

Стан тромбоцитарного і плазмового гемостазу у жінок зі стабільною ішемічною хворобою серця в ранній та пізній постменопаузальний період

Н.В. Нетяженко¹, К.М. Яременко², Д.О. Решотько², Т.О. Соломаха²

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

²Олександрівська міська клінічна лікарня м. Києва

У статті наведений порівняльний аналіз стану тромбоцитарного та плазмового гемостазу у жінок зі стабільною стенокардією, які знаходились в стані постменопаузи (ПМ). Проведений кореляційний аналіз та отримані тісні кореляційні зв'язки між сироватковим вмістом естрадіолу, прогестерону та естрадіол-прогестероновим співвідношенням та показниками індукованої агрегації тромбоцитів та станом антикоагулянтної, фібринолітичної систем гемостазу і рівнем природних антикоагулянтів в період ранньої ПМ. Ранній постменопаузальний період у жінок із встановленою стабільною ішемічною хворобою серця супроводжується протромботичними та прокоагулянтними зрушеннями систем гемостазу, вираженість яких залежить від вмісту в сироватці крові рівнів естрадіолу, прогестерону та їхнього співвідношення.

Ключові слова: стабільна ішемічна хвороба серця, постменопауза, тромбоцитарний гемостаз, плазмовий гемостаз.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються «вбивцями номер один» жінок старше 25 років [3, 4, 6]. Зважаючи на тенденцію збільшення тривалості життя, за попередніми прогнозами особливо небезпечними будуть захворювання серцево-судинної системи, поширеність яких зростає пропорційно віку, зокрема для жіночої статі [4]. Ефективні профілактичні та лікувальні заходи дозволили скоротити рівень смертності порівняно із 80-ми роками лише для чоловічої статі, при цьому для жінок цей показник не тільки не зупинився, а продовжує неухильно зростати [7]. Причини такого «феномену» продовжують бути нез'ясованими та маловивченими. Жінки, залишаються осторонь численних клінічних досліджень, не виділені, пов'язані зі статтю, чинники ризику подальших серцево-судинних подій, заходи первинної та вторинної профілактики не враховують особливостей гормональних змін представниць слабкої статі і не відрізняються від чоловіків. Оскільки дві третини жінок помирають щороку від гострого коронарного синдрому клінічно безсимптомно, більшість із яких не відповідають критеріям традиційних шкал ризику [6], для пацієнток високого ризику важливо визначити додаткові провокувальні чинники серцево-судинних подій.

Менопауза і період постменопаузи (ПМ) є окремим провокувальним чинником розвитку серцево-судинних подій [8,10]. Відомими наслідками фізіологічного зниження продукувальної функції яєчників є порушення обміну глюкози та ліпідів, зростання артеріального тиску, збільшення маси тіла, остеопороз із ризиком переломів кісток та ін. слід зазначити, що головною причиною смерті від ССЗ є атеротромбоз, причиною якого можуть бути зрушення тромбоцитарного та плазмового гемостазу. Проте, подібні дослідження не виконувались серед пацієнток із уже відомою ішемічною хворобою серця (ІХС) та не ставили перед собою мету порівнювати ранній та пізній менопаузальний період.

Мета дослідження: порівняти стан тромбоцитарного та плазмового гемостазу у жінок з хронічними формами ІХС у ранній та пізній постменопаузальний період.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У проспективному дослідженні взяли участь 40 жінок віком в середньому 56 (49–68) років, які знаходились на лікуванні у відділенні кардіології Державного закладу «Дорожня клінічна лікарня № 2 станції Київ ДТГО «Південно-Західна залізниця» м. Києва та в інфарктному відділенні № 1 Олександрівської міської клінічної лікарні м. Києва. Критерієм включення у дослідження були стабільна стенокардія напруження I–II класу згідно з Канадським серцево-судинним товариством, встановлена на основі результатів проведених неінвазивних або інвазивних досліджень згідно з чинними рекомендаціями [3], та період ПМ (не раніше 12 міс з моменту останньої менструації).

У дослідження не були включені жінки із патологічною аменореєю, зокрема, яка розвинулась після хірургічного втручання або на тлі синдрому передчасного виснаження яєчників. Проведення замісної гормональної терапії, наявність геморагічних ризиків, перенесені в анамнезі гострі інфаркти міокарда (ІМ) та інсульти, ознаки тяжкої серцевої недостатності за Нью-Йоркською асоціацією серця, фракція викиду лівого шлуночка менше 45%, вроджені та набуті вади серця, міокардит, кардіоміопатії, перикардит, артеріальна легенева гіпертензія, цукровий діабет 1-го типу та 2-го типу, хронічні захворювання нирок, печінки та щитоподібної залози із порушенням їх функцій, тяжкі супутні захворювання, що, ймовірно, зменшують тривалість життя протягом наступних 12 міс, тривале постійне застосування нестероїдних протизапальних засобів вважали критеріями виключення.

Тривалість постменопаузального періоду стала основою для розподілу пацієнток на групи: групу I склали 20 пацієнток із ранньою ПМ (до 5 років), групу II – із пізньою ПМ (≥5 років). Клініко-анамнестичні дані двох груп наведені в табл. 1. Достовірних відмінностей пацієнток двох груп за віком, супутніми захворюваннями та призначеним лікуванням виявлено не було. 100% жінок мали артеріальну гіпертензію, менша частина жінок обох груп мала надмірну масу тіла, середні значення індексу маси тіла пацієнток обох груп виходили за межі нормативних значень. Лікування основного захворювання здійснювалось згідно із чинною настановою [8].

Згідно із зазначеною метою, окрім стандартних методів дослідження, хворим проводили дослідження тромбоцитарно-плазмового гемостазу та визначення рівнів естрадіолу та прогестерону в сироватці крові. Функціональну активність тромбоцитів вивчали на приладі АЛАТ-2 (НПФ БІОЛА, Росія). Індукована агрегація визначалась при додаванні арахідонової кислоти (АК), аденозиндифосфату (АДФ), колагену та адреналіну (Helena platelet aggregation reagents «Helena Laboratories», США) [5]. Серед показників коагуляційно-плазмового гемостазу вивчали активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), тромбіновий час (ТЧ), концентрацію фібриногену, активність анти-тромбін (АТ) III та нормалізаційне співвідношення (НС) протейну С, час ХІІа залежного фібринолізу (ЗФ), концентрацію роз-

Клінічна характеристика жінок двох груп

Клінічна характеристика	Жінки в ранній ПМ Група I (n=20)	Жінки в пізній ПМ Група II (n=20)
Вік, роки, медіана 25-й -75-й персентиль	53 (49-56)	63 (55-68)
Індекс маси тіла, медіана 25-й -75-й персентиль	29,5 (23-36)	29 (24-31)
Надмірна маса тіла, n (%)	9 (45,0)	8 (40,0)
Цукровий діабет 2-го типу, n (%)	4 (20)	3 (15,0)
Артеріальна гіпертензія, n (%)	20 (100,0)	20 (100,0)
Куріння, n (%)	2 (10,0)	1 (5,0)
Дисліпідемія, n (%)	11 (55,0)	13 (65,0)
Хронічна серцева недостатність, n (%)	3 (15,0)	4 (20,0)
ПКВ із стентуванням, n (%)	4 (20,0)	5 (25,0)
Тривалість ПМ, роки, медіана 25-й -75-й персентиль	3,5 (1,1-4,6)	8,4 (5,8-13)*
Тривалість ІХС, роки, медіана 25-й -75-й персентиль	2,4 (0,9-6,1)	4,4 (1,5-8,1)
Тривалість АГ, роки, медіана 25-й -75-й персентиль	8,3 (3,6-15,1)	9,4 (4,8-16,11)
<i>Лікування ІХС</i>		
АСК, n (%)	20 (100,0)	20 (100,0)
Клопідогрел, n (%)	5 (25,0)	5 (25,0)
іАПФ, n (%)	17 (85,0)	15 (75,0%)
Бета-адреноблокатори, n (%)	18 (90,0)	20 (100,0)
Діуретики, n (%)	6 (30,0)	6 (30,0)
Блокатори кальцієвих каналів, n (%)	4 (20,0)	3 (15,0)
Нітрати, n (%)	3 (15,0)	4 (20,0)
Статини, n (%)	18 (90,0)	19 (95,0)

Примітка: всі $p > 0,05$.

Скорочення: ПКВ – перкутанне коронарне втручання, ПМ – постменопауза, АГ – артеріальна гіпертензія, АСК – ацетилсаліцилова кислота, іАПФ – інгібітори аніотензинперетворювального ферменту.

чинних фібринмономерних комплексів (РФМК). Показники АЧТЧ, ТЧ, АТІІІ, та НС протеїну С визначали на коагулометрі «Amellung» КС 4А (фірми «Еко-Med-Poll», Австрія) з використанням реактивів «Технологія стандарт» та «Ренам» (Росія). Рівень фібриногену визначали хронометричним методом за Клауссом, РФМК- уніфікованим мануальним методом [1].

Імуноферментним методом за допомогою набору реактивів «Estradiol» ELISA виробництва «DRG Instruments GmbH» (Німеччина) в сироватці крові визначали вміст загального 17β -естрадіолу, за допомогою набору реагентів «ДС-ИФА-Стероид – Прогестерон» «НПО «Діагностичні системи» (Російська федерація) – визначали вміст загального прогестерону.

Статистичний аналіз результатів дослідження виконував за допомогою версії IBM SPSS Statistics 22. Дані представлені у вигляді медіани і інтерквартильного розмаху (25-^а та 75-^а персентиль). За допомогою тесту Манна-Уїтні було виконано порівняння між групами. Критерій χ^2 використовувався для порівняння відносних величин. Для визначення кореляційних взаємозв'язків проводили кореляційний аналіз Спірмена. Р-значення 0,05 вважалося статистично значущим.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Численні міжгрупові та когортні дослідження визначили, що період ПМ є більш небезпечним для жінки, ніж пременопаузи, і супроводжується зростанням ризику розвитку гострих серцево-судинних подій [8, 11]. Недостатність рівня естрогену сприяє підвищенню частоти виникнення цукрового діабету, АГ, ожиріння та інших чинників серцево-судинного ризику. У той самий час, рішення щодо призначення замісної гормональної терапії (ЗГТ) з метою первинної та вторинної профілактики ІМ та серцево-судинної смерті практично вирішено не на користь останньої. Результати дослідження HERS свідчать про зростання серцево-судинного

ризик протягом 1 року застосування ЗГТ, а дослідження WHI достроково закінчилось в зв'язку із достовірним збільшенням (0,07%) частоти серцево-судинних подій в групі пацієнтів, які лікувались естрадіолом окремо та комбінацією естрадіолу та прогестерону [8, 9]. Слід зауважити, що дослідження, присвячені вивченню ПМ не ставили перед собою мету виділяти ранні та пізні її періоди, проте, за даними нашого дослідження, такий розподіл є доцільним. Головним результатом даного дослідження є визначення достовірних відмінностей стану тромбоцитарного та коагуляційного-плазматичного гемостазу, а також взаємозв'язок отриманих показників із вмістом рівня гормонів та їхнім співвідношенням.

Як видно з даних табл. 2, у жінок групи I виявилась достовірно більшою функціональна активність тромбоцитів як в стані спокою, так і при додаванні індукторів, в порівнянні із групою II. Ступінь індукованої агрегації був більшим при застосуванні трьох із чотирьох індукторів та свідчив про наявність зниженої чутливості до вживання ацетилсаліцилової кислоти (АК та АДФ) та клопідогрелю (АДФ). Так, ступінь агрегації із АК в групі жінок раннього періоду ПМ склав 2,12 (1,33–3,2,8)% проти 1 (0,85–1,04) в групі пізнього періоду ПМ ($p < 0,05$), із АДФ 3,4 (2,6–4,0) проти 1,86 (0,92–2,1) відповідно ($p < 0,01$).

При порівнянні даних плазматичного гемостазу період ранньої ПМ (група I) супроводжувався достовірними прокоагуляційними зсувами, які проявлялися скороченням тривалості АЧТЧ та ТЧ, зниженням концентрації АТ ІІІ, НС протеїну С та зростанням тривалості ХІа ЗФ у порівнянні із показниками жінок в пізній ПМ (група II). Слід підкреслити, що в групі I досліджувані показники не тільки відрізнялись від групи I, а і виходили за межі референтних значень. Зниження антикоагулянтних властивостей крові (АЧТЧ та ТЧ), зниження концентрації природних антикоагулянтів (АТ ІІІ та протеїн С), а також зменшення фібринолітичної активності крові (ХІа ЗФ), за даними літератури, характеризуються зростанням тромбо-

Значення показників тромбоцитарного та плазмового гемостазу і вміст рівня гормонів у пацієнтів досліджуваних груп

Показник	Жінки в ранній ПМ, група I (n=20)	Жінки в пізній ПМ, група II (n=20)
<i>Вивчення тромбоцитарного гемостазу</i>		
Спонтанна агрегація тромбоцитів, ступінь, %	4,44 (1,86-5,44)**	2,17 (0,93-3,30)
<i>Індукована агрегація тромбоцитів на тлі антиагрегантної терапії:</i>		
з АК, ступінь, %	2,12 (1,33-3,28)*	1 (0,85-1,04)
з АДФ, ступінь, %	3,4 (2,6-4,0)**	1,86 (0,92-2,1)
з колагеном, ступінь, %	1,15 (0,76-1,34)	1,35 (0,9-1,9)
з адреналіном, ступінь, %	6,16 (3,29-7,85)*	4,2 (2,02-4,7)
<i>Вивчення коагуляційно-плазмового гемостазу</i>		
АЧТЧ, с (35-45)	28 (26-36)*	39 (34-42)
Тромбіновий час, с (30-40)	26 (21-29)*	38 (31-40)
Фібриноген, г/л (2-4)	3,0 (2,44-3,96)	2,8 (2,1-3,4)
АТ III, % (80-120)	76 (71-94)*	88 (80-95)
Протеїн С, НС (0,7±1,3)	0,52 (0,42-0,9)*	0,9 (0,72-1,1)
РФМК, x10-2, г/л (3-4)	3,6 (2,9-3,6)	3,1 (3,0-3,6)
XIIa ЗФ, хв (4-12)	14 (6-16)***	6 (4-7)
<i>Вивчення рівнів гормонів</i>		
17β-естрадіол, пг/мл	42,38 (24,04-87,15)*	24,04 (21,37-38,17)
Прогестерон, нмоль/л	5,31 (2,70-4,60)*	0,50 (0,22-1,33)
Естрадіол/Прогестеронове співвідношення, пг/нг	26,4 (21,5-64,0)*	86 (72,5-210,4)

Примітка: * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001.

Результати кореляційного аналізу між ступенем спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів, параметрами коагуляційно-плазмового гемостазу та вмістом гормонів та їх співвідношенням

Показник	Група I			Група II		
	Естрадіол, пг/мл	Прогестерон, нмоль/л	ЕПС, пг/нг	Естрадіол, пг/мл	Прогестерон, нмоль/л	ЕПС, пг/нг
СтСА,	-0.37	0.22	-0.41	-0.56	0.71	-0.27
<i>Індукована агрегація тромбоцитів на тлі антиагрегантної терапії</i>						
СтІА з АК, %	-0,72*	0,67*	-0,92*	-0,32*	0,45	-0,48*
СтІА з АДФ, %	-0,81*	0,53*	-0,79**	-0,23	0,66	-0,55*
АЧТЧ, с	0,54*	-0,58*	0,85*	0,62*	-0,63	0,62
ТЧ, с	0,66*	-0,72	0,76**	0,39	0,13	0,38
АТ III, % (80-120)	0,84*	-0,29*	0,49*	0,47	0,27	0,69
Протеїн С, НС (0,7±1,3)	0,93**	-0,61**	0,57*	0,9	-0,74	0,41
XIIa ЗФ, хв (4-12)	-0,63**	0,17*	-0,88***	-0,22	0,87	0,54

Примітка: * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001.

Скорочення: СтСА – ступінь спонтанної агрегації, СтІА з АК – ступінь індукованої агрегації тромбоцитів із АК, СтІА з АДФ – ступінь індукованої агрегації тромбоцитів із АДФ.

тичних ускладнень або тромбофілії при ІХС [1, 2]. Таким чином, можливо, більша частота розвитку атеротромботичних ускладнень серед жінок в ПМ є наслідком саме таких зрушень коагуляційно-плазмового гемостазу, а ранню ПМ в свою чергу слід розглядати небезпечним періодом, який потребує ретельного контролю параметрів функціональної активності тромбоцитів та згортальної й протизгортальної систем крові.

Виявлені відмінності вмісту естрадіолу та прогестерону в обох групах зумовили проведення кореляційного аналізу між гормонами та показниками гемостазу задля з'ясування залежностей між ними (табл. 3). У групі I між вмістом естрадіолу та ступенем спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів із АК та АДФ і тривалістю XIIa ЗФ кореляційні коефіцієнти засвідчили наявність від'ємної кореляційної залежності високої інтенсивності та позитивної залежності із тривалістю АЧТЧ, ТЧ, концентрацією АТ III та НС протеїну С. Вміст про-

гестерону позитивно корелював із високою залежністю із індукованою агрегацією тромбоцитів та негативно із тривалістю АЧТЧ, ТЧ та протеїну С (всі p<0,05). Знахідкою даного дослідження є вперше визначення естрадіол-прогестеронового співвідношення, яке з високою негативною залежністю корелює з індукованою агрегацією тромбоцитів обома індукторами та тривалістю XIIa ЗФ та позитивною – із АЧТЧ та ТЧ (всі p<0,05). У групі II достовірно високий кореляційний зв'язок був визначений між естрадіолом та АЧТЧ (r=0,62*, p<0,05).

Установлені в ході даного дослідження закономірності і взаємозв'язок протромботичних змін тромбоцитарного і плазмового гемостазу у жінок в ранній постменопаузальний період підтверджені тісними кореляційними зв'язками між вмістом естрадіолу та прогестерону та їх співвідношенням та ступенем індукованої агрегації АК та АДФ, а також рівнями показників антикоагулянтної ланки, природних антикоагулянтів та фібринолітичної системи.

Клінічне значення даного дослідження може бути в тому, що встановлений факт підвищеної функціональної активності тромбоцитів та прокоагулянтних змін серед жінок у ранній постменопаузальний період може допомогти у визначенні жінок високого ризику атеротромботичних ускладнень стабільної ІХС.

Состояние тромбоцитарного и плазменного гемостаза у женщин со стабильной ишемической болезнью сердца в ранний и поздний постменопаузальный период
Н.В. Нетяженко, Е.М. Яременко, Д.А. Решотько, Т.О. Соломаха

В статье приведен сравнительный анализ тромбоцитарного и плазменного гемостаза у женщин со стабильной стенокардией, которые находились в постменопаузе (ПМ). Проведенный корреляционный анализ и полученные тесные корреляционные связи между сывороточным содержанием эстрадиола, прогестерона и эстрадиол-прогестеронового соотношения и показателями индуцированной агрегации тромбоцитов и состоянием антикоагулянтной, фибринолитической систем гемостаза и уровнем естественных антикоагулянтов в период ранней ПМ. Ранний постменопаузальный период у женщин с установленной стабильной ишемической болезнью сердца сопровождается протромботическими и прокоагулянтными сдвигами систем гемостаза, выраженность которых зависит от содержания в сыворотке крови уровней эстрадиола, прогестерона и их соотношения.
Ключевые слова: стабильная ишемическая болезнь сердца, постменопауза, тромбоцитарный гемостаз, плазменный гемостаз.

ВИСНОВКИ

Ранній постменопаузальний період у жінок із встановленою стабільною ішемічною хворобою серця супроводжується протромботичними та прокоагулянтними зрушеннями систем гемостазу, вираженість яких залежить від вмісту в сироватці крові рівнів естрадіолу, прогестерону та їхнього співвідношення.

State platelet and plasma hemostasis in women with stable coronary heart disease in early and late postmenopausal period
N.V. Netyazhenko, K.M. Yaremenko, D.O. Reshot'ko, T.O. Solomaha

In the article presents data on the comparative analysis of the platelet and plasma hemostasis in women with stable angina who were in a postmenopause. Correlation analysis and got close correlation between serum containing estradiol, progesterone and progesterone estradiol- ratios and indicators induced platelet aggregation and as anticoagulant, fibrinolytic systems of hemostasis and levels of natural anticoagulants in the early postmenopausal period in early postmenopausal women with established CHD stable accompanied prothrombotic and pro-coagulating changes of hemostasis, the severity of which depends on the content in serum levels of estradiol, progesterone and their relationship.

Key words: stable coronary heart disease, postmenopausal period, platelet hemostasis, plasma hemostasis.

Сведения об авторах

- Нетяженко Нонна Васильевна** – Кафедра пропедевтики внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, 03049, г. Киев, Воздухофлотский проспект, 9; тел.: (044) 465-27-33. E-mail: netyazhenko@bigmir.net
- Яременко Екатерина Михайловна** – Александровская городская клиническая больница, 01601, г. Киев, ул. Шелковичная, 39/1
- Решотько Дмитрий Алексеевич** – Александровская городская клиническая больница, 01601, г. Киев, ул. Шелковичная, 39/1
- Соломаха Татьяна Александровна** – Александровская городская клиническая больница, 01601, г. Киев, ул. Шелковичная, 39/1

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностическая и контролируемая терапия нарушений гемостаза. – М.: Ньюдиамед-АО, 2008, 292.
2. Берковская М.А., Бутрова С.А. Распространенность нарушений свертывающей и противосвертывающей систем крови у женщин с метаболическим синдромом в постменопаузе // Ожирение и метаболизм. – 2010. – 3. – С. 21–27.
3. 2013 ESC guidelines on the management of table coronary artery disease: the Task Force on the management of table coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ; ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; Document Reviewers, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, HAMILIOS M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Ryden L, Simoons ML, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirir A, Zamorano JL. // Eur Heart J. – 2013. – № 34. – С. 2949–3003.
4. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L., et al. Heart disease and stroke statistics 2013 update: a report from the American heart association // Circulation. – 2013. – Vol. 127. – P. 6–245.
5. Harrison P., Mackie I., Mumford A., Briggs C., Liesner R., Winter M., Machin S., British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function // British journal of haematology. – 2011. – 155. – 1. – 30–44.
6. Kavita Sh., Martha G. Coronary Artery Disease in Women // Global Heart. – 2013. – Vol. 8 (2). – P. 105.
7. Maas A.H., van der Schouw Y.T., Regitz-Zagrosek V. et al. Red alert for women's heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women // Proceedings of the Workshop held in Brussels on Gender Differences in Cardiovascular disease, 29 September 2010 // Eur. Heart J. – 2011. – Vol. 32. – P. 1362–1368.
8. Nkonde-Price C, Bender JR. Menopause and the Heart // Endocrinol Metab Clin North Am. – 2015. – № 44 (3). – С. 559–64.
9. Prior J.C., Elliott T.G., Norman E., Stajic V., Hitchcock C.L. Progesterone therapy, endothelial function and cardiovascular risk factors: a 3-month randomized, placebo-controlled trial in healthy early postmenopausal women // Plos one. – 2014. – 9. – 1. – С. 1–9.
10. Shufelt C., Waldman T., Wang E., Merz C.N. B. Female-Specific Factors for IHD: Across the Reproductive Lifespan // Current atherosclerosis reports. – 2015. – 17 (2). – С. 1–9.
11. Stock E.O., Redberg R. Cardiovascular disease in women // Curr Probl Cardiol. – 2012. – № 37 (11). – P. 450–526.

Статья поступила в редакцию 19.09.2015