

І.П. Катеренчук, Н.В. Свічкарь

*ВДНЗУ «Українська медична
стоматологічна академія»,
м. Полтава*

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ТА КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ КОМОРБІДНИХ СТАНІВ (АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ, АТЕРОСКЛЕРОЗ, ПСИХОСОМАТИЧНА ДИСФУНКЦІЯ) В ПЕРИМЕНО- ПАУЗАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

Резюме

У статті проведено аналіз літературних даних щодо формування патофізіологічних механізмів коморбідних станів у жінок у перименопаузальному періоді. Обґрунтовано наявність спільних патофізіологічних ланок, які мають гендерні особливості та порушення діяльності яких призводить до артеріальної гіпертензії, атеросклеротичних уражень судин, психосоматичних розладів, які, у свою чергу, зумовлюють високий кардіоваскулярний ризик. Зроблено висновки, що його зменшення можливе лише за умови одночасного впливу на всі складові коморбідної патології.

Ключові слова

Коморбідні стани, артеріальна гіпертензія, атеросклероз, психосоматична дисфункція, перименопауза.

Незважаючи на тривале вивчення патогенезу та клінічних проявів менопаузальних розладів, до теперішнього часу залишається багато невирішених і спірних питань, що потребують свого розв'язання.

Актуальність проблеми зумовлена тим, що репродуктивний потенціал жінки багато в чому визначається станом її здоров'я. Водночас, беручи до уваги підвищення тривалості життя жінок, витрати на їх лікування та реабілітацію в разі вікових хронічних захворювань (серцево-судинні захворювання (ССЗ), остеопороз, остеоартрит і різні форми когнітивних порушень) лягають важким економічним тягарем на державну систему охорони здоров'я. Оскільки ССЗ залишаються головною причиною захворюваності та смертності жінок, в останні роки питанням оцінки та корекції їхнього ризику приділяється все більше уваги [14].

За розрахунками експертів Американської асоціації кардіологів, фінансові витрати на ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією, ішемічною хворобою серця (ІХС), серцевою недостатністю, інсультом та іншими ССЗ з 2010 по 2030 роки в США зростуть втричі (із 273 млрд до 818 млрд дол.). У результаті втрати працездатності або інвалідизації пацієнтів при цих захворюваннях непрямі фінансові витрати за цей період часу підвищаться на 61%, а саме – із 172 млрд до 276 млрд дол.

Особливого значення набуває вивчення формування коморбідних станів у перехідному періоді –

перименопаузі, так як знання патофізіологічних механізмів може запобігти їх розвитку і прогресуванню.

Перименопауза. Перименопауза, або передкліматеричний період, – це період репродуктивного життя жінки, який починається за кілька років до настання менопаузи. У цей період яєчники поступово починають виробляти меншу кількість естрогенів. Перименопауза зазвичай починається в жінок у віці 40 років, але іноді вона може початися і в більш ранньому віці (у 30 років). У жінок, які палять, менопауза починається на 2 роки раніше порівняно з тими, хто не палить. У період ранньої перименопаузи рівні естрогенів і фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) в жіночому організмі, як правило, трохи підвищуються, але в цілому залишаються в межах норми [23].

Тривалість перименопаузи різна, зазвичай вона триває від 2 до 8 років. Перименопауза триває аж до початку менопаузи, при якій в яєчнику перестає відбуватися ріст і дозрівання фолікула, що містить яйцеклітину. У цей період у багатьох жінок виявляються симптоми, викликані менопаузою.

Початок періоду перименопаузи проявляється змінами менструального циклу – тривалими і/або рясними менструальними кровотечами [53].

Із часом, коли перименопауза прогресує, концентрація естрогену знижується, а ФСГ підвищується. Після настання менопаузи яєчники перестають продукувати естрадіол і прогестерон, продовжуючи виробляти тестостерон. Проте невелика кількість естрогенів все ще синтезується в пери-

ферійній жировій тканині в процесі метаболізму стероїдів надниркових залоз.

У період перименопаузи пацієнтки пред'являють різного роду скарги: на припливи, нічне потовиділення, вагінальний дискомфорт, нетримання сечі, проблеми зі сном, сексуальну дисфункцію, депресію, тривожність, лабільність настрою, погіршення пам'яті, головний біль, збільшення маси тіла тощо. Однак низкою досліджень (після ранжування жінок за віком та іншими критеріями) виявлено, що лише вазомоторні та вагінальні симптоми, а також порушення сну статистично значимо пов'язані з перименопаузою [25, 39]. А такі скарги, як послаблення пам'яті та збільшення ваги, є вторинними і можуть бути зумовлені припливами і/або іншими причинами.

Артеріальна гіпертензія (АГ). Серед жінок у перименопаузальному періоді і в постменопаузі показники захворюваності на АГ наближаються до таких у чоловіків того ж віку [15]. Основоположна роль у формуванні АГ в перименопаузі відводиться характерному для клімактеричного періоду дефіциту жіночих статевих гормонів [16, 26]. На тлі дефіциту естрогенів, який супроводжується підвищенням збудливості гіпоталамо-гіпофізарних структур із порушенням центральної і периферійної регуляції судинного тону, відбувається активація симпатико-адреналової системи (САС) [1], що проявляється вегетативними судинними кризами, які перебігають з АГ.

Поєднання АГ і ожиріння особливо несприятливо відбивається на функціонуванні нирок. Так, у міжнародному проспективному дослідженні, що включало 20828 амбулаторних пацієнтів з АГ, показано, що при поєднанні цих двох захворювань частота виявлення мікроальбумінурії (МАУ) збільшується близько у 2 рази, ніж у середньому за поліклінічною популяцією. Рівень екскреції альбуміну з сечею корелює не лише з індексом маси тіла (ІМТ), але й з показниками окружності талії у пацієнтів з АГ. Навіть при надмірній масі тіла частота МАУ перевищує зазначений показник для середньої популяції АГ і становить 57,6%. Для пацієнтів з ожирінням показник частоти виявлення МАУ збільшується до 61,9% [19, 24]. У даний час МАУ розглядають як ранній маркер ураження нирок у пацієнтів з АГ зі збереженою їх азотовидільною функцією [19, 50].

У жінок гормональна перебудова репродуктивної системи з віком викликає ряд змін у різних органах і системах, що зумовлюють розвиток АГ [56]. Хоча не існує однозначної думки щодо впливу естрогенів на рівень артеріального тиску (АТ), у ряді робіт було показано, що в постменопаузі відзначається його підвищення. Так, при повторному аналізі даних Фремінгемського дослідження було виявлено більш високий рівень систолічного АТ (САТ) після припинення менструальної функції [26]. За деякими даними, у групі жінок у постменопаузі рівень САТ і діастолічного АТ (ДАТ) у середньому вище на 5-7 і 2-5 мм рт.ст. відповідно [13].

Проблема АГ в жінок у перименопаузі набуває

все більшої актуальності, так як підвищений нормальний АТ порівняно з оптимальним збільшує ризик ІХС у жінок у 4 рази, добре контрольована АГ – у 8 разів, неефективно пролікована АГ – у 19 разів [3, 45]. Жінки у 2 рази частіше помирають від інсультів, ніж чоловіки (16 і 8% відповідно) при однаковій поширеності церебральних судинних катастроф у представників обох статей, що пов'язують із більшою тривалістю життя і більш високим рівнем САТ у жінок [51]. Крім того, АГ – один з основних етіологічних чинників хронічної серцевої недостатності в жінок [44, 52]. САТ, що перевищує 140 мм рт.ст., асоціюється з 2-разовим підвищенням ризику. Навіть більш низькі цифри (від 120 до 140 мм рт.ст.) призводять до розвитку діастолічної дисфункції [47]. Ці дані змушують ставитися до пацієток з АГ особливо уважно, незважаючи на велику значимість цього чинника кардіоваскулярного ризику у чоловіків [54].

До настання менопаузи АГ в жіночій популяції зустрічається рідше, із втратою фертильності її поширеність збільшується і згодом перевищує аналогічний показник у чоловіків-ровесників [20].

Припинення репродуктивної функції призводить до нейроендокринних порушень, які зумовлюють деякі особливості перебігу АГ в пери- та постменопаузі:

- дебют стійкого підвищення АТ доводиться, як правило, на перименопаузу;
- гіперкінетичний тип гемодинаміки, характерний для АГ в жінок у перименопаузі, у постменопаузі змінюється на гіпокінетичний тип [3];
- відзначається підвищена чутливість до хлориду натрію та суттєвий приріст загального периферійного судинного опору;
- підвищена реактивність судин на норадреналін викликає надмірне підвищення АТ у відповідь на психоемоційний стрес, а порушення регуляції викиду катехоламінів визначають високу варіабельність АТ протягом доби [17];
- АГ потенціює клініку клімактеричного синдрому;
- часто АГ супроводжується менопаузальним метаболічним синдромом (ММС).

До характеристик АГ в постменопаузі також відносять швидкий розвиток ураження органів-мішеней і велику частоту ускладнень [10, 18, 44, 52].

В основі патогенезу АГ, що виникає в перименопаузі, лежить гіпоестрогенія, яка призводить до розвитку ММС і супроводжується підвищенням збудливості гіпоталамо-гіпофізарних структур, порушенням центральної та периферійної регуляції судинного тону. Згасання репродуктивної функції супроводжує комплексна вегетативно-гормонально-гуморальна перебудова. Інволютивні зміни в гіпоталамусі викликають порушення синтезу і викиду нейропептидів (люліберину, тироліберину та ін.), які беруть участь у регуляції секреції тропних гормонів гіпофіза, діяльності серцево-судинної системи, а також у формуванні емоційно-поведінкових реакцій. Це може сприяти виникненню клімактеричного синдрому, що представляє собою симптомокомплекс, який ускладнює природний перебіг пери-і постменопаузи.

АГ є одним із найважливіших проявів ММС, що розвивається в рамках обмінно-ендокринних розладів у пре- та постменопаузі. Іншими його елементами є інсулінорезистентність, гіперінсулінемія, дисліпідемія, підвищення чинників тромбоутворення, абдомінальне ожиріння [17, 47]. Механізми, що пояснюють, яким чином інсулінорезистентність викликає атеросклеротичне ураження серцево-судинної системи, складні і багатомірні. Гіперінсулінемія, ранній маркер інсулінорезистентності, є ізольованим чинником ризику ІХС [35, 39]. Атерогенна дія інсуліну зумовлена його здатністю стимулювати синтез ліпідів і проліферацію гладеньком'язових елементів у стінці артерій. Його рівень корелює з вмістом ліпідів у моноцитах крові та їх адгезивною здатністю. При гіперінсулінемії переповнені ліпідами моноцити можуть прикріплюватися навіть до неушкодженої судинної стінки, викликаючи порушення цілісності ендотелію, що призводить до ще більшої активації атерогенезу. З іншого боку, атеросклероз може бути наслідком інших метаболічних порушень, супутніх гіперінсулінемії [32].

Результати досліджень показали, що значне збільшення маси вісцеральної жирової тканини (за даними комп'ютерної томографії відповідне площі 130 см²), як правило, поєднується з метаболічними порушеннями. Встановлено, що саме абдомінальне (вісцеральне) ожиріння, на відміну від гіноїдного (периферійного), пов'язано з підвищеним ризиком ІХС [25]. Водночас відомо, що залежність рівня АТ від маси тіла в жінок виражена більшою мірою, ніж у чоловіків [20]. Зменшення швидкості обмінних процесів, відносна гіперандрогенія, посилена глюкокортикоїдна стимуляція, зниження рівня гормону росту, активація симпатичної нервової системи, що спостерігаються при згасанні репродуктивної функції в жінок, також викликають збільшення маси тіла [25].

Вільні жирні кислоти активують секрецію інсуліну підшлунковою залозою, зменшують його печінковий кліренс і чутливість до нього периферійних тканин, тим самим, роблячи свій внесок у прогресування гіперінсулінемії. Крім того, вони знижують зв'язування інсуліну з рецепторами і гальмують поглинання та утилізацію глюкози м'язами, сприяючи розвитку гіперглікемії [32, 35]. Ймовірно, у осіб з ожирінням гіпертензивною дією може володіти лептин, стимулюючи симпатичну нервову систему.

Інсулінорезистентність – найважливіша ланка в патогенезі АГ. Гіперінсулінемія призводить до парадоксальної вазоконстрикції та збільшення хвилинного об'єму кровотоку в результаті стимуляції симпатичної нервової системи. Так як інсулін бере участь у регуляції ряду механізмів трансмембранного транспорту, його надлишок призводить до підвищення концентрації іонів натрію і кальцію в цитоплазмі гладеньком'язових клітин артерій, що супроводжується підвищенням їх чутливості до пресорного впливу норадреналіну і ангіотензину. Інсулін збільшує реабсорбцію іонів натрію в нир-

ках, сприяючи затримці позаклітинної рідини, і підсилює проліферацію гладеньком'язових клітин артерій, викликаючи звуження їх просвіту [36, 38]. Встановлено, що за наявності інсулінорезистентності зменшується вивільнення оксиду азоту, внаслідок чого формується підвищена чутливість судинної стінки до дії судинозвужувальних речовин, порушуються процеси ендотеліозалежної вазодилатації, вільні жирні кислоти пригнічують активність NO-синтетази [32]. Таким чином, ММС являє собою складний патогенетичний комплекс, одним з елементів якого є АГ.

Дефіцит статевих гормонів викликає стан дезадаптації у всій нейроендокринній системі жінки, який проявляється багатогранною симптоматикою, що свідчить про залучення до патологічного процесу практично всіх систем, які пов'язані з репродуктивною системою. Одночасно з дефіцитом естрогенів значно підвищується гонадотропна функція гіпофіза, прогресивно збільшується секреція ФСГ і ЛГ [42]. Поступове зниження рівня естрогенів, що відмічається в пременопаузальний період, призводить до порушень ліпідного обміну і сприяє поступовому підвищенню маси тіла в клімактеричному періоді [30] та погіршує перебіг ІХС. Тісний зв'язок абдомінального ожиріння з інсулінорезистентністю, гормональними і метаболічними порушеннями, які є чинниками ризику розвитку цукрового діабету 2-го типу та атеросклеротичних захворювань серця і судин, підтверджена багатьма авторами [21, 31, 42, 58]. Інсулін впливає на ліпідний обмін. При аналізі ліпідного спектру сироватки крові жінок з ІХС було встановлено збільшення рівнів атерогенних фракцій.

Дисліпідемія. Пікові значення вмісту загального холестерину (ЗХС) відзначаються в жінок у віці 55-65 років, що на 10 років пізніше, ніж у чоловіків. В обох статей підвищення вмісту ЗХС пов'язано зі збільшенням ризику серцево-судинних захворювань. Використання ліпідзнижуючих препаратів, зокрема статинів, зменшує залежно від вихідного рівня холестерину ризик ССЗ як у чоловіків, так і в жінок [40]. Протягом усього життя в жінок рівні ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) на 5-10 мг/дл вище, ніж у чоловіків [46]. Вміст ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і тригліцеридів у жінок починає збільшуватися після настання менопаузи і перевищує такий у чоловіків після 65-річного віку [57]. Для жінок старше 65 років дисліпідемія може також становити більший ступінь ризику, ніж для чоловіків. Високий вміст тригліцеридів і низькі рівні ЛПВЩ чітко корелюють із розвитком клімактеричного синдрому в жінок [27]. Зменшення вмісту ЛПВЩ нижче 1,25 ммоль/л у чоловіків і 1,0 ммоль/л у жінок є ознакою, найбільш чітко пов'язаною зі збільшенням частоти раптової коронарної смерті [33]. Високий рівень тригліцеридів може побічно сприяти прогресуванню атеросклерозу, знижуючи ЛПВЩ і провокуючи збільшення ЛПНЩ [28, 29], що частково пояснює підвищення ЛПНЩ в жінок після менопаузи. Підвищений рівень ЛПНЩ у жінок у меншій мірі, ніж у чоловіків, впливає на роз-

виток клімактеричного синдрому [46]. Показано, що гіпертригліцеридемія має розглядатися лише як додатковий чинник, що збільшує ймовірність виникнення атеросклерозу в пацієток зі зниженим рівнем ЛПВЩ [22, 40]. Підвищення вмісту ЛПВЩ в сироватці крові є більш чітким критерієм низького рівня коронарного ризику в жінок порівняно з чоловіками [28].

Рівень тригліцеридів у жінок статистично значимо корелює з вираженістю атеросклерозу вінцевих судин [41]. Величина ЛПВЩ високо корелює не лише з частотою ангіографічно підтвердженого коронарного атеросклерозу, а й зі ступенем вираженості та кількістю стенозованих артерій. Цей показник зберігає своє значення як чинник ризику виникнення атеросклерозу в жінок із рівнем ЗХС крові менше 200 ммоль/дл (5,2 ммоль/л).

Значна кількість жінок із нестабільною стенокардією або гострим інфарктом міокарда (ГІМ) без підйому сегмента ST і без значного ураження коронарних артерій свідчить про високу частоту мікросудинної ендотеліальної дисфункції і нестенозуючого атеросклерозу [37].

Гормональні зміни призводять до порушень ліпідного обміну атерогенного характеру [13, 55]. Крім того, жіночі статеві гормони справляють істотний вплив на стан судинного тону, причому це стосується як периферійних, так і коронарних артерій. Насамперед це зумовлено здатністю естрогенів збільшувати рівень оксиду азоту, що є ендogenous чинником судинної релаксації, а також підвищувати його біодоступність, що призводить до зростання резерву вазодилатації. Крім того, естрогени мають здатність блокувати кальцієві канали. Таким чином, ендотеліальна дисфункція під час клімаксу може бути самостійним чинником ризику атеросклерозу.

Існують цікаві епідеміологічні дані про те, що запальний процес, пов'язаний з утворенням бляшки, може розрізнятися в жінок і чоловіків. Рівень С-реактивного протеїну підвищується при збільшенні вмісту естрогенів у крові [34, 48]. Ці результати підтверджують думку, що естрогени можуть змінювати стабільність атеросклеротичної бляшки через вплив на механізми запалення. Цей висновок підтверджується повідомленнями про те, що у випадках раптової серцевої смерті серед жінок атеросклеротичні бляшки ерозовані більшою мірою, ніж у чоловіків [49].

Психосоматична дисфункція. Перименопаузальні розлади при їх виникненні самі виступають як чинник, блокуючий активні життєві потреби жінок. У зв'язку з цим, дуже важлива їх когнітивна та емоційна оцінка, прогноз виникнення, оцінка особистісного статусу тощо.

Тому прогнозування, діагностика, профілактика та корекція перименопаузальних розладів,

зокрема, що мають психогенно зумовлену симптоматику, є в даний час однією з актуальних проблем [6]. Психосоціальні чинники старіння жінки погіршують ситуацію [12]. Провідна роль в адаптивній поведінці організму, відповідно до сучасної теорії адаптації належить вегетативній нервовій системі (ВНС) [5], яка в умовах ендокринної перебудови і дефіциту статевих гормонів відчуває серйозну напругу, що зумовлено анатомічною та функціональною близькістю вищих вегетативних центрів, структур психоемоційного реагування та центрів регуляції репродуктивної функції. Вивчення психовеgetативного статусу жінок клімактеричного віку присвячено багату роботі [9, 11, 12], проте більшість із них ґрунтуються на переважно суб'єктивних методах дослідження.

Розвиток психосоматичного напрямку та впровадження інформативних методик обстеження викликають інтерес до ролі психічних чинників у виникненні клімактеричних розладів [11]. Цей підхід отримав назву психосоматичного, а його прояви стали розглядати як психосоматичні. Психосоматичний підхід до діагностики та лікування різних психосоматичних порушень показав, що найбільше значення він має на ранніх стадіях їх розвитку [4].

В основі всіх клімактеричних розладів лежать властиві клімактеричному синдрому ендокринні зрушення, пов'язані з порушенням продукції яєчникових гормонів, у першу чергу естрогенів, і супутні їм вторинні соматичні порушення (наприклад, серцево-судинні, шлунково-кишкові розлади), а також психогенні чинники [7].

Найбільш загальними й важливими ознаками психоорганічного синдрому вважають порушення пам'яті, розлади емоційної сфери, порушення сприйняття, мислення, виснаженість психічних процесів, зниження критики і сомато-веgetативні розлади [2].

При соматичних захворюваннях частіше зустрічається астеничний варіант психоорганічного синдрому з наростаючою психічною слабкістю, підвищеною виснаженістю, плаксивістю, астенодисфорічним відтінком настрою [8]. При цьому при соматичних захворюваннях він зустрічається нечасто, виникає, як правило, при тривалих захворюваннях із тяжким перебігом, зокрема при ускладненому клімактеричному синдромі.

Наявність у клімактеричному періоді в жінок психосоматичних порушень, складність адекватної оцінки та корекції їх дозволяють вважати це питання одним із важливих на сучасному етапі [11].

Таким чином, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, психосоматичні розлади є взаємопов'язаними, вони формують своєрідне патофізіологічне коло, синдром взаємного обтяження, знижуючи якість і тривалість життя. Медикаментозна терапія повинна спрямовуватись на одночасне усунення всіх складових коморбідних станів.

Список використаної літератури

1. Белоусов Ю.Б. Влияние мозгиприла на качество жизни у женщин в постменопаузе, страдающих артериальной гипертонией [Текст] / Ю.Б. Белоусов, М.Г. Глезер, Э.Б. Хвостова // *Терапевтический архив*. – 2005. – №10. – С. 75-79.
2. Березанская Н.Б. Психология [Текст] / Н.Б. Березанская, В.В. Нуркова. – М.: Юрайт-Издат, 2003. – 576 с.
3. Брагина А.Е. Роль дифференцированной заместительной гормональной терапии в лечении артериальной гипертонии у женщин в перименопаузе

- узе [Текст]: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Е. Брагина. – М., 2000. – 24 с.
4. Бурчинский С.Г. Нейрофармакологические аспекты фармакотерапии в общей медицинской практике [Текст] / С.Г. Бурчинский // Семейная медицина. – 2012. – №3. – С. 84-86.
 5. Вегетативные расстройства. Клиника. Диагностика. Лечение. [Текст] / под ред. А.М. Вейна. – М.: Медицинское информационное агентство, 2000. – 752 с.
 6. Воробьев П.А. Новые аспекты в проблеме качества жизни пожилого человека [Текст] П.А. Воробьев // Клиническая геронтология. – 1999. – №2. – С. 3-8.
 7. Гудкова М.А. Современные принципы гормональной терапии больных с климактерическим синдромом [Текст] / М.А. Гудкова // Акушерство и гинекология. – 1994. – №2. – С. 7-11.
 8. Доброхотова Ю.Э. Менопаузальный синдром [Текст] / Ю.Э. Доброхотова // Лечебное дело. – 2004. – №1. – С. 3-8.
 9. Зайдиева Я.З. Гормонпрофилактика и коррекция системных нарушений у женщин в перименопаузе [Текст]: Дис. ... д-ра мед. наук / Я.З. Зайдиева. – М., 1997. – С. 14.
 10. Изможерова Н.В. Артериальная гипертензия в перименопаузе: тактика амбулаторного ведения [Текст] / Н.В. Изможерова // Здоровоохранение Урала. – 2002. – №11. – С. 27-31.
 11. Иллариошкин С.Н. Ранние (додементные) формы когнитивных расстройств [Текст] / С.Н. Иллариошкин // Consilium-medicum. – 2007. – №2. – С. 107-111.
 12. Каменецкая Г.Я. Особенности депрессивных нарушений у женщин с индуцированной менопаузой [Текст] / Г.Я. Каменецкая, С.В. Юреньева // Климактерий. – 2003. – №2. – С. 4-7.
 13. Кудряшова О.Ю. Возможная роль эстрогенов в профилактике и лечении атеросклероза у женщин после наступления менопаузы [Текст] / О.Ю. Кудряшова, Д.А. Затеичко, Б.А. Сидоренко // Кардиология. – 1998. – №4. – С. 51-61.
 14. Митченко Е.И. Пациент высокого риска в практике кардиолога и эндокринолога: общие цели, особенности ведения [Текст] / Е.И. Митченко, Б.Н. Маньковский // Здоров'я України. – 2012. – №1. – С. 22-23.
 15. Оганов Р.Г. Гендерные различия кардиоваскулярной патологии [Текст] / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – №11. – С. 101-104.
 16. Подзолков В.И. Патогенетическая роль моксонидина при лечении артериальной гипертензии у женщин в перименопаузе [Текст] / В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, В.И. Маколкин // Кардиология. – 2002. – №11. – С. 32-35.
 17. Сметник В.П. Защитное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему [Текст] / В.П. Сметник // Consilium medicum. – 2002. – Экстравыпуск. – С. 3-6.
 18. A prospective population-based study of menopausal symptoms [Text] / L.Dennerstein, E.C. Dudley, J.L. Hopper [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2000. – Vol. 96. – P. 351-358.
 19. Association of cardiovascular risk factors with microalbuminuria in hypertensive individuals: the i-SEARCH global study [Text] / M. Bohm, M. Thoenes, W. Danchin [et al.] // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25. – P. 2317-2324.
 20. August P. Hypertension in women [Text] / P. August, S. Oparil // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1999. – Vol. 84. – P. 1862-1866.
 21. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology [Text] / M. Stramba-Badiale, K.M. Fox, S.G. Priori [et al.] // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 994-1005.
 22. Castelli W. Epidemiology of triglycerides: view from Framingham [Text] / W. Castelli // Am. J. Cardiol. – 1992. – Vol. 70. – P. 3H-9H.
 23. Change in estradiol and follicle-stimulating hormone across the early menopausal transition: effects of ethnicity and age [Text] / J.F. Randolph Jr., M.F. Sowers, I.V. Bondarenko [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89. – P. 1555-1561.
 24. Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study [Text] / J. Staessen, G. Ginocchio, L. Thijs [et al.] // J. Hum. Hypertens. – 1997. – Vol. 11. – P. 507-514.
 25. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome [Text] / E. Talbot, D. Guzick, A. Clerici [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1995. – Vol. 15. – P. 821-826.
 26. Diet, menopause and serum cholesterol levels in women: the Framingham Study 1 [Text] / B.M. Posner, L.A. Cupples, D.R. Miller [et al.] // Am. Heart J. – 1993. – Vol. 125. – P. 483-489.
 27. Elsaesser A. Acute coronary syndrome: the risk of being female [Text] / A. Elsaesser, C. Hamm // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 565-567.
 28. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis [Text] / D. Herrington, D. Reboussin, B. Brosnihan [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343. – P. 522-529.
 29. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trial [Text] / J.C. LaRosa, J. He., S. Vupputuri [et al.] // JAMA. – 1999. – Vol. 282. – P. 2340-2346.
 30. Estrogen improves abnormal norepinephrine-induced vasoconstriction in postmenopausal women [Text] / B.J. Sung, M. Ching, J.L. Izzo [et al.] // J. Hypertens. – 1999. – Vol. 17. – P. 523-528.
 31. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women [Text] / L. Mosca, L.J. Appel, E.J. Benjamin [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 672-693.
 32. Granberry M.C. The insulinresistance syndrome [Text] / M.C. Granberry, V.A. Fonseca // South. Med. J. – 1999. – Vol. 92. – P. 2-14.
 33. High density lipoprotein cholesterol and coronary, cardiovascular and all cause mortality among middle-aged Norwegian men and women [Text] / I. Stensvold, P. Urdul, M. Thurmer [et al.] // Eur. Heart J. – 1992. – Vol. 13. – P. 1155-1163.
 34. Hormone replacement therapy and increased plasma concentration of C-reactive protein [Text] / P. Ridker, C. Hennekens, N. Rifai [et al.] // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – P. 713-716.
 35. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease [Text] / J.P. Despres, B. Lamarche, P. Mauriege [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 334. – P. 952-957.
 36. Hypertension & diabetes. Vol. 1. [Text] / ed. by C.E. Mogensen. – London: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. – 88 p.
 37. Intracoronary ultrasound measurements in women with myocardial infarction without significant coronary lesions [Text] / F. Al-Khalili, B. Svane, C. Di Mario [et al.] // Coronary Artery Dis. – 2000. – Vol. 11. – P. 579-584.
 38. Kaplan N.M. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension [Text] / N.M. Kaplan // Arch. Intern. Med. – 1989. – Vol. 149. – P. 1514-1520.
 39. Lamarche B. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease [Text] / B. Lamarche, P. Mauriege // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 334. – P. 952-957.
 40. La Rosa J.C. Lipids. In: Douglas P.S, ed. Cardiovascular Health and Disease in Women [Text]. 2nd ed. – New York: WB Saunders, 2002. – P. 24-37.
 41. Lipoprotein predictors of the severity of coronary artery disease in men and women [Text] / M. Reardon, P. Nestel, F. Craig [et al.] // Circulation. – 1985. – Vol. 71. – P. 881-888.
 42. Management of cardiovascular risk in the perimenopausal women: a consensus statement of European cardiologist and gynaecologist [Text] / P. Collins, G. Rosano, C. Casey [et al.] // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 2028-2034.
 43. Management of menopause-related symptoms [Text] / H.D. Nelson, E. Haney, L. Humphrey [et al.] // Evidence report/technology assessment no. 120. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, March 2005. (AHRQ publication no. 05-E016-2).
 44. Metoprolol CR/XL in female patients with heart failure: analysis of the experience in Metoprolol Extended-Release Randomized Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF) [Text] / J.K. Ghali, I.L. Pina, S.S. Gottlieb [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 1585-1591.
 45. Nanchahal K. Association between blood pressure, the treatment of hypertension, and cardiovascular risk factors in women [Text] / K. Nanchahal, W.D. Ashton, D.A. Wood // J. Hypertens. – 2000. – Vol. 18. – P. 833-841.
 46. Plasma lipoprotein levels as predictors of cardiovascular death in women [Text] / K. Bass, C. Newschaffer, M. Klag, T. Bush // Arch. Intern. Med. – 1993. – Vol. 153. – P. 2209-2216.
 47. Predictors of heart failure among women with coronary disease [Text] / K. Bibbins-Domingo, F. Lin E. Vittinghoff [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 1424-1430.
 48. Ridker P. Prospective studies of C-reactive protein as a risk factor for cardiovascular disease [Text] / P. Ridker, P. Haughey // J. Invest. Med. – 1998. – Vol. 46. – P. 391-395.
 49. Rossi M.L. Percutaneous coronary revascularisation in women [Text] / M.L. Rossi, P.A. Merlini, D. Ardissino // Thromb. Res. – 2001. – Vol. 103. – P. S105-S111.
 50. Scblessinger S.D. Clinical documentation or end-stage renal disease due to hypertension [Text] / S.D. Scblessinger, M.R. Tankersey, J.J. Cris // Am. J. Kidney Dis. – 1994. – Vol. 23. – P. 655-660.
 51. Short-term predictors of incident stroke in older adults [Text] / T.A. Manolio, R.A. Kronmal, G.L. Burke [et al.] // Stroke. – 1996. – Vol. 27. – P. 1479-1486.
 52. Silber D.H. Heart failure in women [Text] / D.H. Silber // Curr. Womens Health Rep. – 2003. – Vol. 3. – P. 104-109.
 53. Soules M.R. Development of a staging system for the menopause transition: a work in progress [Text] / M.R. Soules // Menopause. – 2005. – Vol. 12. – P. 117-120.
 54. Stangl V. Coronary atherogenic risk factors in women [Text] / V. Stangl, G. Baumann, K. Stangl // Eur. Heart J. – 2002. – Vol. 23. – P. 1738-1752.
 55. Stevenson J. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women [Text] / J. Stevenson, D. Crook, I. Godsland // Atherosclerosis. – 1993. – Vol. 98. – P. 83-90.
 56. Taylor R.D. Menopausal hypertension: a critical study [Text] / R.D. Taylor, A.C. Corconre, I. Page // Am. J. Med. Sci. – 1947. – Vol. 213. – P. 475-476.
 57. Wenger N.K. Women, myocardial infarction, and coronary revascularization: concordant and discordant clinical trial and registry data [Text] / N.K. Wenger // Cardiol. Rev. – 1999. – Vol. 7. – P. 117-120.
 58. 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 [Text] / J.E. Rossouw, G.L. Anderson, R.L. Prentice [et al.] // JAMA. – 2002. – Vol. 288. – P. 321-333.

Надійшла до редакції 26.06.2014