоположность женщинам с хирургической менопаузой.

Следует учесть, что женщины, получающие ЗГТ, более мотивированы на здоровый образ жизни, рациональное питание, комплаентны к лечению, поэтому позитивная динамика метаболических изменений, в частности ИМТ, ОТ, липидного спектра крови, может объясняться частично именно этим, но, тем не менее, они были более близки к цели снижения суммарного сердечно-сосудистого риска.

Результаты стратификации общего сердечно-сосудистого риска у женщин с РЭД после 5-летнего наблюдения констатируют преимущества ЗГТ перед негормональной терапией. Применение ЗГТ в течение 5 лет препятствует повышению общего ССР у женщин с РЭД, причем стабилизация среднего балла характерна для всех видов РЭД. У женщин, не получающих данный вид терапии, угроза развития ССЗ значительно повышается. Это отражено в достоверном прогрессировании общего среднего балла у женщин без ЗГТ с $2,76 \pm 2,9$ до $4,83 \pm 3,8$, причем наибольшая отрицательная динамика данного показателя зарегистрирована в группе СПНЯ и ранней менопаузы. Достоверные различия по среднему баллу до и после пятилетнего лечения получены только у лиц с ранней менопаузой – $2,6 \pm 2,5$ и $5,7 \pm 3,8$ ($p=0,001$). У женщин со СПНЯ и хирургической менопаузой отмечена тенденция к увеличению данного показателя, но статистически недостоверная.

Таким образом, применение ЗГТ у женщин с ранней менопаузой способствует достоверному снижению общего сердечно-сосудистого риска, у женщин со СПНЯ – стабилизации данного показателя, у женщин с

хирургической менопаузой ЗГТ оказывает нейтральное действие. В тоже время, наиболее уязвимы в прогрессировании общего ССР на фоне негормональной терапии женщины со СПНЯ и ранней менопаузой, тогда как использование негормональной терапии в течение пяти лет у лиц с хирургической менопаузой, у которых был наименьший ССР, существенно не отразилось на данном показателе.

Детализация по отдельным ФР подтвердила весомый вклад в ухудшение общего ССР у женщин без ЗГТ атерогенного потенциала крови, в частности ОХС, ТГ, ЛПНП, при неизменной доле ЛПВП и АГ. У лиц с ЗГТ обнаружены факты, подтверждающие отсутствие прогрессирования липидных нарушений со значительными положительными воздействиями на АД и ЛПВП. Следует подчеркнуть, что мы наблюдали именно стабилизацию уровней ОХС, ТГ, ЛПНП без прогрессирования положительной динамики в течение времени наблюдения. В связи с чем, можно предположить, что ЗГТ оказывает сдерживающее влияние на ухудшение метаболических процессов в организме женщины до определенного возраста.

Распределение по группам риска женщин с РЭД на фоне пятилетнего применения ЗГТ не изменилось, а использование негормональной терапии сопровождалось достоверным увеличением доли лиц, относящихся к группе высокого риска, и двукратным снижением доли лиц с низким риском развития ССЗ. Среди женщин со СПНЯ, получающих ЗГТ, выявлено в 2 раза меньше лиц высокого риска по сравнению с контролем, в группе ранней менопаузы – в 5 раз меньше, что еще раз подтверждает сдерживающее влияние ЗГТ на негативные изменения сердечно-сосудистого риска, вызванные РЭД.

Особенности влияния ЗГТ на различные факторы риска и общий ССР при различных видах раннего эстрогендефицита объясняются, вероятно, скоростью формирования ЭД и процессов адаптации к нему, а также наличием генетических трансформаций: одномоментное выключение функции яичников у соматически здоровых молодых женщин без

отягощенной наследственности или постепенное снижение уровня половых гормонов у женщин с генетической предрасположенностью к раннему угасанию гормонопродуцирующей функции яичников.

Полное клиническое обследование женщин перед назначением ЗГТ, индивидуальный подбор препарата с учетом имеющейся гинекологической, соматической патологии, фазы климактерия, возраста пациентки, диспансерное наблюдение за лицами, получающими ЗГТ, способствовали проведению данного вида терапии без тромботических и онкологических осложнений, описанных в литературе.

Международные и Российские рекомендации по ведению женщин в климактерии регламентируют назначение ЗГТ у женщин с ранним эстрогендефицитом. Настоящее исследование показало, что молодые женщины с РЭД имеют не только климактерические нарушения, но и большую частоту факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Разработанные нами математические модели прогноза общего сердечно-сосудистого риска в виде дискриминантного уравнения и балльной шкалы позволяют выявлять лиц высокого риска и обосновывать назначение ЗГТ с целью первичной профилактики ЗГТ. Полученные в ходе пятилетнего исследования результаты доказали снижение и/или стабилизацию общего сердечно-сосудистого риска у женщин с ранним эстрогендефицитом, использующих ЗГТ. Следовательно, заместительная гормональная терапия у женщин с ранним эстрогендефицитом является эффективным методом первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

ВЫВОДЫ

1. Среди молодых женщин с ранним эстрогендефицитом установлена высокая частота факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, атерогенная дислипидемия (69,7%), отягощенная наследственность по ранней менопаузе (64,7%), стресс (61,9%), абдоминальное ожирение (47,4%), артериальная гипертензия (37,3%).
2. Использование математической модели в виде дискриминантного уравнения и балльной шкалы позволяет с высокой степенью чувствительности (86,2%) и специфичности (84,5%) стратифицировать сердечно-сосудистый риск у молодых женщин и может позиционироваться как скрининговый метод.
3. Пятилетний мониторинг основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с ранним эстрогендефицитом, использующих заместительную гормональную терапию, выявил меньшую по сравнению с контрольной группой частоту абдоминального ожирения – 22,0% и 41,3% ($p < 0,05$), артериальной гипертензии – 10,0% и 47,8% ($p < 0,05$), гипертриглицеридемии – 18,0% и 37,0% ($p < 0,05$).
4. Установлена стабилизация общего сердечно-сосудистого риска у женщин с ранним эстрогендефицитом, получающих заместительную гормональную терапию в течение пяти лет, по балльной шкале – $2,28 \pm 2,8$ и $1,98 \pm 2,4$ ($p > 0,05$) соответственно до и после лечения, тогда как среди лиц контрольной группы средний балл риска за пятилетний период вырос с $1,98 \pm 2,4$ до $4,83 \pm 3,8$ ($p < 0,05$).
5. Выявленный положительный стабилизирующий эффект на общий сердечно-сосудистый риск, индуцированный заместительной гормональной терапией, является основанием для применения данного вида терапии с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с ранним эстрогендефицитом.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Среди молодых женщин 35-45 лет необходимо активно выявлять факторы риска и признаки раннего эстрогендефицита с помощью опроса, включающего информацию о наследственности по ранней менопаузе, наличии стресса, климактерических симптомов, регулярности менструального цикла.
2. При выявлении факторов риска и/или признаков раннего эстрогендефицита целесообразно использовать скрининговый метод в виде предложенного дискриминантного уравнения для выявления пациенток, относящихся к группе сердечно-сосудистого риска.
3. Женщинам, относящимся к группе риска по сердечно-сосудистым заболеваниям, необходимо определять степень риска с помощью предложенной нами балльной шкалы, с целью разработки индивидуальных лечебно-профилактических мероприятий.
4. Пациенткам с ранним эстрогендефицитом, относящимся к группе высокого и среднего сердечно-сосудистого риска целесообразно при отсутствии противопоказаний рекомендовать системную заместительную гормональную терапию с целью воздействия на факторы риска и снижения общего сердечно-сосудистого риска.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аничков Д.А. Менопауза и сердечно-сосудистый риск / Д.А. Аничков, Н.А. Шостак, А.Д. Журавлева // Рациональная кардиологическая фармакотерапия. – 2005. – Т. 1, №1. – С.37-42.
2. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации / С.А. Шальнова, Ю.А. Баранова, В.В. Константинов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2006. – №4. – С.45-50.
3. Беляков Н.А. Механизмы развития дисфункции эндотелия у женщин в менопаузе / Н.А. Беляков, Г.Б. Сеидова, В.И. Дорофеев, Ж.А. Желтышева // Проблемы женского здоровья. – 2007. – Т.2, №4. – С.54-61.
4. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов / И.Е. Чазова, В.П. Сметник, В.Е. Балан [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2008. - № 4 (72). – С. 40-58.
5. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов / И.Е. Чазова, В.П. Сметник, В.Е. Балан [и др.] // Consilium Medicum. – 2008. – Т.10, №6. – С. 7-10.
6. Волков В.И. Эндокринное старение женщины и проблема сердечно-сосудистой патологии / В.И. Волков, А.С. Исаева [Электрон. ресурс] // http://www.rql.kiev.ua/cardio_j/2008/6/volkov.htm, 25.

7. Габидуллаева З.Г. Клинико-генетическая характеристика больных с преждевременной недостаточностью яичников: автореф. дис. ... канд. мед. наук / З.Г. Габидуллаева. – М., 2008. – 27 с.
8. Геворкян М.А. Роль гормонотерапии в профилактике постменопаузального метаболического синдрома / М.А. Геворкян, К.З. Фаталиева // Гинекология. – 2009. – Т.11, №4. – С.7-10.
9. Гиляревский С.Р. Современные подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у женщин / С.Р. Гиляревский // Сердце. – 2004. – Т3, №6 (18). – С.280-283.
10. Гиляревский С.Р. Стрессовая кардиомиопатия: «новое» заболевание сердца женщин, находящихся в периоде постменопаузы / С.Р. Гиляревский // Проблемы женского здоровья. – 2008. – Т.3, №2. – С.42-51.
11. Григорян О.Р. Менопаузальный метаболический синдром (клиника, диагностика, лечение): научно-практическое руководство / О.Р. Григорян, Е.Н. Андреева. – М.: ИнтелТек, 2007. – 64 с.
12. Денисова В.В. К вопросу о роли социальных факторов у женщин климактерического периода / В.В. Денисова, В.И. Еремкина // Российский конгресс по гинекологической эндокринологии и менопаузе: программа и сб. тезисов. – М., 2004. – С.39-40.
13. Дзяк Г.В. Дисметаболический постменопаузальный синдром / Г.В. Дзяк, Н.К. Крыжановская // Журнал Академии медицинских наук Украины. – 2000. – №3. – С.485-495.

14. Диагностика и лечение метаболического синдрома: Российские рекомендации ВНОК // Прил.2 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», 2007. – №6(6). – М., 2007. – С.4-26.
15. Драпкина О.М. Острый и хронический стресс с позиции кардиолога / О.М. Драпкина, Я.И. Ашихмин // Проблемы женского здоровья. – 2009. – Т. 4, №4. – 55-63.
16. Изможерова Н.В. Кардиоваскулярный риск у женщин в климактерическом периоде: автореф. дисс. ... докт. мед. наук / Н.В. Изможерова. – Екатеринбург, 2007. – 48с.
17. Кисляк О.А. Возможности профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и защита органов-мишеней у женщин с артериальной гипертонией и метаболическими факторами риска при лечении блокаторами рецепторов ангиотензина II / О.А. Кисляк, А.В. Стародубова, Ф.М. Хаутиева // Проблемы женского здоровья.– 2008. – Т.3, №2. – С.5-11.
18. Кобалава Ж.Д. Клинические особенности и лечение артериальной гипертонии у женщин / Ж.Д. Кобалава, В.В. Толкачева, О.Н. Морылева // Сердце. – 2004. – Т.3, № 6 (18). – С.284-289.
19. Лазебник Л.Б. Состояние здоровья женского населения Москвы / Л.Б. Лазебник // Проблемы женского здоровья. – 2008. – Т.3, №2. – С. 61-64.
20. Любченко Н.В. Отдаленные результаты гистерэктомии, произведенной в репродуктивном возрасте и коррекция с помощью ЗГТ: дис. ... канд. мед. наук / Н.В. Любченко. – М., 2000. – 143 с.

21. Мамедов М.Н. Суммарный сердечно-сосудистый риск: от теории к практике: пособие для врачей / М.Н. Мамедов, Н.А. Чепурина; под ред. Р.Г. Оганова. – М., 2008. – 39 с.
22. Мартынов А.И. Артериальная гипертензия у пациенток с хирургической менопаузой / А.И. Мартынов, Е.Ю. Майчук, С.В. Юренева, И.В. Печенкина // Медицина климактерия / под ред. В.П. Сметник.- Ярославль, 2006. - С.476-500.
23. Медицина климактерия / под ред. В.П. Сметник.- Ярославль: ООО «Издательство Литера», 2006. – 848 с.
24. Овчинников А.Г. Заместительная гормональная терапия в постменопаузе: защита сердца или неоправданный риск? / А.Г. Овчинников // Сердце. – 2004. – Т3, №6 (18). – С.302-305.
25. Особенности формирования и течения артериальной гипертензии у женщин после тотальной овариэктомии / А.И. Мартынов, Е.Ю. Майчук, С.В. Юренева [и др.] // Русский медицинский журнал. — 2004. – Т. 12, №6. – С.352-356.
26. Оценка распространенности факторов риска в случайной городской выборке мужчин и женщин / А.А. Евдокимова, М.Н. Мамедов, С.А. Шальнова [и др.] // Профилактическая медицина. – 2010. – Т.13, №2. – С.3-8.
27. Погосова Г.В. Признание значимости психоэмоционального стресса в качестве сердечно-сосудистого фактора риска первого порядка / Г.В. Погосова // Кардиология. – 2007. – Т.47, №2. – С.65-72.

28. Подзолков В.И. Артериальная гипертензия в пери- и постменопаузе / В.И. Подзолков, Н.М. Подзолкова, Л.Г. Можарова, Ю.В. Хомицкая // Медицина климактерия / под ред. В.П. Сметник. - М., 2006. – С.462-476.
29. Подзолков В.И. Артериальная гипертензия у женщин. Есть ли основания для особой тактики лечения? / В. И. Подзолков, А. Е. Брагина, Ю. Н. Родионова, Е. К. Панферова // Consilium medicum. – 2009. – Т.11, №5. – С.49-54.
30. Подзолков В.И. Гормональный континуум женского здоровья: эволюция сердечно-сосудистого риска от менархе до менопаузы / В.И. Подзолков // Сердце. – 2004. – Т.3, №6 (18). – С. 276-279.
31. Подзолков В.И. Менопаузальный метаболический синдром как один из аспектов сердечно-сосудистых заболеваний / В.И. Подзолков, Ю.В. Хомицкая, Л.Г. Можарова // Сердце. – 2004. – Т.3, №6 (18). – С. 290-294.
32. Практические рекомендации по применению заместительной гормональной терапии у женщин в пери- и постменопаузе // Климактерий. – 2004. – №4. – С.3-14.
33. Практические рекомендации по применению заместительной гормональной терапии у женщин в пери- и постменопаузе / Г.Т. Сухих, В.П. Сметник, Л.М. Ильина [и др.] // Климактерий.– 2009. – №2. – С.10-31.
34. Программа здоровья для женщин старше 35 лет: практическое руководство: пер. с англ. / под ред. M.N. Birkauser, D.N. Barlow, M. Notelovitz, M.C. Rees. - Ярославль: Издательство «Литера», 2007. – 255с.

35. Репина М.А. Менопаузальный метаболический синдром и ожирение / М.А. Репина // Журнал акушерства и Женскихъ болезней. – 2003. – Т. III, вып. 3. – С.75-84.
36. Репина М.А. Состояние гемостаза в пери- постменопаузе / М.А. Репина // Руководство по климактерии / под ред. В.П. Сметник, В.И. Кулакова. - М., 2001. – С. 440-460.
37. Рубченко Т.И. Функция яичников после гистерэктомии / Т.И. Рубченко, С.Ю. Лукашенко // Проблемы репродукции. – 2002. – №1. – С.6-11.
38. Сметник В.П. Альтернатива заместительной гормонотерапии / В.П. Сметник // Медицина климактерия. - Ярославль, 2006. – С. 166-186.
39. Сметник В.П. Заместительная гормонотерапия: фармакологические и эндокринологические подходы / В.П. Сметник // Медицина климактерия. - Ярославль, 2006. – С.88-165.
40. Сметник В.П. Метаболические влияния эстрогенов и их дефицита / В.П. Сметник // Руководство по климактерию / под ред. В.П. Сметник, В.И. Кулакова. - М., 2001. – С. 406-440.
41. Сметник В.П. Особенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин и роль половых гомонов / В.П. Сметник, Л.М. Ильина // Климактерий. – 2009. – №3. – С.4-7, 173.
42. Сметник В.П. От главного редактора / В.П. Сметник // Климактерий. – 2009. – №3. – С.3.

43. Сметник В.П. Роль половых гормонов в развитии метаболических расстройств у женщин в пери- и ранней постменопаузе / В.П. Сметник, Л.М. Ильина // Климактерий. – 2009. – №1. – С.8-14.
44. Сметник В.П. Состояние сердечно-сосудистой системы в постменопаузе и ее реакция на заместительную гормонотерапию / В.П. Сметник // Руководство по климактерию / под. ред. В.И. Кулакова. – М., 2001. – С. 404-461.
45. Сметник В.П. Физиология климактерия / В.П. Сметник // Медицина климактерия /под ред. В.П. Сметник. - Ярославль, 2006. – С. 438-451.
46. Сметник В. П. Эволюция заместительной гормональной терапии / В. П. Сметник, Н.Ж. Kloosterboer // Климактерий. – 2003. – №1. – С. 1-7.
47. Сухих Г.Т. Практические рекомендации по применению заместительной гормональной терапии у женщин в пери- и постменопаузе / Г.Т. Сухих, В.П. Сметник, Л.М. Ильина [и др.] // Климактерий. - 2009. - №2. - С.21-22.
48. Табеева Г.И. Преждевременная недостаточность яичников: от вопросов терминологии до молекулярно-генетических основ заболевания / Г.И. Табеева, Л.А. Марченко // Проблемы репродукции. – 2009. – №1. – С. 20-25.
49. Ткачева О.Н. Дислипидемия у женщин / О.Н. Ткачева, Е.Ю. Майчук, Е.А. Прохорович. – М.: Мед. книга. – 2007. – 123 с.
50. Федорова Е. Л. Инсулин-глюкозные параметры у здоровых женщин и больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца в зависимости от возраста и уровней фолликулостимулирующего гормона /

- Е. Л. Федорова, Л. А. Руюткина, З. Г. Бондарева, Е. А. Васькина // Кардиология. – 2007. - №2. – С. 9-14.
51. Федорова Е.Л. Патогенетические и клинические особенности артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца у женщин в пери- и постменопаузе: автореф. ... дис. ...докт. мед. наук / Е.Л. Федорова. – Новосибирск, 2007. – 45 с.
52. Шардин С.А. Сердечно-сосудистая патология у женщин / С.А. Шардин, С.С. Барац, И.И. Бенедиктов. – Екатеринбург: Издательство Уральского Университета. – 1997. – 187 с.
53. Юренева С.В. Хирургическая менопауза в репродуктивном возрасте (патогенетические механизмы, особенности клиники, диагностика, лечение): дис. ... докт. мед. наук / С.В. Юренева. – М., 2004. – 295с.
54. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease / F. Grodstein, J. Manson, G. Colditz [et.al.] // Ann Intern Med. – 2000. – Vol. 133. – P.933-941.
55. ACCF/AHA 2009 performance Measures for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: report of the American College of Cardiology Foundation /American Heart Association // J Am Coll Cardiol. – 2009. – Vol. 54. – P. 1364-1405.
56. Age at natural menopause and risk of cardiovascular disease / F.B. Hu, F. Grodstein, C.H. Hennekens [et. al.] // Arch Intern Med. – 1999. –Vol. 24, №159 (10). – P. 1061-1066.

57. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality / Y.T. van der Schouw, Y. van der Graaf, E.W. Steyerberg [et. al.] // *Lancet*. – 1996. – Vol. 16, №347 (9003). – P. 714-718.
58. Age at menopause, mortality and life expectancy / M. E. Ossewaarde, M. L. Bots, A. L. M. Verbeek [et. al.] // *Communications to the Spring Meeting of the British Geriatrics Society*. – 2007. – P. 48.
59. Age at natural menopause and risk of cardiovascular disease / F.B. Hu, F. Grodstein, C.H Hennekens [et. al.] // *Arch Intern Med*. – 1999. – Vol. 24, №159 (10). – P. 1061-1066.
60. Are Changes in Cardiovascular Disease Risk Factors in Midlife Women Due to Chronological Aging or to the Menopausal Transition? / K.A. Matthews, S.L. Crawford, C.U. Chae [et. al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2009. – Vol. 54. – P. 2366-2373.
61. Archer D.F. Premature menopause increases cardiovascular risk / D.F. Archer // *Climacteric*. – 2009. – Vol.12, Issue 1. – P.26-31.
62. Are Changes in Cardiovascular Disease Risk Factors in Midlife Women Due to Chronological Aging or to the Menopausal Transition? / K.A. Matthews, S.L. Crawford, C.U. Chae [et. al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2009. – Vol. 54. – P. 2366-2373.
63. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarctions in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study / A. Rosengren, S. Hawken, S. Yusuf [et.al.] // *Lancet*. – 2004. – Vol. 364. – P. 953-962.

64. Atsma F. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis / F. Atsma, M.L. Bartelink, D.E. Grobbee, Y.T. van der Schouw // *Menopause*. – 2006. – Vol. 13, №2. – P. 265-279.
65. Beiser L.L.D. Age at Natural Menopause and Risk of Ischemic Stroke: The Framingham Heart Study / L.L.D. Beiser, A.S. Brown, D.L. Murabito, M. Joanne // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40, №4. – P.1044-1049.
66. Bittner B. Menopause and Cardiovascular Risk Cause or Consequence? / B. Bittner // *J Am Coll Cardiol*. – 2006. – Vol. 47, №10. – P.1984-1986.
67. Bittner V. Postmenopausal hormone therapy and the risk of cardiovascular disease / V. Bittner // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2009. – Vol. 10, №13. – P. 2041-2053.
68. Blood pressure menopausal transition: the Atherosclerosis Risk in communities study (1987-95) / R. Luoto, A.R. Sharrett, P. Schreiner [et. al.] // *J Hypertens*. – 2000. – Vol.18, №.1. – P. 27-33.
69. Breast density in women with premature ovarian failure using hormone therapy / C.L. Benetti-Pinto, P.M. Soares, L.A. Magna [et.al.] // *Gynecol Endocrinol*. – 2008. – Vol. 24(1). – P. 40-43.
70. Bucciarelli P. The hemostatic system through aging and menopause / P. Bucciarelli, P.M. Mannucci // *Climacteric*. – 2009. – Vol.12, Suppl 1. – P. 47-51.

- A.L. Hinderliter, S.G. West [et.al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2004. -Vol. 190. – P. 1052–1058.
78. Carr M.C. The Emergence of the Metabolic Syndrome with Menopause / M.C. Carr // *J Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2003. – Vol. 88(6). – P. 2404–2411.
79. Clarke S.C. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis study / S.C. Clarke, J. Kelleher, H. Lloyd-Jones // *BJOG.* – 2002. – Vol. 109. – P. 1056–1062.
80. Clarkson T.B. Soy phytoestrogens (isoflavones) for estrogen replacement therapy: strengths and weakness / T.B. Clarkson, S.E. Appt // *Menopause. The State of Art – in research and management* / Ed. H.P.G. Schneider. - The Parthenon Publishing Group, 2003. – P. 287-294.
81. Comparison of SWAN and WISE Menopausal Status Classification Algorithms / J.M. Johnston, A. Colvin, B. D. Johnson [et. al.] // *J. Women's Health.* – 2006. – Vol. 15 (10). - P.1184-1194.
82. Cooper G.S. Age at natural menopause and mortality / G.S. Cooper, D.P. Sandler // *Ann Epidemiol.* – 1998. – Vol. 8. – P. 229–235.
83. Costantino C. Serum leptin levels and body composition in postmenopausal women: effects of hormone therapy / C. Costantino, G.A. Tommaselli, A. Giovanni // *Menopause.* – 2004. – Vol. 11, Issue 4. – P. 466-473.

84. Coylewright M. Menopause and hypertension: an age-old debate / M. Coylewright, J.F. Reckelhoff, P. Ouyang // *Hypertension*. – 2008. – Vol. 51. – P. 952–959.
85. Davison S. New Markers for Cardiovascular Disease Risk in Women: impact of Endogenous Estrogen Status and Exogenous Postmenopausal Hormone Therapy / S. Davison, S.R. Davis // *J Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2003. – Vol. 88, №6. – P. 2470-2478.
86. Dietary and lifestyle predictors of age at natural menopause and reproductive span in the Shanghai Women's Health Study / T. Dorjgochoo, A. Kallianpur, Y.T. Gao [et.al.] // *Menopause*. – 2008. – Vol. 15, №5. – P. 924-933.
87. Должна ли назначаться ЗГТ женщинам с климактерическими симптомами? / R.A. Lobo, S. Belisle, W.T. Creasman [et.al.] // *Климактерий*. – 2007. – №1. – С.29.
88. Donell D.P. Mining the complexities of estrogen signaling pathways for novel therapeutics / D.P. Donell // *Endocrinology*. – 2003. – Vol.144. – P.4237-4240.
89. Douglas D. Hormone Replacement Beneficial in Younger Postmenopausal Women / D. Douglas // *Am J Med* 2009. – Vol.122. – P. 1016-1022.
90. Early menopause and the risk of myocardial infarction / L. Rosenberg, C.H. Hennekens, S. Rosner [et. al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 1981. – №139. – P. 47-51
91. Early menopause, association with tobacco smoking, coffee consumption and other lifestyle factors: a cross-sectional study / T.F. Mikkelsen, S. Graff-Iversen, J. Sundby [et.al.] // *BMC Public Health*. – 2007. – Vol. 7. – P. 149.

92. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis / D.M. Herrington, D.M. Reboussin, K.B. Brosnihan [et.al.] // *N Engl J Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 522–529.
93. Effects of estrogen replacement therapy on abdominal fat compartments as related to glucose and lipid metabolism in early postmenopausal women / I. Mattiasson, M. Rendell, C. Törnquist [et.al.] // *Horm Metab Res.* – 2002. – Vol.34, №10. – P.583-588.
94. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women: a randomized controlled trial / D.D. Waters, E.L. Alderman, J. Hsia [et.al.] // *JAMA.* – 2002. – Vol. 288. – P. 2432-2440.
95. Effect of non-oral estrogen on risk markers for metabolic syndrome in early surgically menopausal women / S. Kilic, N. Yilmaz, G. Erdogan [et.al.] // *Climacteric.* – 2009. – Vol. 8. – P. 1-8.
96. Effect of oral postmenopausal hormone replacement on progression of atherosclerosis: a randomized, controlled trial / P. Angerer, S. Störk, W. Kothny [et.al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2001. – Vol. 21. – P. 262-268.
97. Effect of Postmenopausal Hormone Therapy on Body Weight and Waist and Hip Girths (for the postmenopausal estrogen/progestin interventions study investigators) / M.A. Espeland, M.L. Stefanick, D. Kritz-Silverstein [et.al.] // *J Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 1997. – Vol. 82, № 5. – P. 1549-1556.
98. ELITE: Early versus Late Intervention Trial with Estradiol [Электрон. ресурс] // <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00114517>.

99. Endogenous estrogen exposure and cardiovascular mortality risk in postmenopausal women / Kleijn MJJ de, Y.T. Schouw van der, A.L.M. Verbeek [et. al.] // *Am J Epidemiol.* – 2002. – Vol. 155. – P. 339–345.
100. Endothelial function and cardiovascular risk stratification in menopausal women. / S.L. Mulvagh, T. Behrenbeck, B.A. Lahr [et. al.]. - *Climacteric* – 2010. – Vol. 13, №1. – P. 45-54.
101. Estrogen in the prevention of atherosclerosis / H.N. Hodis, W.J. Mack, R.A. Lobo [et.al.] // *Ann Intern Med.* – 2001. – Vol. 135. – P. 939–953.
102. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease / J.E. Manson, J. Hsia, K.C. Johnson [et.al.] // *N Engl J Med.* – 2003. – Vol. 349. – P. 523–534.
103. Estrogen therapy and coronary-artery calcification / J.E. Manson, M.A. Allison, J.E. Rossouw [et.al.] // *N Eng J Med.* – 2007. – Vol. 365. – P.2591–2602.
104. European Menopause and Andropause Society. *Climacteric medicine: European Menopause and Andropause Society (EMAS) 2004/2005 position statements on peri- and postmenopausal hormone replacement therapy* / S.O. Skouby, F. Al-Azzawi, D. Barlow [et.al] // *Maturitas.* – 2005. – Vol. 51, №1. – P. 8-14.
105. *European Cardiovascular statistics, 2nd edn.* / S. Peterson, V. Peto, M. Rayner [et. al.]. - London: British Heart Foundation, 2005.

106. Evidencebased guidelines for cardiovascular disease prevention in women / L. Mosca, L.J. Appel, E.J. Benjamin [et.al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 672-693.
107. Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women / E.B. Gold, J. Bromberger, S. Crawford [et.al.] // *Am J Epidemiol*. – 2001. – Vol. 153, № 9. – P. 865-874.
108. Falsetti L. Premature ovarian failure / L. Falsetti, S. Scalchi, M.T. Villani, G. Bugari // *J Gynecol Endocrinol*. – 1999. – Vol. 13. – P. 189-195.
109. Fenichel P. Premature ovarian failure: An autoimmune disease / P. Fenichel, C. Sosset [et.al.] // *Advances in Endocrinol Gynecol*. - 1999. – P. 143-149.
110. Folsom A.R. Absolute and Attributable Risks of Heart Failure Incidence in Relation to Optimal Risk Factors / A.R. Folsom, K. Yamagishi, A. Hozawa, L.E. Chambless // *Circulation: Heart Failure*. - 2009. – Vol. 2. - P. 11-17.
111. Ford E.S. Coronary heart disease mortality among young adults in the U.S. from 1980 through 2002: concealed leveling of mortality rates / E.S. Ford, S. Capewell // *J Am Coll Cardiol*. – 2007. – Vol. 50. – P. 2128-2132.
112. Genazzani A.R. Cardiovascular disease and hormonal replacement therapy. International menopause society expert workshop / A.R. Genazzani, M. Gambacciani // *J Climacteric*. – 2000. – Vol. 3. – P.233-240.
113. Gleicher. Является ли независимым фактором риска преждевременного старения яичников иммунологический «шум», отражающий наличие аутоиммунных нарушений / Gleicher, A. Wegholer, K. Oktay, D.H. Barad // *Климактерий*. – 2009. – №3. – С.6-7.

114. Gohlke-Barwolf C. Coronary artery disease: is menopause a risk factor? / C. Gohlke-Barwolf // *Basic Res Cardiol.* – 2000. – Vol. 95, Suppl. 1. – P. I77–I83.
115. Gooper G.S. Measures of menopausal status in relation to demographic, reproductive, and behavioral characteristics in a population-based study of women aged 35–49 years / G.S. Gooper, D.D. Baird, F.R. Darden // *Amer. J. Epidemiol.* – 2001. – Vol. 153. – P. 1159-1165.
116. Grawford S.L. A longitudinal study of weight and the-menopause transition: results from the Massachusetts Womens Health Study / S.L. Grawford, V.A. Casey, N.E. Avis, S.M. McKinlay // *Menopause.* – 2000. – Vol.7, № 2. - P. 96 - 104.
117. Graziotti A. Анжелик: что нового мы можем предложить женщине / A. Graziotti // *Климактерий.* – 2005. – №4. – С.19-20.
118. Gustafsson J.A. Physiological role of estrogen and estrogen receptor / J.A. Gustafsson, S. Nilson // *Women’s Health and Menopause: a Comprehensive Approach.* – 2002. – №5. - P.77-102.
119. Hardy R. Smoking, body mass index, socioeconomic status and the menopausal transition in a British national cohort / R. Hardy, D. Kuh, M. Wadsworth // *Int J Epidemiol.* – 2000. – Vol. 29, №5. – P. 845-51.
120. Harlow B.L. Factors associated with early menopause / B.L. Harlow, L.B. Signorello // *Maturitas.* – 2000. – Vol. 35(1). – P. 3-9.
121. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of

- coronary heart disease in postmenopausal women / S. Hulley, D. Grady, T. Bush [et. al.] // JAMA. – 1998. – Vol. 280, № 7. – P.605-613.
122. Hodis H.N. Assessing benefits and risks of hormone therapy in 2008: new evidence, especially with regard to the heart / H.N. Hodis // Cleve Clin J Med. – 2008. – Vol.75, Suppl 4. – P. 3-12.
123. Hodis H.N. Coronary heart disease and hormone replacement therapy after the menopause / H.N. Hodis, W.J. Mack // Climacteric. – 2009. – Vol. 12, №1. – P. 71-75.
124. Hodis H.N. Postmenopausal hormone therapy in clinical perspective / H.N. Hodis, W.J. Mack // Menopause. – 2007. – Vol.14. – P. 1–14.
125. Hormone replacement therapy dissociates fat mass and bone mass, and tends to reduce weight gain in early postmenopausal women: a randomized controlled 5-year clinical trial of the Danish Osteoporosis Prevention Study / L.B. Jensen, P. Vestergaard, A.P. Hermann [et.al.] // J Bone Miner Res. – 2003. – Vol. 18, №2. – P.333-342.
126. Hypertension and treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative / S. Wassertheil-Smoller, G. Anderson, B.M. Psaty [et. al.] // Hypertension. – 2000. – Vol. 36. – P.780-789.
127. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy / C.M. Rivera, B.R. Grossardt, D.J. Rhodes [et.al.] // Menopause. – 2009. – Vol. 16, №1. – P. 15-23.
128. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause / W.A. Rocca, J.H.

- Bower, D.M. Maraganore [et. al.] // *Neurology*. – 2007. – Vol. 69, №11. – P. 1074-1083.
129. Influence of the menstrual cycle on the timing of acute coronary events in premenopausal women / B.A. Hamelin, J. Methot, M. Arsenault [et. al.] // *Am J Med*. – 2003. – Vol. 114. – P.599–602.
130. Inhibin: a candidate gene for premature ovarian failure / A.N. Shelling, K.A. Burton, A.L. Chand [et.al.] // *Hum Reprod*. – 2000. – Vol.15, № 12. – P. 2644-2649.
131. International Diabetes Federation / The IDF consensus Worldwide definition on the metabolic syndrome [Электрон. ресурс] // http://idf.org/webdata/docs/Metabolic_syndrome_definitio.pdf.
132. Is early natural menopause a biologic marker of health and aging? / D.A. Snowdon, R.L. Kane, W.L. Beeson [et. al.] // *American Journal of Public Health*. – 1989. – Vol. 79, Issue 6. – P. 709-714.
133. Is menopause an independent cardiovascular riskfactor? Evidence from population-based studies / C. Casiglia, P. Tikhonoff, P. Mormina [et. al.] // *J Hyperten*. – 2002. – Vol.20, Suppl. 2. – P. 17-22.
134. Jacobsen B. K. Age at Natural Menopause and All-Cause Mortality: a 37-Year Follow-up of 19,731 Norwegian Women / B. K. Jacobsen, H.I. Kvale, Gunnar // *American Journal of Epidemiology*. – 2003. – Vol. 157, №10. – P. 923-929.

135. Jacobsen B.K. Age at natural menopause and total mortality and mortality from ischemic heart disease: the Adventist Health Study / B.K. Jacobsen, S.F. Knutsen, G.E. Fraser // *J Clin Epidemiol.* – 2000. – Vol. 52, №4. – P.435-436.
136. Jacobsen B.K. Does age at natural menopause affect mortality from ischemic heart disease? / B.K. Jacobsen, S. Nilssen, I. Heuch, G. Kvåle // *J. Clin. Epidemiol.* – 1997. – Vol. 50, Issue 4. – P. 475-479.
137. Jayachandran M. Circulating microparticles and endogenous estrogen in newly menopausal women / M. Jayachandran, R. D. Litwiller, W. G. Owen, V. M. Miller // *Climacteric.* - 2009. – Vol. 12, №2. – P. 177-184.
138. Johnson S. Recruitment of postmenopausal women in the PEPI Trial. Postmenopausal Estrogen Progestin Interventions / S. Johnson, I. Mebane-Sims, P.E. Hogan, D.B. Stoy // *Control Clin Trials.* – 1995. – Vol. 16, Suppl 4. – P. 20-35.
139. Kalu E. Spontaneous premature ovarian failure: management challenges / E. Kalu, N. Panay // *J Gynecol Endocrinol.* – 2008. – Vol. 24, №5. – P. 273 – 279.
140. Kate M. Can Hysterectomy Be Considered a Risk Factor for Cardiovascular Disease? / M. Kate, P. Brett // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P.1456-1458.
141. KEEPS: the Kronos Early Estrogen Prevention Study / S.M. Harman, E.A. Brinton, M. Cedars [et.al.] // *Climacteric.* – 2005. – Vol. 8. – P. 3–12.
142. Kinney A. Alcohol, caffeine and smoking in relation to age at menopause / A. Kinney, J. Kline, B. Levin // *Maturitas.* – 2006. – Vol. 54, №1. – P. 27-38.

143. Kok H.S. Heart disease risk determines menopausal age rather than the reverse / H.S. Kok, K.M. Asselt van, Y.T. Schouw van der // *Am Coll Cardiol.* – 2006. – Vol. 16, № 47(10). – P. 1976-1983.
144. Kongnyuy E.J. Estrogen and progestogen hormone replacement therapy for peri-menopausal and post-menopausal women: weight and body fat distribution / E.J. Kongnyuy, R.J. Norman, I.H.K. Flight, M.C. Rees [Электрон. ресурс] // <http://www2.cochrane.org/reviews/en/ab001018.html>
145. Krstevska M. Menopause, coronary artery disease and antioxidants / M. Krstevska, S. Dzhekova-Stoikova, G. Bosilkova // *Clin Chem Lab Med.* – 2001. – Vol. 39, №7. – P. 641-644.
146. Laml T. Premature ovarian failure: etiology and prospects / T. Laml, L. Schulz-Lobmeyr, A. Obruca // *Gynecol Endocrinol.* – 2000. – Vol. 14. – P. 292-302.
147. Lipid Changes During the Menopause Transition in Relation to Age and Weight. The Study of Women's Health Across the Nation / C.A. Derby, S.L. Crawford, R.C. Pasternak [et. al.] // *American Journal of Epidemiology.* – 2009. – Vol. 169, №11. – P.1352-13612.
148. Lipid profile of women with ovarian failure / E.A.H. Knauff, H.E. Westerveld, A.J. Goverde [et.al.] // *Menopause.* – 2008. – Vol.15. – P. 919-923.
149. Lipids, lipoproteins, lifestyle, adiposity and fat-free mass during middle age: the Fels Longitudinal Study / C.M. Schubert, N.L. Rogers, K.E. Remsberg [et. al.] // *Int J Obes (Lond).* – 2006. – Vol. 30, №2. – P. 251-260.

150. Lobo R.A. Surgical menopause and cardiovascular risks / R.A. Lobo // *Menopause*. – 2007. – Vol. 14 (3 Pt 2). – P. 562-566.
151. Longitudinal study of risk factors for coronary heart disease across the menopausal transition / K.A. Do, A. Green, J.R. Guthrie [et. al.] // *Am J Epidemiol*. – 2000. – Vol. 151. – P. 584–593.
152. MacLennan А.Н. Долговременные исследования кардиоозащитного влияния ЗГТ – так ли это хорошо, как представляется? / А.Н. MacLennan, D.W. Sturdee // *Климактерий*. – 2007. – №3. – С.8-12.
153. Majmudar N.G. Effect of menopause, gender and estrogen replacement therapy on vascular nitric oxide activity / N.G. Majmudar, S.C. Robson, G.A. Ford // *J.Clin. Endocrinol. Metab*. – 2000. – Vol. 85. – P.1577-1583.
154. Management of premature menopause / J. Pitkin, M.C. Rees, S. Gray [et.al.] // *Menopause Int*. – 2007. – Vol. 13(1). – P.44-45.
155. Manson J.E. Invited commentary: hormone therapy and risk of coronary heart disease: why renew the focus on the early years of menopause? / J.E. Manson, S.S. Bassuk // *Am J Epidemiol*. – 2007. – Vol. 166. – P.511-517.
156. Matthews K.A. Changes in cardiovascular risk factors during the perimenopause and postmenopause and carotid artery atherosclerosis in healthy women / K.A. Matthews, L.H. Kuller, K. Sutton-Tyrrell, Y.F. Chang // *Stroke*. – 2007. - Vol. 32. – P. 1104 – 1111.
157. Mendelsohn M.E. Genomic and nongenomic effects of estrogen in the vasculature / M.E. Mendelsohn // *Am J Cardiol*. – 2002. – Vol.90, №1-A. – P.3-6F.

158. Mendelsohn M.E. Hormone replacement therapy and cardiovascular system: 2005 update / M.E. Mendelsohn // 12-Th World Congress «Human reproduction» / Ed. A.R. Genazzani. - Venice, 2005. – P.102-104.
159. Menopausal Complaints Are Associated With Cardiovascular Risk Factors / G.M. Gast, D.E. Grobbee, V. J.M. Pop [et.al.] // Hypertension. – 2008. – Vol.51. – P.1492-1498.
160. Menopausal status and risk factors for cardiovascular disease / H.W. Peters, I.C. Westendorp, A.E. Hak [et.al.] // J Intern Med. – 1999. – Vol. 246(6). – P. 521-528.
161. Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women's Health Across the Nation / I. Janssen, L.H. Powell, S. Crawford [et. al.] // Arch Intern Med. – 2008. – Vol. 168, №14. – P.1568-1575.
162. Menopause and the risk of coronary heart disease in women / G.A. Colditz, W.C. Willett, M.J. Stampfer [et. al.] // New Engl. J. Med. –1987. - Vol. 316. – P.1105-1110.
163. Mercurio G. Can menopause be considered an independent risk factor for cardiovascular disease? / G. Mercurio, S. Zoncu, A. Cherchi, G.M. Rosano // Ital Heart J. - 2001. - Vol.2, №10. - P. 719-727.
164. Metabolic syndrome prevalence in Russia: Preliminary results of a cross-sectional population study / M. Mamedov, N. Suslonova, I. Lisenkova [et. al.] // Diab Vasc res. – 2007. – Vol.4, №1. – P. 46-47.

165. Miller V.M. Ageing, estrogen, platelets and thrombotic risk / V.M. Miller, M. Jayachandran, W.G. Owen // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* – 2007. – Vol. 34(8). – P. 814-821.
166. Morabia A. World Health Organization Collaborative study of neoplasia and steroid contraceptives. International variability in ages at menarche, first livebirth, and menopause / A. Morabia, M.C. Costanza // *Am J Epidemiol.* – 1998. – Vol. 148. – P.1195–1205.
167. Murphy E. Gender-based differences in mechanisms of protection in myocardial ischemia-reperfusion injury / E. Murphy, C. Steenbergen // *Cardiovasc. Res.* – 2007. – Vol. 75 (3). – P. 478-486.
168. Nath A. Different cardiovascular effects of progestins according to structure and activity / A. Nath, R. Sitruk-Ware // *Climacteric.* – 2009. – Vol. 12, № 1. – P. 96-101.
169. National American Menopause Society. Menopause Practice: A Clinician's Guide. Available at [Электрон. ресурс] // <http://www.menopause.org/edumaterials/cliniciansguide/cliniciansguide.htm>
170. Nilsson B.O. Modulation of the inflammatory response by estrogens with focus on the endothelium and its interactions with leukocytes / B.O. Nilsson // *Inflamm. Res.* – 2007. – Vol. 56 (7). – P. 269-273.
171. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: heart and Estrogen progestin Replacement Study follow-up (HERS II) / S. Hulley, C. Furberg, E. Barrett-Connor [et.al.] // *JAMA.* – 2002. – Vol. 288. – P. 58–66.

172. Oparil S. Hormone Therapy of Premature Ovarian Failure the Case for "Natural" Estrogen / S. Oparil // Hypertension. – 2009. – Vol. 53. – P. 745-746.
173. Parazzini F. Progetto Menopausa Italia Study Group. Determinants of age at menopause in women attending menopause clinics in Italy / F. Parazzini // Maturitas. – 2007. – Vol. 56, №3. – P. 280-287.
174. Park H. K. Age, Menopause, and Cardiovascular Risk Factors Among Korean Middle-Aged Women: The 2005 Korea National Health and Nutrition Examination Survey / Hyun Kyun Park, Se Ah Park, Jung Sun Lee // Journal of Women's Health. – 2010. - Т.19. - С.1-6.
175. Parker W.H. Oophorectomy and cardiovascular mortality: is there a link? / W.H. Parker, J.E. Manson // Maturitas. – 2009. – Vol. 16. – P. 1-2.
176. Pines A. Гормональная терапия в постменопаузе и ишемическая болезнь сердца – истинное состояние вопроса / A. Pines, D. Sturdee // Климактерий. – 2007. – №3. – С. 17-18.
177. Pines A. Заявления для прессы / A. Pines // Климактерий. – 2007. – №3. – С.13-14.
178. Pines A. Рекомендации по применению заместительной гормональной терапии в постменопаузе / A. Pines // Климактерий. – 2007. – №1. – С.3-7.
179. Poehlman E.T. Menopause-associated changes in plasma lipids, insulin-like growth factor I and blood pressure: A longitudinal study / E.T. Poehlman, M.J. Toth, P.A. Afes, C.J. Rosen // Eur. J. Clin. Invest. – 1997. – Vol.27. – P.322-326.

180. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease / F. Grodstein, M.J. Stampfer, J.E. Manson [et.al.] // *N Engl J Med.* – 1996. – Vol. 15, №335 (7). – P. 453-461.
181. Postmenopausal hormone therapy and mortality / F. Grodstein, M.J. Stampfer, G.A. Colditz [et.al.] // *N Engl J Med.* – 1997. – Vol. 336. – P. 1769-1775.
182. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause / J.E. Rossouw, R.L. Prentice, J.E. Manson [et.al.] // *JAMA.* – 2007. – Vol. 297. – P.1465–1477.
183. Postmenopausal oral estrogen therapy and blood pressure in normotensive and hypertensive subjects: the Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial / A.Z. Steiner, H.N. Hodis, R.A. Lobo [et.al.] // *Menopause.* – 2005. – Vol.12, №6. – P.728-733.
184. Postmenopausal status according to years since menopause as an independent risk factor for the metabolic syndrome / G.J. Cho, J.H. Lee, H.T. Park [et. al.] // *Menopause.* – 2008. – Vol. 15(3). – P. 524-529.
185. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis / F. Atsma, M.L. Bartelink, D.E. Grobbee [et. al.] // *Menopause.* – 2006. – Vol. 13(2). – P. 265-279.
186. Predictors of the Timing of Natural Menopause in the Multiethnic Cohort Study / K.D. Henderson, L. Bernstein, B. Henderson [et.al.] // *Am J Epidemiol.* – 2008. – Vol. 167, №11. – P. 1287–1294.

187. Prehypertension and Cardiovascular disease in Women's Health Initiative / J. Hsia, K.M. Margolis, Ch.B. Eaton [et. al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol.115. – P.855-860.
188. Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition / J.L. Luborsky, P. Meyer, M.F. Sowers [et.al.] // *Hum Reprod*. – 2003. – Vol. 18. – P. 199–206.
189. Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study / C.A. Sklar, A.C. Mertens, P. Mitby [et.al.] // *J Nat'l Cancer Inst*. – 2006. – Vol. 98, №13. – P. 890-896.
190. Premature menopause or early menopause: Long-term health consequences / L.T. Shuster, D.J. Rhodes, B.S. Gostout [et. al.] // *Maturitas*. – 2010. – Vol. 65, №2. – P.161-166.
191. Premature ovarian failure: frequency and risk factors among women attending a network of menopause clinics in Italy / Progetto Menopausa Italia Study Group // *BJOG*. – 2003. – Vol. 110, №1. – P.59-63.
192. Premature ovarian failure / W. Vegetti, A. Marozzi, E. Manfredmi, [et.al.] // *Mol Cel Endocrinol*. – 2000. – Vol.30, №161. – P. 53-57.
193. Premenopausal factors influencing premature ovarian failure and early menopause / S.H. Chang, C.S. Kim, K.S. Lee [et.al.] // *Maturitas*. – 2007. – Vol. 58, №1. – P. 19-30.
194. Prevention of cardiovascular events in early menopause: a possible role for hormone replacement therapy / R. Antonicellia, F. Olivieribd, V. Morichia [et.al.] // *Cardiology*. – 2008. – Vol. 130, №2. – 140-146.

195. Progetto Menopausa Italia Study Group. Determinants of body mass index in women around menopause attending menopause in clinic Itali // *Climacteric*. - 2003. - Vol.6, №1. - P.67-74.
196. Prospective evaluation of body weight and body fat distribution in early postmenopausal women with and without hormonal replacement therapy / M. Gambacciane, M. Ciaponi, B. Cappagli [et. al.] // *Maturitas*. – 2001. – Vol. 39 – P.125-132.
197. Reckelhoff J.F. Basic research into the mechanisms for postmenopausal hypertension / J.F. Reckelhoff // *Int J Clin Pract*. – 2004. – Vol. 58, Suppl 139. –P.13-19.
198. Relative contribution of aging and menopause to changes in lean and fat mass in segmental regions / T. Douchi, S. Yamamoto, N. Yoshimitsu [et. al.] // *Maturitas*. – 2002. – Vol. 42. – P. 301-306.
199. Reproductive and lifestyle factors associated with early menopause in Mexican women / P. A. Ortega-Ceballos, C. Moran, J. Blanco-Munoz [et.al.] // *Salud Publica Mex*. – 2006. – Vol. 48. – P. 300-307.
200. Research on Menopause in the 1990s. Geneva: report of a WHO Scientific Group. // *World Health Organization Technical Report*. - 1996. - Series 866.
201. Review: Gender Differences in Cardiovascular Disease: Hormonal and Biochemical Influences / F. R. Perez-Lopez, L. Larrad-Mur, A. Kallen [et. al.] // *Reproductive Sciences*. – 2010. – Vol.17, №6. – P. 511 – 531.

202. Reynolds R.F. Age at natural menopause in Beirut, Lebanon: the role of reproductive and lifestyle factors / R.F. Reynolds, C.M. Obermeyer // *Ann Hum Biol.* – 2001. – Vol. 28, №1. – P. 21-29.
203. Rivera, M.D. Increased Cardiovascular Mortality after Early Bilateral Oophorectomy / M.D. Rivera, B.R. Grossard // *Menopause.* – 2009. – Vol.16, №1. – P. 15-23.
204. Rosano G.M.C. Cardiovascular aspects of menopausal hormone replacement therapy / G.M.C. Rosano, C. Vitale, Fini M. // *Climacteric.* – 2009. – Vol. 12, № 1. – P. 41-44.
205. Rosenthal T. Hypertension in women / T. Rosenthal, S. Oparil // *J Hum Hypertens.* - 2000. - Vol. 14, №10-11. - P. 691-704.
206. Salpeter E.E. Meta-analysis: effect of hormone replacement therapy on components of metabolic syndrome in postmenopausal women / E.E. Salpeter // *Diabetes Obes Metab.* – 2006. – Vol.8. – P. 538-554
207. Scarabin P.Y. Гормонотерапия в постменопаузе: имеется ли необходимость для избирательного воздействия на венозное русло? / P.Y. Scarabin // *Климактерий.* – 2007. – №1. – С.18.
208. Schindler A.E. Differential effects of progestins on hemostasis / A.E. Schindler // *Maturitas.* – 2003. – Vol. 4651. – P. 531-537.
209. Serum leptin levels and body composition in postmenopausal women: effects of hormone therapy / C. Di Carlo, G.A. Tommaselli, A. Sammartino [et.al.] // *Menopause.* – 2004. – Vol. 11, Issue 4. – P. 466-473.

210. Shaw L.J. Women and Ischemic Heart Disease: Evolving Knowledge / L.J. Shaw, R. Bugiardin, C.N.B. Merz // *J Am Coll Cardiol.* – 2009. – Vol. 54(17). – P. 1561-1575.
211. Simoncini T. Non-genomic actions of sex steroid hormones / T. Simoncini, A.R. Genazzani // *Eur. J. Endocrin.* – 2000. – Vol. 148, Issue 3. – P. 281-292.
212. Sjoberg L. Эпидемиология артериальной гипертензии в период менопаузы / L. Sjoberg, R. Kaaja, J. Tuomilehto // *Обзоры клинической кардиологии.* – 2005. – №3. – С.5-16.
213. Sowers M.F. Insulin resistance, body weight, obesity, body composition, and the menopausal transition in book: *menopause: biology and pharmacology*/ M.F. Sowers, J. Tisch // *Academic Press.* – 2000. –Vol.5. - P.245-260.
214. Stevenson J.C. Menopausal hormone therapy / J.C. Stevenson // *Wenger N.K. Women & Heart Disease* / N.K. Wenger, P. Collins - London: Taylor & Francis, 2005. – P.375–390.
215. Stevenson J. C. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease revisited / J.C. Stevenson // *Menopause Int.* – 2009. – Vol.15, №2. – P.55-57.
216. Stevenson J.C. HRT and cardiovascular disease / J.C. Stevenson // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2009. – Vol. 23. – P. 109–120.
217. Stevenson J. C. Type and route of estrogen administration / J.C. Stevenson // *Climacteric.* – 2009. – Vol. 12, №1. – P. 86-90.
218. Subgroup interactions in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study: lessons learned / C.D. Furberg, E. Vittinghoff, M. Davidson [et.al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – P. 917–922.

219. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of hormone therapy / E. Lokkegaard, Z. Jovanovic, B.L. Heitmann [et. al.] // *Maturitas*. – 2006. – Vol.53. – P. 226-233.
220. The association of menopause and physical functioning in women at midlife / M. Sowers, S. Pope, G. Welch [et. al.] // *J. Amer. Geriatr. Soc.* – 2001. – Vol. 49, Issue 11. – P. 1485-1492.
221. The effect of menopause on blood lipid and lipoprotein levels / D. Aloysio de, M. Gambacciani, M. Meschia [et. al.] // *Atherosclerosis*. – 1999. – № 147. – P. 147-153.
222. The effects of body mass index on age at menopause / M. Akahoshi, M. Soda, E. Nakashimam [et.al.] // *International Journal of Obesity*. – 2002. – Vol. 26, №7. – P. 961-968.
223. The role of genetic factors in age of natural menopause / S.P. Bruin, H. Bovenhuis, P.A. Noord van [et.al.] // *Hum. Reprod.* – 2001. – Vol.16. – P.2014-2018.
224. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy // *JAMA*. – 2004. – Vol. 291. – P.1701–1712.
225. Thromboembolism Risk (ESTER) Study Group. Hormone therapy and venous Thromboembolism among postmenopausal women // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P. 840-845.

226. Toth M.J. Effect of menopausal status on body composition and abdominal fat distribution / M.J. Toth, A. Tchernof, C.K. Sites, E.T. Poehlman // *Int J Obes Relat Metab Disord.* – 2000. – Vol. 24. – P. 226–231.
227. Transdermal estradiol does not impair hemostatic biomarkers in postmenopausal women / C. Martinez, L. Basurto, A. Zarate [et.al.] // *Maturitas.* – 2005. – Vol. 50. – P.39-48.
228. Unger T. Blood pressure lowering and rennin angiotensin system blockade / T. Unger // *J Hypertens Suppl.* – 2003. – Vol.21, №6. – P. 3-7.
229. Vermeulen A. Environment, human reproduction, menopause and andropause / A. Vermeulen // *Environment Health Perspectives Supplements.* – 1993. – Vol. 101, Suppl 2. – P. 91-100.
230. Vujovic S. Aetiology of premature ovarian failure/ S. Vujovic // *Menopause Int.* – 2009. – Vol. 15. – P. 72-75.
231. Wassmann K. Progesterone antagonizes the vasoprotective effect of estrogen on antioxidant enzyme expression and function / K. Wassmann, S. Wassmann, G. Nickenig // *Circ Res.* – 2005. – Vol. 97, №10. – P. 1046-1054.
232. Weight changes and obesity predict impaired resting and endothelium-dependent myocardial blood flow in postmenopausal women / J.W. Martin, K. Briesmiester, A. Bargardi [et. al.] // *Clin. Cardiol.* – 2005. – Vol. 28, №1. – P.13-18.
233. Weight gain among women in the late reproductive years / M.D. Sammel, J.A. Grisso, E.W. Freemana [et. al.] // *Family Practice.* – 2003. – Vol. 20, №4. – P. 401-409.

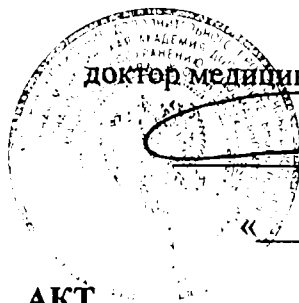
234. Weisz A. Molecular mechanism of female sex hormones action on proliferation / A. Weisz // 5th International Symposium Women's health and menopause. - Florence (Italy), 2004. – P. 21-24.
235. Wenger N.K. International Position Paper on Women's Health and Menopause / N.K. Wenger, R. Paoletti, C.J.M. Enfant, V.M. Pinn; NHLBI, Office of Research on Women's Health, NIH and Giovanni Lorenzini Medical Science Foundation // NIH Publication. – 2002. - №02-3284.
236. Writing group for the Women's Health Initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal Results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial // JAMA.–2002. – Vol. 288. – P. 321-333.
237. Writing group for the Women's Health Initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women / J.E. Rossouw, G.L. Anderson, R.L. Prentice [et.al.] // JAMA. – 2002. – Vol. 288. – P.221–232.

«Утверждаю»
Ректор Государственного образовательного
учреждения дополнительного
профессионального образования
«Уральская государственная медицинская
академия дополнительного
образования Федерального агентства по
здравоохранению и социальному
развитию»

Заслуженный врач РФ

Академик РАЕН

доктор медицинских наук, профессор



А.А. Фокин

« » _____ 2010

АКТ

внедрения в учебный процесс результатов диссертационной работы на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Т.А. Азаренковой на тему «Роль заместительной гормональной терапии в модификации факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с ранним эстрогендефицитом» в практику кафедры терапии, функциональной диагностики, профилактической и семейной медицины ГОУ ДПО УГМАДО Росздрава.

Мы, нижеподписавшиеся: первый проректор, доктор медицинских наук, профессор В.А. Романенко, заведующий кафедрой терапии, функциональной диагностики, профилактической и семейной медицины ГОУ ДПО УГМАДО Росздрава, доктор медицинских наук, доцент С.Ю. Левашов, зав. учебной работой кафедры терапии, функциональной диагностики, профилактической и семейной медицины ГОУ ДПО УГМАДО Росздрава, кандидат медицинских наук, доцент С.Ю. Пономарева удостоверяем, что результаты диссертационной работы Т.А. Азаренковой на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, **внедрены в учебный процесс** кафедры терапии, функциональной диагностики, профилактической и семейной медицины ГОУ ДПО УГМАДО Росздрава с 2010 года.

В процессе выполнения диссертационной работы Т.А. Азаренкова изучила распространенность основных факторов риска сердечно-

сосудистых заболеваний у женщин с ранним эстрогендефицитом, предложила стратификацию общего сердечно-сосудистого риска у данной категории лиц с учетом выявленных особенностей, исследовала динамику факторов риска на фоне пятилетнего применения заместительной гормональной терапии.

По результатам диссертационной работы опубликовано 10 научных работ.

Результаты работы включены в курс лекций и практических занятий на кафедре терапии, функциональной диагностики, профилактической и семейной медицины ГОУ ДПО УГМАДО Росздрава для слушателей на циклах сертификационного усовершенствования, профессиональной переподготовки врачей, ординаторов и аспирантов.

Первый проректор
ГОУ ДПО УГМАДО Росздрава,
доктор мед. наук, профессор


В.А. Романенко

зав. кафедрой терапии, функциональной
диагностики, профилактической и
семейной медицины
ГОУ ДПО УГМАДО Росздрава,
д.м.н., доцент


С.Ю. Левашов

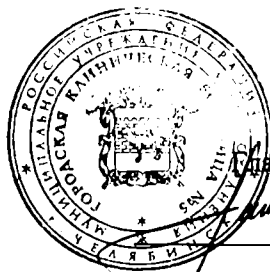
Зав. учебной работой кафедры ГОУ ДПО
УГМАДО Росздрава,
кандидат мед. наук, доцент


С.Ю. Пономарева

Подписи заверяю:
Начальник отдела кадров
ГОУ ДПО УГМАДО Росздрава


Н.С. Колесникова

Управление здравоохранения
Администрации г. Челябинска
Муниципальное учреждение здравоохранения
ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ
БОЛЬНИЦА № 5
454002, г. Челябинск, ул. Российская, 20.
Тел.: (351)264-14-64, факс: (351)266-75-77,
e-mail: gkb5@mail.ru



«УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач МУЗ ГКБ № 5

А.Ю. Банных

2010 г.

АКТ

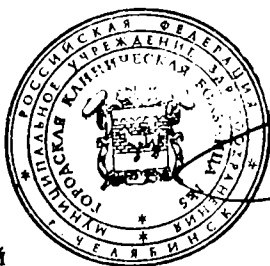
внедрения результатов диссертационной работы Азаренковой Т.А. «Роль заместительной гормональной терапии в модификации факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с ранним эстрогендефицитом» в практическую деятельность городского консультативного специализированного приема женщин с патологией климактерического периода МУЗ «Городская клиническая больница №5», г. Челябинска.

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе председателя - главного врача Банных А.Ю. и заведующей женской консультации Малюковой Е.Н. удостоверяем, что результаты диссертационной работы Азаренковой Т.А. внедрены в работу городского консультативного специализированного приема женщин с патологией климактерического периода МУЗ «Городская клиническая больница №5» с 1 января 2010 года.

В процессе выполнения диссертации установлена высокая распространенность основных факторов риска сердечно - сосудистых заболеваний у женщин с ранним эстрогендефицитом. Получена доказательная база о динамике распространенности основных факторов риска развития сердечно - сосудистых заболеваний в зависимости от гормонального статуса молодых женщин на фоне различных видов терапии, и предложены новые подходы к стратификации глобального сердечно - сосудистого риска для данной категории женщин. Формы оценки факторов риска внедрены в индивидуальные карты амбулаторных пациенток.

Предложенная автором методика оценки факторов риска и стратификация сердечно-сосудистого риска у молодых женщин с ранним эстрогендефицитом позволит выявить группы высокого риска и поможет оптимизировать процесс лечебно-профилактических мероприятий в условиях амбулаторно-поликлинического звена и специализированных приемов по данной патологии.

Главный врач
МУЗ ГКБ №5



Зав. женской
консультацией

А.Ю. Банных

Е.Н. Малюкова

Подписи заверяю:
начальник отдела кадров

М.И. Томилова

71. Callejon D.R. Hormone replacement therapy and hemostasis: effect in Brazilian postmenopausal women / D.R. Callejon, S.A. Franceschini, M.B. Montes, M.R. Toloï // *Maturitas*. – 2005. – Vol.52, №3-4. – P.249-255.
72. Canonico M. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis / M. Canonico, G. Plu-Bureau, G.D.O. Low, P.Y. Scarabin // *BMJ*. – 2008. – Vol. 336, №7655. – P.1227-1231.
73. Cardioprotection by the female sex hormone – interaction with the beta(1)-adrenoceptor and its signaling pathways / K.A. Wong, Y. Ma, W.T. Cheng [et. al.] // *Sheng. Li. Xue. Bao*. – 2007. – Vol. 25, № 59 (5). – P. 571-577.
74. Cardiovascular disease in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology / M. Stramba-Badiale, K.M. Fox, S.G. Priori [et.al.] // *Eur Heart J*. – 2006. – Vol. 27. – P. 994-1005.
75. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: heart and Estrogen progestin Replacement Study follow-up (HERS II) / D. Grady, D. Herrington, V. Bittner [et.al.] // *JAMA*. – 2002. – Vol. 288. – P. 49–57.
76. Cardiovascular Effects of Physiological and Standard Sex Steroid Replacement Regimens in Premature Ovarian Failure / J.P. Langrish, N.L. Mills, L.E. Bath [et.al.] // *Hypertension*. – 2009. – Vol. 53. – P. 805-811.
77. Cardiovascular effects of 6 months of hormone replacement therapy versus placebo: differences associated with years since menopause / K.A. Brownley,