

# Сердечно-сосудистые заболевания и преждевременная недостаточность яичников

П.Н. Веропотвелян<sup>1</sup>, А.Ю. Соломкина<sup>2</sup>, Н.П. Веропотвелян<sup>1</sup>, М.И. Гламазда<sup>3</sup>, М.С. Пивнев<sup>4</sup>

<sup>1</sup>«Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

<sup>2</sup>КУ «Криворожская городская клиническая больница № 2» ДООС»

<sup>3</sup>Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины

<sup>4</sup>КУ «Криворожский городской клинический родильный дом № 1» ДООС»

В данной статье о преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) широко обсуждается влияние эстрогенного дефицита у пациенток со своевременной менопаузой на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Но, тем не менее, работ, посвященных данной проблеме с ПНЯ, крайне недостаточно. Поэтому для подтверждения особой роли ПНЯ эстрогенного дефицита в развитии ССЗ необходимо дальнейшее исследование с тщательным анализом не только предикторов развития ССЗ, но и обязательным учетом кардиоваскулярных симптомов у этой категории пациенток.

**Ключевые слова:** преждевременная недостаточность яичников, сердечно-сосудистые заболевания, инфаркт миокарда, эндотелиальная дисфункция, инсульт.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), представленные в официальной международной статистике как болезни системы кровообращения, являются ведущими причинами смертности населения. Уровень сердечно-сосудистой недостаточности, а также цереброваскулярных заболеваний у пациенток возрастает после наступления менопаузы, превышая таковой у мужчин, которые, как правило, связывают со снижением антиатерогенного и кардиопротективного действия эстрогенов.

По данным публикации L. Mosca и соавторов [22], отмечается тенденция к «омоложению» ССЗ. В современном обществе наблюдается значительная распространенность артериальной гипертензии, количество мозговых инсультов и острых форм ишемической болезни у пациенток репродуктивного возраста с преждевременной недостаточностью яичников.

Синдром преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) – полиэтиологическое заболевание – мультифакторная патология, характеризующаяся вторичной гипергонадотропной аменореей на фоне половых стероидов. Эта патология представлена многообразной симптоматикой. Согласно множеству публикаций, женщины составляют гетерогенную группу как по этиологической причине заболевания, так и по их репродуктивному анамнезу. Женщины с различными формами ПНЯ (молекулярно-генетический и аутоиммунные варианты патологии) выпадают из поля зрения как гинекологов-эндокринологов, так и кардиологов, несмотря на то, что восполнение им недостаточности половых гормонов необходимо проводить на протяжении 15–20 лет от начала заболевания до возраста естественной менопаузы, при том что средний возраст формирования ПНЯ составляет  $26,8 \pm 1,6$  года [11].

Исследованиями последних лет установлено, что степень риска ССЗ у пациенток шифруется на основании общеизвестных прогностических шкал, включающих указание на наличие модифицируемых факторов риска, таких, как курение, артериальная гипертензия, гиподинамия, ожирение, психологические факторы, сахарный диабет, гиперлипидемия, дисфункция эндотелия, гипергомоцистемия, и немодифицируемых факторов – возраста, генетической пред-

расположенности к развитию ишемической болезни сердца (ИБС) или других проявлений атеросклероза.

В современном обществе наблюдается значительная распространенность артериальной гипертензии, составляющая 30–45% среди взрослого населения. Причем распространенность в популяции артериальной гипертензии среди мужчин лишь несколько превышает данный показатель среди женщин, тогда как у женщин распространенность артериальной гипертензии продолжает неуклонно расти.

Под термином «артериальная гипертензия» подразумевается синдром повышения систолического артериального давления (АД)  $\geq 140$  мм рт.ст. и/или диастолического  $\geq 90$  мм рт.ст. Указанные пороговые значения АД основаны на результатах рандомизированных контролируемых исследований, проиллюстрировавших целесообразность и пользу лечения, направленного на снижение данных уровней АД у женщин репродуктивного возраста с гипертонической болезнью и симптоматическими артериальными гипертензиями.

Под гипертонической болезнью принято понимать хронически протекающее заболевание, при котором повышение АД не связано с выявлением явных причин, приводящих к развитию вторичных форм артериальной гипертензии. Гипертоническая болезнь преобладает среди всех форм артериальной гипертензии, ее распространенность составляет свыше 90%.

В литературе придается особая роль воспалительным процессам, обусловленным *Chlamidia pneumoniae*, *Helicobacter pibrae*, *Bacteroides gingivalis*, вирусами *Cytomegalovirus*, *Herpes Zoster*. Обозначенные состояния и инфекции способствуют формированию оксидативного стресса, который напрямую или через белки теплового шока стимулирует репликацию ядерного фактора ингибирования каппа  $\beta$  (NF- $\kappa$ B), ведущего к продукции простероидных цитокинов, таких, как фактор некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$ , интерлейкины 1 и 6, хемокины, кроме того, молекул адгезии.

Проведенное проспективное исследование A. van Oostrom и соавторов [29] показало, что указанные медиаторы, с одной стороны, вызывают снижение активности эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS-3) и соответственно – продукцию оксида азота (NO), а, с другой стороны, усиливают синтез и активность ангиотензина II. Тем не менее, результаты шкалы не учитывали гормональный профиль пациентки, поэтому в систему общей оценки факторов риска ССЗ в 1993 году [12] Экспертный Совет Второй Национальной образовательной программы США по холестерину ввел преждевременную и раннюю недостаточность яичников в качестве дополнительного предиктора развития эндотелиальной дисфункции.

S. Grundy и соавторы [12] информируют, что данный предиктор в 2008 году был исключен из прогностической шкалы в связи с тем, что не удалось подтвердить кардиопротективный эффект от проводимой в постменопаузе терапии эстрогенами. T. de Villiers и соавторы [9], однако, основываясь на практическом руководстве «Программа здоровья для

женщин старше 35 лет», изданном в 2012 году, рекомендациям Международного общества по менопаузе и Глобальному консенсусному заявлению от 2013 года, пациенткам с ПНЯ настоятельно рекомендуют проведение системной гормональной терапии до среднего возраста наступления физиологической менопаузы.

Как отмечают А. Pozdnyakova, L. Marchenko и соавторы [23], для того, чтобы понять, каким образом эстрогены могут повлиять на снижение риска развития атеросклероза коронарных артерий, нужно знать основные механизмы формирования атеросклеротической бляшки, так как любой метод лечения, направленный на снижение поражения сосудов, должен оказывать воздействие на основные биологические механизмы атеросклероза, предотвращая разрыв бляшек или нивелируя последствия данного события. В генезе формирования бляшки значительная роль принадлежит эндотелию, так как он не только является регулятором вазоактивных веществ, но его поверхность обладает антикоагуляционным и противовоспалительным действием по отношению к лейкоцитам и тромбоцитам.

Ряд исследователей [8, 2] сообщили, что еще в 80-годах XX столетия R. Furchgott постулировала: эндотелий сосудов – посредник ацетилхолинзависимой вазодилатации. Основываясь на результатах исследования, в опубликованной литературе W. Aird [20] сообщает, что данная аксиома легла в основу формирования нозологического термина – эндотелиальная дисфункция (ЭД).

Группа ученых – W. Aird, R. Esper и соавторы [1, 10] – информируют, что все это создает благоприятную основу для инфильтрации эндотелия липидами, клетками лейкоцитарного звена, формирования воспалительного процесса и тромбообразования в сосуде, появления и дальнейшего развития атеросклеротической бляшки с последующим ее разрывом и окклюзией сосудов. Значит, при своевременном диагностировании признаков ЭД имеет особо важное прогностическое значение в отношении профилактики и терапии ССЗ.

Исследования L. Baker и соавторов [5] свидетельствуют, что эстрогены оказывают положительное воздействие – замедляют развитие атеросклероза, препятствуя экспрессии адгезивных молекул, ингибируя окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), регулируют функцию эндотелия, способствуя высвобождению эндотелийзависимого релаксирующего фактора, увеличивают продукцию простаглицлина и снижают уровень эндотелина. Наравне с этим они ингибируют трансмембранный ток ионов кальция, предотвращая ремоделирование сосудистой стенки.

Заместительная гормональная терапия с целью профилактики кардиоваскулярной патологии в настоящее время, как в прежние годы, остается предметом широкой дискуссии среди медицинской общественности, в результате чего сформировались два противоположных направления. Как известно, лечение эстрогенами может оказывать кардиопротективный эффект при его назначении в сроки, близкие к естественному выключению функции яичников, то есть в «окно терапевтических возможностей», при этом стероиды оказывают положительные эффекты на липидный профиль, метаболический синдром, одновременно снижая риски и развитие диабета.

Как иллюстрируют M. Mendelsohn, R. Karas [21], эти воздействия реализуются через специфические эстрогенные рецепторы, расположенные в кардиомиоцитах, фибробластах и коронарных сосудах. Но в то же время, как сообщает R. Esper [10], **проводя заместительную гормональную терапию, особое внимание необходимо уделять исходному уровню С-реактивного белка (СРБ), так как последний напрямую запускает индукцию ЭД, повышая синтез растворимых молекул клеточной адгезии, и приводит к миокардиальной катастрофе, инсультам, заболеваниями артерий. Это**

**связано с тем, что стероиды оказывают и ряд отрицательных эффектов – повышают уровень триглицеридов и СРБ, увеличивают уровень протромбина и уменьшают содержание антитромбина III, способствуя повышению риска ишемических поражений и венозных тромбозов.**

В литературе освещено множество публикаций о положительных эффектах применения половых гормонов, доказанных многочисленными проспективными исследованиями, кроме того, на основе консенсусного мнения специалистов-экспертов и клинических рекомендаций. Однако до настоящего времени не проведено ни одного рандомизированного многоцентрового плацебо-контролируемого исследования, на основании которого можно было бы доказать положительный эффект вводимых эстрогенов на независимые маркеры риска ИБС.

Множество эпидемиологических исследований, направленных на оценку степеней риска развития ССЗ у пациенток с различным генезом дефицита эстрогенов и, кроме того, клинические исследования, направленные на изучение показателей основных маркеров ЭД при преждевременной и своевременной яичниковой аменорее, не могут решить вопрос о целесообразности применения заместительной гормональной терапии, так как в этом процессе участвует много вмешивающихся факторов [23].

I. Rahman и соавторы [24] в 2015 г. опубликовали исследование, в котором сообщается, что на основании проведенного анализа в Швеции у 22 256 пациенток в постменопаузе, входящих в шведскую маммографическую когорту, было установлено, что при ранней и своевременной менопаузе отсутствует достоверная разница между отношением риска развития кардиоваскулярных событий у женщин, когда-либо получавших гормональную терапию и без таковой.

K. Bretherick и соавторы, V. Longo и соавторы, P. Luoma и соавторы [6, 19, 20] отмечают, что пациентки с ПНЯ представляют особую группу женщин, так как эстрогенный дефицит у них возникает в результате грубых поломок на длинном плече X-хромосомы, приводящих к активации процессов апоптоза и гибели примордиального пула, либо вследствие формирования аутоиммунного полигландулярного синдрома с вовлечением в патологический процесс, помимо яичников, щитовидной железы, надпочечников и, в редких случаях, поджелудочной железы. Авторы указывают, что, кроме того, эти процессы, возможно, обусловлены развитием митохондриальной дисфункции, способствующей апоптозу, расщеплению ядерной ДНК на фоне нарушенного процесса саморепарации митохондрий, которое в конечном счете приводит к истощению овариального резерва.

Как отмечают А. Pozdnyakova, L. Marchenko и соавторы [23], только наблюдательные исследования с включением масштабных групп обследуемых пациенток с тщательным анализом не только предикторов развития ССЗ, но и с обязательным учетом кардиоваскулярных событий смогут приблизить нас к истине.

Представляет интерес многоцентровое когортное исследование Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), проводимое на протяжении 5 лет и включающее 2509 смешанных в этническом отношении американок в возрасте от 45 до 84 лет, не страдавших на момент включения в него ССЗ и четко ответивших на вопрос о возрасте выключения функции яичников. Анализ исследования показал, что естественная или хирургическая ПНЯ обнаружена у 693 женщин, входящих в исследование, при этом у двух третей из них подтверждена естественная менопауза. Дальнейшее наблюдение за женщинами – участницами MESA продолжалось до момента диагностирования первых симптомов ИБС или проявления инсульта, в среднем 57,3 мес. Наблюдение продолжалось в течение каждых 9–12 мес, с испытываемыми женщи-

нами поддерживали связь по телефону, выявляя случаи госпитализации и амбулаторного установления кардиологического диагноза и/или факта смерти. Все случаи смерти, причину ее возникновения достоверно проверяли и сверялись с Национальным регистром смерти.

За период наблюдения было зарегистрировано 50 случаев клинической манифестации ИБС, расшифровка показала: из них 23 – при ПНЯ, 27 – при физиологической менопаузе. Инсульты имели место в 37 случаях (18 – при ПНЯ, 19 – при своевременной менопаузе). У испытуемых женщин с ПНЯ обнаруживались традиционные факторы риска развития ССЗ. Затем, после введения поправок на возраст, расовую и этническую принадлежность, риск развития ИБС у пациенток с ПНЯ составил 2,11 (доверительный интервал 95% 1,1–3,75), а риск развития инсульта 2,10 (доверительный интервал 95% 1,08–4,07).

После дальнейшей поправки на наличие традиционных факторов риска развития ССЗ преждевременная недостаточность яичников оставалась независимым предиктором ИБС и инсульта, при этом относительный риск регистрировали 2,08 (ДИ 95% 1,17–3,70) и 2,19 (ДИ 95% 1,11–4,32) соответственно. После проведенных поправок соотношение рисков стало меньше на наличие немодифицируемого фактора – данные семейного анамнеза по ИБС и составило 1,80 (ДИ 95% 0,99–3,29) и 1,98 (ДИ 95% 0,98–4,00).

M. Wellons и соавторы [32] показали, что при введении поправки на ранее проводимую гормональную коррекцию соотношение риска значительно не изменилось и оставалось 1,85 (ДИ 95% 1,01–3,37) и 2,03 (ДИ 95% 1,00–4,10). Следовательно, результаты первого масштабного хорошо спланированного исследования доказали, что ПНЯ является значимым важным предиктором ИБС и инсульта, независимым от традиционных факторов риска ССЗ.

Результаты данного исследования вызвали бурную дискуссию среди ученых. Анализируя результат исследования MESA, C. Stuenkel [27] подчеркнул, что ПНЯ, безусловно, является, по меньшей мере, косвенным маркером повышенного риска ССЗ. Данные литературы подтверждают, что риск кардиоваскулярных симптомов у пациенток с естественной ПНЯ наблюдался в 1,5 раза выше по отношению к пациенткам после хирургического выключения яичников.

Основываясь на результатах многочисленных публикаций многоцентрового когортного исследования, экспертами сформулирован ряд дискуссионных вопросов, ответы на которые позволят исследователям продвинуться в вопросах патогенеза развития не только ПНЯ, но и формирования механизмов ЭД. В первую очередь это касается не разрешенной до настоящего времени дилеммы: что первично в формировании ССЗ – наследственная детерминированная ЭД, свойственная пациенткам с генетическими формами ПНЯ (немодифицируемый фактор риска), или выраженный вторичный эстрогенный дефицит, возникающий у пациенток с первичной яичниковой недостаточностью (модифицируемый фактор риска). **Поэтому, как предлагают А. Pozdnyakova, L. Marghenko и соавторы [23], необходимо провести углубленное генетическое обследование пациенткам с ПНЯ, у которых возникли сердечно-сосудистые события.**

F. Ни и соавторы [14] проводили исследование «Здоровье медицинских сестер», в котором было установлено, что при ПНЯ и раннем выключении функции яичников (в возрасте 40–44 года в сравнении с 50–54 годами) после поправки на традиционные факторы риска относительный риск инфаркта миокарда составил 1,42 (ДИ 95% 1,08–1,86).

В Норвегии исследования, проведенные В. Jacobsen, Y. van der Schouw [15, 28], с участием нидерландских пациенток и адвентисток седьмого дня иллюстрируют увеличение в 1,5–2,0 раза смертность от ИБС при раннем выключении функции яичников (в возрасте моложе 45 лет) в сравне-

нии с пациентками, возраст менопаузы которых был старше 49 лет.

На основании изученных многочисленных публикаций ученые [23] сообщают, что широкое распространение получил метод изучения промежуточных или суррогатных маркеров риска ССЗ. Термин «суррогатные маркеры» означает важные биохимические или лабораторные параметры, которые свидетельствуют о неблагоприятных параметрах, но, тем не менее, не позволяют судить об исходе данного заболевания в целом (например, уровень липидов, глюкозы, толщина интима-медиа сонной артерии и др.).

Е. Knauff и соавторы [17] обнаружили неблагоприятное влияние дефицита эстрогенов на липидный профиль, так в группе пациенток с ПНЯ регистрировали статистически значимо более высокий уровень триглицеридов (средняя разница: 0,17 ммоль/л, 95% ДИ: 0,06–0,29), а уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) был ниже (на границе статистической значимости) в сравнении с группой здоровых женщин.

В 2012 г. турецкими исследователями I. Gulhan и соавторами [13] было выявлено, что пациентки с ПНЯ имели более высокие уровни общего содержания холестерина и ЛПНП ( $p=0,006$  и  $0,040$  соответственно). Авторами [13] установлена корреляция между уровнем эстрадиола и общего холестерина и не было обнаружено корреляции между уровнем эстрадиола, триглицеридами, ЛПВП и ЛПНП в группе пациенток с ПНЯ. В 2013 г. F. Verit и соавторами [30] было проведено исследование биохимических маркеров риска развития ССЗ. На основании обнаруженных результатов ученые иллюстрируют существенное повышение уровней глюкозы, инсулина, индекса НОМА, СРБ, триглицеридов и ЛПНП у изучаемой группы пациенток в сравнении с таковыми у 100 женщин с нормальным овариальным резервом ( $p<0,05$ ). Затем исследователи показали, что при этом не было обнаружено различий между уровнями общего холестерина в обеих группах.

У пациенток была обнаружена положительная связь между сниженным овариальным резервом и уровнями глюкозы натощак ( $r=0,22$   $p=0,001$ ), инсулина ( $r=0,21$   $p=0,003$ ), НОМА-1R ( $r=0,25$   $p<0,0001$ ), СРБ ( $r=0,16$   $p<0,020$ ), ЛПНП ( $r=0,17$   $p=0,022$ ) и триглицеридов ( $r=0,18$   $p<0,011$ ). **В связи с вышеуказанными результатами исследования можно сделать заключение, что данные маркеры являются независимыми предикторами риска развития ССЗ, связанными со сниженным овариальным резервом.**

S. Kalantaridou и соавторы [16] в своем исследовании с оценкой функционального состояния эндотелия у пациенток с ПНЯ выявили, что на фоне пробы с реактивной гиперемией прирост диаметра плечевой артерии у пациенток с этой патологией был в 2,5 раза ниже аналогичного показателя, характерного для женщин контрольной группы, что свидетельствовало о значительной ЭД, развившейся в молодом возрасте и связанной с дефицитом половых гормонов. Согласно их исследованию на фоне проводимой гормонотерапии в течение 6 мес показатели прироста диаметра плечевой артерии у пациенток с ПНЯ улучшились в 2 раза.

Исследователи, изучавшие данную проблему [23], сообщают, что в настоящее время пересматривается концепция о ведущей роли эстрогенов в качестве основных кардиопротекторов. Все больше внимания уделяется генетической предрасположенности к развитию ЭД, что особенно ярко может проявляться у пациенток с ПНЯ. Это связано с тем, что формирование данной патологии у молодых пациенток можно рассматривать с точки зрения универсального механизма преждевременного старения организма в целом. Кроме того, одним из механизмов ЭД является нарушение процессов регуляции клеточной пролиферации и апоптоза, приводящее к уменьшению просвета сосудов, нарушению антитромбогенной активности эндотелия и трансциркулярного обмена.

Из 151 статьи, опубликованной за 2006–2010 годы, выделили только 7 исследований, в которых прослеживается связь преждевременной или ранней менопаузы с инсультами. Японские ученые проводили исследование в 2007 году и показали повышенный риск смерти от инсультов всех типов у пациенток с поздним менархе (возраст после 17 лет) на 32% в сравнении с женщинами, возраст менархе которых был меньше 13 лет.

Кроме того, R. Cui и соавторы [7] выявили увеличение на 21% риска смерти у пациенток, возраст наступления менопаузы которых был менее 44 лет в сравнении с женщинами со своевременной менопаузой (старше 51 года) независимо от типа менопаузы. Но в то же время ни одно из выявленных различий не было статистически значимым.

Испанские исследователи M. Alonso de Lecinana и соавторы [3] в своем контролируемом исследовании установили, что укорочение на 3 года продолжительности пременопаузального периода (согласно классификации STRAW+10), в среднем составляющего более 37 лет, способствует в 51% случаев возникновению неэмболического ишемического инсульта. L. Lisabeth и соавторы [8] информируют, что в случае наступления менопаузы до 42 лет, согласно результатам Фремингемского наблюдения, риск ишемического инсульта возрастает на 103%

Японские исследователи в 2010 году [4] были пионерами, провели первое независимое исследование, которое продемонстрировало увеличение на 56% риска развития инсультов всех типов и на 157% – ишемических инсультов при возникновении ПНЯ в сравнении со своевременной менопаузой.

### Серцево-судинні захворювання і передчасна недостатність яєчників

**П.М. Веропотвелян, А.Ю. Соломкина, М.П. Веропотвелян, М.І. Гламазда, М.С. Пивнев**

У даній статті про передчасну недостатність яєчників (ПНЯ) широко обговорюється вплив естрогенного дефіциту у пациенток зі своєчасною менопаузою на ризик розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ). Але, тим не менш, робіт, присвячених даній проблемі з ПНЯ, вкрай недостатньо. Тому для підтвердження особливої ролі ПНЯ естрогенного дефіциту в розвитку ССЗ необхідно подальше дослідження з ретельним аналізом не тільки предикторів розвитку ССЗ, але й обов'язкового врахування кардіоваскулярних симптомів у цієї категорії пациенток.

**Ключові слова:** передчасна недостатність яєчників, серцево-судинні захворювання, інфаркт міокарда, ендотеліальна дисфункція, інсульт.

узой. Авторы [18] сообщают, что показатели риска не изменились после введения поправок на возраст, артериальную гипертензию, уровень холестерина, индекс массы тела, курение, злоупотребление алкоголем.

Ученые – профессионалы в данной проблеме – С. Rivera и соавторы, L. Shuster и соавторы [25, 26] – считают, что представленные результаты позволяют предположить, что эстрогены при их раннем назначении (в возрасте до 50 лет) являются факторами предупреждения развития инсультов. Исследователи отмечают, что полученные данные имеют двоякую клиническую значимость. Авторы рекомендуют, что необходимо нацеливать хирурга на органосохраняющую операцию при определении показаний для двусторонней овариэктомии, особенно у молодых пациенток, с учетом риска развития в дальнейшем различных вариантов кардиоваскулярной патологии.

L. Shuster и соавторы, S. Vujovic и соавторы [26, 31] рекомендуют назначать длительные курсы заместительной гормонотерапии. Как отмечают исследователи [23], неправильно истолкованные результаты, полученные в работе «Инициативы женского здоровья», приводили к тому, что пациентки, не достигшие возраста своевременного выключения функции яичников и страдающие ПНЯ, отказываются или самостоятельно прекращают принимать назначаемую им гормонотерапию, принося непоправимый урон своему здоровью.

Необходимо согласиться с утверждением T. De Villiers [8], что в этом возрасте (до 50 лет) риск развития на фоне гормонотерапии неопластических процессов и вторичных кардиоваскулярных заболеваний крайне низок.

### Cardiovascular diseases and premature ovarian failure

**P.N. Veropotvelyan, A.Y. Solomkina, N.P. Veropotvelyan, M.I. Glamazda, M.S. Pivnev**

This article about premature ovarian failure (POF) widely discusses the impact of estrogen deficiency in patients with timely menopause on the risk of cardiovascular disease (CVD). But, nevertheless, works on this problem with POF are not enough. Therefore, to confirm the special role of POF estrogen deficiency in the development of cardiovascular disease it needs to study further not only the painstaking analysis of predictors of cardiovascular disease, but mandatory accounting of cardiovascular symptoms in this category of patients.

**Key words:** premature ovarian failure, heart disease, myocardial infarction, stroke, endothelial dysfunction.

### Сведения об авторах

**Веропотвелян Петр Николаевич** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

**Соломкина Анна Юрьевна** – КУ «Криворожская городская клиническая больница № 2» ДООС», ФПО Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины, 50064, г. Кривой рог, пр. Победы, 2; тел.: (0564) 65-51-56

**Веропотвелян Николай Петрович** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 92-49-30. E-mail: genetika@ukrpost.ua

**Гламазда Марина Игоревна** – Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины, 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда, 16; тел.: (044) 411-92-19

**Пивнев Максим Сергеевич** – КУ «Криворожский городской клинический родильный дом № 1» ДООС», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 11

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Aird W.C. ed. Endothelial biomedicine //W.C. Aird //Cambridge: University Press. 2007. – P. 1500.
2. Aird W.C. ed. Endothelial cells in health and disease //W.C. Aird // Informa HealthCare. 2005. – P. 512.
3. Alonso de Lecinana M. Risk of ischemic stroke and lifetime estrogen exposure / M. Alonso de Lecinana, J.A. Egido, C. Fernández, E. Martínez-Vila, S. Santos, A. Morales A. [et al.] //Neurology. 2007; 68(1): 33–8.
4. Baba Y. Premature menopause is associated with increased risk of cerebral infarction in Japanese women / Y. Baba, S. Ishikawa, Y. Amagi, K. Kayaba, T. Gotoh, E. Kajii //Menopause. 2010; 17(3): 506–10.
5. Baker L. The role of estrogen in cardiovascular disease / L. Baker, K. Meldrum, M. Wang, R. Sankula, R. Vanam, A. Raiesdana [et al.] //J. Surg. Res. 2003; 115(2): 325–44.
6. Bretherick K. FMR1 repeat sizes in



- the gray zone and high end of the normal range are associated with premature ovarian failure/ K. Bretherick, M.R. Fluker, W.P. Robinson //Hum. Genet. 2005; 117(4): 376–8.
7. Cui R. Relationships of age at menarche and menopause, and reproductive year with mortality from cardiovascular disease in Japanese postmenopausal women: the JACC study / R. Cui, H. Iso, H. Toyoshima, C. Date, A. Yamamoto, S. Kikuchi [et al.] //J. Epidemiol. 2006; 16(5): 177–84.
8. de Villiers T.J. Global Consensus Statement on menopausal hormone therapy/ T.J. de Villiers, M.L.S. Gass, C.J. Haines, J.E. Hall, R.A. Lobo, D.D. Pierroz, M. Rees //Maturitas. 2013; 74(4): 391–2.
9. de Villiers T.J. International Menopause Society. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health / T.J. de Villiers, A. Pines, N. Panay, M. Gambacciani, D.F. Archer, R.J. Baber [et al.] //Climacteric. 2013; 16(3): 316–37.
10. Esper R.J. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal /R.J. Esper, R.A. Nordaby, J.O. Vilarinho, A. Paragano, J.L. Cacharrón, R.A. Machado // Cardiovasc. Diabetol. 2006; 5: 4–10.
11. Gabibullaeva Z.G. Clinical and genetic characteristics of patients with premature ovarian failure: diss. ... Cand. honey. Sciences /Z.G. Gabibullaeva // M., 2008. – P. 163.
12. Grundy S, Cleeman J, Merz C, Brewer H.B.Jr., Clark L.T., Hunninghake D.B. et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines /S. Grundy, J. Cleeman, C. Merz, H.B.Jr. Brewer, L.T. Clark, D.B. Hunninghake [et al.] //J. Am. Coll. Cardiol. 2004; 44(3): 720–32.
13. Gulhan I. Serum lipid levels in women with premature ovarian failure /I. Gulhan, G. Bozkaya, I. Uyar, D. Oztekin, B.O. Pamuk, E. Dogan //Menopause. 2012; 19(9):1231–4.
14. Hu F. B., Grodstein F., Hennekens C. H., Colditz G.A., Johnson M., Manson J.E. et al. Age at natural menopause and risk of cardiovascular disease /F. B. Hu, F. Grodstein, C. H. Hennekens, G. A. Colditz, M. Johnson, J.E. Manson [et al.] //Arch. Intern. Med. 1999; 159(10): 1061–6.
15. Jacobsen B. Does age at natural menopause affect mortality from ischemic heart disease? / B. Jacobsen, S. Nilssen, I. Heuch, G. Kvale //J. Clin. Epidemiol. 1997; 50 (4): 475–9.
16. Kalantaridou S.N. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy /S.N. Kalantaridou, K.K. Naka, E. Papanikolaou, N. Kazakos, M. Kravariti, K.A. Calis [et al.] //J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004; 89(8): 3907–13.
17. Knauff E.A. Lipid profile of women with premature ovarian failure /E.A. Knauff, H.E. Westerveld, A.J. Goverde, M.J. Eijkemans, O. Valkenburg, E.J. van Santbrink [et al.] //Menopause. 2008; 15(5): 919–23.
18. Lisabeth L.D. The Framingham heart study /L.D. Lisabeth, A.S. Beiser, D.L. Brown, J.M. Murabito, M. Kelly-Hayes, P.A. Wolf //Stroke. 2009; 40(4): 1044–9.
19. Longo V.D. Programmed and altruistic ageing / V.D. Longo, J. Mitteldorf, V.P. Skulachev //Nat. Rev. Genet. 2005; 6(11): 866–72.
20. Luoma P. Parkinsonism, premature menopause, and mitochondrial DNA polymerase gamma mutations: clinical and molecular genetic study /P. Luoma, A. Melberg, J.O. Rinne, J.A. Kaukonen, N.N. Nupponen, R.M. Chalmers [et al.] //Lancet. 2004; 364(9437): 875–82.
21. Mendelsohn M.E. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system /M.E. Mendelsohn, R.H. Karas //N. Engl. J. Med. 1999; 340(23): 1801–11.
22. Mosca L. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update /L. Mosca, C.L. Banka, E.J. Benjamin, K. Berra, C. Bushnell, R.J. Dolor [et al.] //Circulation. 2007; 115(11): 1481–501.
23. Pozdnyakova A.A. Premature ovarian failure and cardiovascular diseases /A.A. Pozdnyakova, L.A. Marchenko, N.K. Runihina, N.V. Sorokina //Obstetrics and gynecology. 2015; 8: 47–52.
24. Rahman I. Relationship between age at natural menopause and risk of heart failure /I. Rahman, A. Akesson, A. Wolk //Menopause. 2015; 22(1): 12–6.
25. Rivera C.M. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy /C. M. Rivera, B.R. Grossardt, D.J. Rhodes, R.D. Jr. Brown, V.L. Roger, L.J. 3rd Melton, W.A. Rocca //Menopause. 2009; 16(1): 15–23.
26. Shuster L.T. Prophylactic bilateral oophorectomy jeopardizes long-term health. Sex. Reprod. /L.T. Shuster, B.R. Grossardt, B.S. Gostout, W.A. Rocca //Menopause. 2010; 8(Suppl.1): 3–5.
27. Stuenkel C.A. Cardiovascular risk and early menopause: cause or consequence? /C.A. Stuenkel //Menopause. 2012; 19(10): 1067–9.
28. van der Schouw Y. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality /Y. van der Schouw, Y. van der Graaf, E. Steyerberg, J. Eijkemans, J. Banga //Lancet. 1996; 347(9003): 714–8.
29. van Oostrom A.J. Postprandial recruitment of neutrophils may contribute to endothelial dysfunction /A.J. van Oostrom, T.P. Sijmonsma, C. Verseyden, E.H. Jansen, E.J. de Koning, T.J. Rabelink [et al.] //J. Lipid Res. 2003; 44(3): 576–83.
30. Verit F.F. Is there any relationship between cardiovascular risk markers and young women with diminished ovarian reserve? /F.F. Verit, S. Keskin, B. Omer, S. Yalcinkaya, N. Sakar //Gynecol. Endocrinol. 2014; 30(10): 697–700.
31. Vujovic S. EMAS position statement: Managing women with premature ovarian failure /S. Vujovic, M. Brincat, T. Erel, M. Gambacciani, I. Lambrinoudaki, M.H. Moen [et al.] //Maturitas. 2010; 67(1): 91–3.
32. Wellons M. Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) /M. Wellons, P. Ouyang, P. J. Schreiner, D. M. Herrington, D. Vaidya //Menopause. 2012; 19(10): 1081–7.

Статья поступила в редакцию 19.11.2015