

**«федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования Оренбургский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

ЗЕЛЕНЦОВА ЛИЛИЯ РАИЛЬЕВНА

**ПАРАКЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ АТЕРОСКЛЕРОЗА У ЖЕНЩИН
ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА**

3.1.20. Кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Григорий Эдуардович Кузнецов

Оренбург – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ	4
ВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЖЕНЩИН ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	13
1.1 Менопауза и сердечно-сосудистые заболевания	13
1.2 Факторы сердечно-сосудистого риска у женщин.....	15
1.3 Ведущие механизмы поражения сердечно-сосудистой системы у женщин перименопаузального возраста.....	18
1.3.1 Гормональные изменения	18
1.3.2 Метаболические нарушения	20
1.3.3 Субклиническое воспаление.....	21
1.3.4 Дисфункция эндотелия сосудов	22
1.4 Роль эндотелиальной дисфункции в атерогенезе	23
1.5 Роль субклинического воспаления в атерогенезе.....	29
1.6 Значение субклинического атеросклероза для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний	35
1.7 Связь между ультразвуковыми параметрами артериального русла.....	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	41
2.1 Объект исследования	41
2.2 Методы физикального обследования.....	45
2.3 Методы лабораторного исследования	47
2.4 Методы инструментального исследования	48
2.4.1 Ультразвуковое исследование сосудов	48
2.4.2 Ультразвуковое исследование сердца	50
2.5 Методы статистической обработки данных.....	54
2.6 Клиническая характеристика групп исследования	55
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	58

3.1 Клинические данные групп исследования	58
3.2 Провоспалительный статус женщин перименопаузального возраста. 64	
3.3 Состояние общих сонных артерий женщин перименопаузального возраста	66
3.4 Состояние вазорегулирующей функции эндотелия у женщин перименопаузального возраста	69
3.5 Структурно-функциональное состояние миокарда у женщин перименопаузального возраста	76
3.6. Динамика состояния общих сонных артерий у женщин перименопаузального возраста	93
3.7 Анализ воздействия факторов риска на формирование субклинического атеросклероза у женщин перименопаузального возраста	97
3.8 Прогнозирование атерогенеза у женщин перименопаузального возраста	100
3.9. Обзор клинических случаев	105
3.9.1. Клинический случай пациентки с субклиническим атеросклерозом	105
3.9.2. Клинический случай пациентки с высоким риском развития атеросклероза	106
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	110
ВЫВОДЫ.....	116
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	119
СПИСОК ПРИЛОЖЕНИЙ.....	139

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – Артериальная гипертензия
АД – Артериальное давление
ВИР – Время изоволюмического расслабления левого желудочка
ДАД – Диастолическое артериальное давление
ДД – Диастолическая дисфункция
ИБС – Ишемическая болезнь сердца
ИЛ – Интерлейкин
ИММ – Индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ – Индекс массы тела
ИА – Индекс атерогенности
КДР – Конечный диастолический размер
КСР – Конечный систолический размер
ЛЖ – Левый желудочек
ЛПВП – Липопротеины высокой плотности
ЛПНП – Липопротеины низкой плотности
ЛПОНП – Липопротеины очень низкой плотности
ММ – Масса миокарда левого желудочка
ОБ – Окружность бедер
ОТ – Окружность талии
ОТС – Относительная толщина стенки
ОХС – Общий холестерин
ОШ – Окружность шеи
pСКФ – Расчетная скорость клубочковой фильтрации
САД – Систолическое артериальное давление
СД – Сахарный диабет
СРБ – С-реактивный белок
ССЗ – Сердечно-сосудистые заболевания
ССС – Сердечно-сосудистая система
ТАГ – Триацилглицериды

ТЗС – Толщина задней стенки

ТКИМ – Толщина комплекса интима-медиа

ТМЖП – Толщина межжелудочковой перегородки

ТТГ – Тиреотропный гормон

УЗДС – Ультразвуковое дуплексное сканирование

УЗИ – Ультразвуковое исследование

ФВ – Фракция выброса

ФСГ – Фолликулостимулирующий гормон

ХС – Холестерин

ХСН – Хроническая сердечная недостаточность

ЭД – Эндотелиальная дисфункция

ЭЗВД – Эндотелий зависимая вазодилатация

ЭхоКГ – Эхокардиография

А – Максимальная скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка

bFGF – Basic fibroblast growth factor

Е – Максимальная скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка

hsCRP – С-реактивный белок, измеренный высокочувствительным методом

ICAM-1 – Inter-Cellular Adhesion Molecule 1

MCP-1 – Monocyte Chemoattractant Protein 1

NO – Оксид азота

PDGF – Platelet-derived growth factor

SCORE – системная оценка коронарного риска (Systematic Coronary Risk Estimation)

TNF α – Tumor necrosis factor α

TGF β – Transforming growth factor β

VCAM-1 – Vascular cell adhesion molecule 1

VEGF – Vascular endothelial growth factor

ВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – ведущая причина смерти в развитых странах мира [91, 122]. В Европейских странах смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) за последние 40 лет снизилась среди мужчин моложе 65 лет примерно на половину за счет эффективной терапии острых состояний и своевременной профилактики, в то время как подобной динамики в структуре смертности у женщин не наблюдается [151].

Хорошо изучены факторы риска, отраженные в Клинических рекомендациях Евразийской Ассоциации кардиологов (ЕАК) / Национального Общества по изучению атеросклероза (НОА, Россия) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза 2020 года. Согласно данному документу, к факторам риска развития и прогрессирования атеросклероза у женщин относятся: возраст старше 50 лет или ранняя менопауза (прекращение менструаций до 45 лет), курение, артериальная гипертензия (АГ), отягощенная наследственность по ССЗ (инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия у мужчин в возрасте младше 55 лет, у женщин в возрасте младше 60 лет), сахарный диабет (СД) 2 типа, абдоминальное ожирение (окружность талии более 80 см), семейная гиперлипидемия (Ia, Ib и III тип), хроническое заболевание почек (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин), ожирение (индекс массы тела (ИМТ) более 25 кг/м²) [31]. Ввиду их неоспоримой значимости и широкого использования в клинической практике указанные факторы риска принято называть традиционными.

Однако мировой опыт показывает, что заболеваемость и смертность женщин неразрывно связаны с их репродуктивным статусом, в частности, риск ССЗ увеличивается у женщин с наступлением менопаузы. По данным Framingham Study частота острых коронарных событий увеличивается в 12 раз у женщин в постменопаузе по сравнению с женщинами репродуктивного возраста [82]. Данные процессы объясняются с физиологической точки зрения: во время угасания репродуктивной функции происходят атрофические процессы в структуре

яичников и умеренная гиперплазия их стромы, сопровождающиеся относительным избытком эстрогенов, позже развивается стойкий эстрогенный дефицит и гиперандрогения [143], что отражается на регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы [38].

Однако угасание эндокринной функции у женщин происходит постепенно, поэтому рабочей группой по изучению этапов старения репродуктивной системы женщин (Stages of Reproductive Aging Workshop – STRAW) в 2001 году у женщин был выделен перименопаузальный период, начинающийся с нарушений длительности менструального цикла, заканчивающийся после двух лет аменореи [99]. Данный период сопровождается снижением числа антральных фолликулов и ростом уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). По статистике в мире количество женщин в перименопаузальном периоде увеличивается с каждым годом [127].

Несмотря на большое количество работ, посвященных особенностям развития ССЗ у женщин, обращает на себя внимание, что в преобладающем количестве исследований сравнивались группы женщин в менопаузе, часто поздней, и в репродуктивном периоде. В то время как женщинам в переходном, перименопаузальном периоде внимания уделяется меньше, хотя именно в этот период начинают действовать факторы риска, ассоциированные с атеросклерозом, и отмечено, что у женщин наблюдается ускорение атерогенеза во время менопаузального перехода [139].

По современным данным увеличение сердечно-сосудистого риска у женщин с наступлением менопаузы связано с перераспределением подкожно-жировой клетчатки, метаболическими, гемодинамическими и провоспалительными изменениями. В частности, выяснено, что дефицит эстрогенов оказывает прямое негативное влияние на сосудистую стенку [3], приводя к вазоконстрикции [81, 126]. Гипоэстрогения ассоциируется со снижением продукции оксида азота (NO), ограничением тока кальция в гладкомышечные клетки сосудов [3, 81], увеличением агрегации тромбоцитов и адгезией клеток воспаления к сосудистой стенке [3].

Взаимосвязь между уровнем эстрогенов в крови и эндотелиальной функцией подтверждается в исследованиях, отражающих колебания параметров эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) в разные фазы менструального цикла. Кроме того, назначение гормональной заместительной терапии после менопаузы приводит к коррекции эндотелиальной дисфункции (ЭД) [159, 160].

Развивающиеся в перименопаузе гипоэстрогемия, относительная гиперандрогения, замедление метаболических процессов, активация гипоталамо-гипофизарной-надпочечниковой оси и симпатической нервной системы, снижение выработки соматостатина в совокупности приводят к увеличению массы тела и изменению типа распределения жировой ткани с периферического (глютеофemorального), характерного для женщин в пременопаузе, на центральный (абдоминально-висцеральный) [42]. Абдоминальная жировая клетчатка является метаболически активным органом, её избыток приводит к гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, а так же к дислипидемии: повышению концентрации липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), триацилглицеридов (ТАГ) и снижению концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), и повышению артериального давления (АД) [3].

Так же отмечено, что наступление менопаузы сопровождается увеличением уровней провоспалительных цитокинов, в частности, интерлейкина-1 (ИЛ1), интерлейкина-6 (ИЛ6), интерлейкина-18 (ИЛ18), фактора некроза опухоли α (tumor necrosis factor α , TNF α) [78, 85, 86], которые играют значимую роль в ускорении атерогенеза.

Таким образом, большинство исследователей признают менопаузальный переход особым периодом жизни женщин, когда риск развития ССЗ увеличивается и многие патологические механизмы вовлекаются в нарушение функций сердечно-сосудистой системы (ССС) [3]. У женщин наряду с традиционными факторами риска должны приниматься во внимание и гинекологические, психосоциальные, поведенческие факторы [127, 130]. В то же время степень повышения риска ССЗ при некоторых состояниях, специфичных для женщин, независимая от традиционных факторов риска, остается неизвестной [142].

Цель и задачи исследования

Цель: оценить влияние факторов риска атеросклероза на формирование его параклинических признаков у женщин перименопаузального возраста в период менопаузального перехода и в период ранней постменопаузы.

Для достижения цели были поставлены следующие **задачи:**

1. Провести клиническое обследование, определить сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE и выявить взаимосвязь менопаузального статуса (период менопаузального перехода и период ранней постменопаузы) с традиционными и нетрадиционными факторами риска атеросклероза у женщин перименопаузального возраста.

2. Определить взаимосвязь менопаузального статуса (период менопаузального перехода и период ранней постменопаузы) со структурно-функциональными показателями сердечно-сосудистой системы у женщин перименопаузального возраста.

3. Определить взаимосвязь менопаузального статуса (период менопаузального перехода и период ранней постменопаузы) с параклиническими признаками атеросклероза общих сонных артерий у женщин перименопаузального возраста, в том числе и в ходе динамического наблюдения.

Научная новизна

Впервые показано, что выраженность факторов риска атеросклероза отличается у женщин в зависимости от менопаузального статуса. Впервые установлено, что у женщин в периоде ранней постменопаузы выше уровень общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, С-реактивного белка (измеренного высокочувствительным методом), чаще встречается абдоминальное ожирение, эндотелиальная дисфункция и нарушение диастолической функции левого желудочка по сравнению с женщинами, находящимися в периоде менопаузального перехода.

Впервые обнаружено, что у женщин в периоде ранней постменопаузы признаки субклинического атеросклероза в виде атеросклеротической бляшки по

данным ультразвукового исследования общих сонных артерий в процессе динамического наблюдения встречаются чаще, чем у женщин в периоде менопаузального перехода. Впервые установлено, что значимыми предикторами субклинического атеросклероза, наряду с традиционными факторами риска (артериальная гипертензия, избыточная масса тела и ожирение, абдоминальное ожирение), являются повышение уровня С-реактивного белка (измеренного высокочувствительным методом), наличие эндотелиальной дисфункции и нарушение диастолической функции левого желудочка у женщин перименопаузального возраста. Впервые отмечено, что нахождение в периоде ранней постменопаузы и наличие нарушений структурно-геометрической модели миокарда по данным эхокардиографии связано с повышением риска развития субклинического атеросклероза у женщин перименопаузального возраста.

На основании полученных результатов впервые построена модель для прогнозирования вероятности развития субклинического атеросклероза общих сонных артерий в динамике у женщин перименопаузального возраста.

Теоретическая и практическая значимость

Уточнение взаимосвязей менопаузального статуса с факторами сердечно-сосудистого риска и параклиническими признаками атерогенеза позволяет своевременно проводить первичную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний у женщин перименопаузального возраста, которые в большинстве относятся к группе низкого риска по шкале SCORE. Предложено использовать уровень С-реактивного белка (измененного высокочувствительным методом), параметры эндотелиальной и диастолической функции у женщин для оценки вероятности развития субклинического атеросклероза у женщин перименопаузального возраста в динамике. Для оптимизации прогнозирования развития атеросклероза по результатам исследования создана компьютерная программа «Калькулятор вероятности обнаружения параклинического атеросклероза у женщин перименопаузального возраста через 1 год».

Основные положения, выносимые на защиту

1. У женщин перименопаузального возраста в зависимости от менопаузального статуса (период менопаузального перехода или период ранней постменопаузы) имеются различия в распространенности факторов риска субклинического атеросклероза: ранняя постменопауза сопровождается проатерогенным сдвигом липидного профиля, учащением случаев абдоминального ожирения, повышением уровня С-реактивного белка (измеренного высокочувствительным методом), эндотелиальной дисфункцией и нарушением диастолической функции левого желудочка.

2. Предикторами субклинического атеросклероза при динамическом наблюдении у женщин перименопаузального возраста являются традиционные факторы кардиоваскулярного риска (артериальная гипертензия, избыточная масса тела и ожирение, абдоминальное ожирение), а так же повышение уровня С-реактивного белка (измеренного высокочувствительным методом), эндотелиальная дисфункция и нарушение диастолической функции левого желудочка.

3. Женщины перименопаузального возраста относятся к группе низкого сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE, тем не менее динамическое наблюдение в течение года выявляет у них развитие субклинического атеросклероза.

Апробация работы и публикации

Материалы данного исследования были представлены и обсуждены на IX научно-практической конференции «Оренбургские Пироговские чтения» «Актуальные вопросы хирургии, неврологии, терапии, реабилитации, сестринского дела» (Оренбург, 28 – 29 ноября 2019 г.); IV, V, VI Международном молодежном научно-практическом форуме «Медицина будущего: от разработки до внедрения» (Оренбург, 2020, 2021, 2022); V, VI Съезде молодых терапевтов в рамках XXVIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство» (Москва, 5 – 8 апреля 2021 г., 4 – 7 апреля 2022 г.); Российском Национальном конгрессе кардиологов 2021, 2022 (Санкт-Петербург, 21 – 23 октября 2021 г.,

Казань, 29 сентября – 1 октября 2022 г.); 86-ой Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием "Вопросы теоретической и практической медицины" (Уфа, 8 – 9 ноября 2021 г.); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения – 2021: Молодые ученые – Медицине» (Самара, 13 октября 2021 г.); Всероссийской научно – практической конференции с международным участием «Молодые ученые науке и практике XXI века» (Оренбург, 11 февраля 2022 г.); Евразийском конгрессе внутренней медицины 2021, 2022 (29 сентября – 1 октября 2021 г., 26 – 28 октября 2022 г.).

Опубликованы 22 печатные работы, из них 2 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ по шифру специальности 3.1.20. Кардиология (журнал «Наука и инновации в медицине», журнал «Медицинский вестник Башкортостана») и 1 статья в издании, входящем в международные реферативные базы данных и системы цитирования (GeoRef) («Международный научно-исследовательский журнал»).

Объем и структура диссертации

Диссертация представлена на 139 страницах машинописного текста, содержит 23 таблицы, 30 рисунков, 1 приложение, 178 литературных источника. Работа состоит из следующих частей: введения, первой главы, содержащей обзор литературы по данной теме, второй главы, включающей материалы и методы исследования, третьей главы, освещающей полученные результаты, четвертой главы, представляющей обсуждение результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений.

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России (ректор – профессор Мирошниченко И.В.) на кафедре внутренних болезней.

ГЛАВА 1. АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЖЕНЩИН ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Менопауза и сердечно-сосудистые заболевания

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) –доминирующая причина смерти в развитых странах мира [91, 122]. По данным Всемирной организации здравоохранения число случаев смерти от ССЗ в мире в 2019 году возросло более чем на 2 миллиона и достигло уровня 9 миллионов в год [61]. В России болезни системы кровообращения остаются одной из ведущих причин заболеваемости и лидирующей причиной смерти по данным последних лет [22, 23]. У женщин наблюдается рост распространенности ССЗ и смертности в более старших возрастных группах, чем у мужчин. Так, по данным 2017 года у мужчин смертность начинает резко возрастать с 35 лет – с 4,0 на 1000 мужчин в возрастной группе 30–34 года до 6,1 на 1000 мужчин в возрастной группе 35–39 лет, затем тенденция к росту смертности с возрастом сохраняется. А у женщин аналогичный скачок смертности происходит позже – с 4,5 на 1000 женщин в возрастной категории 50–54 года до 6,8 на 1000 женщин в возрастной категории 55–59 лет, затем смертность неуклонно растет с возрастом и достигает уровня смертности мужчин в возрастной категории старше 85 лет. У мужчин и женщин в России ведущая причина смерти в трудоспособном возрасте – ССЗ [22].

В Европейских странах смертность от ИБС за последние 40 лет снизилась среди мужчин моложе 65 лет примерно на половину за счет эффективной терапии острых состояний и своевременной профилактики, в то время как подобной динамики в структуре смертности у женщин не наблюдается [90].

Заболеваемость и смертность женщин неразрывно связаны с их репродуктивным статусом. Во время угасания репродуктивной функции происходят атрофические процессы в структуре яичников и умеренная гиперплазия их стромы, сопровождающиеся относительным избытком эстрогенов, позже развивается стойкий эстрогенный дефицит и гиперандрогения [143]. Менопауза характеризуется снижением уровня женских половых гормонов –

эстрогенов и прогестерона, которые играют большую роль в регуляции деятельности ССС [38].

Наступление менопаузы четко ассоциируется с увеличением риска ССЗ. По данным Framingham Study, частота острых коронарных событий увеличивается в 12 раз у женщин в постменопаузе по сравнению с женщинами репродуктивного возраста [82], а ранняя естественная менопауза повышает риск ИБС в 3 раза [171]. По результатам метаанализа на основании данных более 300 тысяч женщин, ранняя менопауза связана с повышенным риском развития ИБС и смертности от ССЗ [130].

В июле 2001 года рабочей группой по изучению этапов старения репродуктивной системы женщин (Stages of Reproductive Aging Workshop – STRAW) разработана система критериев оценки различных этапов функционирования репродуктивной системы женщин, начиная с подросткового возраста и до постменопаузы. Критерии совершенствовались и уточнялись, однако их ценность не вызывала сомнений. Последний пересмотр состоялся в 2011 году, предложена система критериев STRAW +10 (Приложение А), в которой оценка репродуктивной функции производится не на основании возраста, а основе параметров менструального цикла [99]. При этом отдельно выделяется перименопаузальный возраст, начинающийся с нарушений длительности менструального цикла, заканчивающийся после двух лет аменореи. Данный период сопровождается снижением числа антральных фолликулов и ростом уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ).

По статистике в мире количество женщин в перименопаузальном периоде увеличивается с каждым годом [127]. 95% женщин на текущий момент доживает как минимум до 55 лет. По прогнозам к 2025 году каждая вторая женщина в мире будет старше 45 лет [8]. По данным 2019 года в России женщины в возрасте от 40 до 54 лет составляют 10,7% населения [23].

По данным Исаевой А.С. и соавт. на выборке из 219 женщин перименопаузального возраста с низким или умеренным уровнем сердечно-сосудистого риска по шкале Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) показано, что у женщин в период перименопаузы сердечно-сосудистый риск связан с

гормональным статусом, а в возрасте 60–65 лет уровень ФСГ имеет значительное влияние на показатель SCORE [25].

По результатам работы Берихановой Р.Р. и соавт. на основе данных 330 женщин перименопаузального возраста с метаболическим синдромом установлено, что сопутствующая сердечно-сосудистая патология встречалась в 41,2% случаев [5].

Обращает на себя внимание то, что данных об особенностях развития ССЗ у женщин перименопаузального возраста с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском, первичной профилактике кардиоваскулярной патологии в данный период недостаточно.

1.2 Факторы сердечно-сосудистого риска у женщин

Длительное время преобладало мнение о том, что преимущественно мужчины страдают от ССЗ и у них более тяжелые исходы. Научные исследования редко включали женщин, не анализировалось влияние репродуктивного статуса на течение ССЗ, не учитывались особенности при организации медицинской помощи и не делался акцент на профилактических мерах для данной группы населения [7]. Однако клиническая практика показывает, что от ССЗ в абсолютных цифрах умирает больше женщин, чем мужчин. Так, в России в 2017 г. от ССЗ погибли 460 800 женщин и 402 100 мужчин, общие коэффициенты смертности от ССЗ составили 322 и 607,2 на 100000 населения соответствующего пола [22].

Консенсус российских кардиологов и гинекологов обращает внимание на тот факт, что женщины реже подвергаются углубленному обследованию до момента фиксации уже существующего ССЗ, реже им рекомендуются меры по вторичной профилактике кардиоваскулярной патологии и проводятся операции по реваскуляризации миокарда [57].

В настоящее время в научной литературе обсуждаются половые различия в патогенезе различных заболеваний, что стало основанием для формирования гендерных подходов к лечению и профилактике. Особое место имеет гендерная кардиология, поскольку отличия факторов риска, клинических проявлений,

диагностических и лечебных тактик у мужчин, и женщин наиболее выражены именно при ССЗ [19].

На фоне интереса к гендерным аспектам кардиологических заболеваний многие мировые сообщества создают клинические рекомендации по профилактике ССЗ у женщин или включают соответствующий раздел в общие рекомендации. Так, American Heart Association (АНА), начиная с 1999 г., уделяет внимание проблеме профилактики ССЗ у женщин, результатом чего стало создание соответствующих рекомендаций.

В ходе согласованной работы мультидисциплинарной команды экспертов в 2006 году в Европе разработан, а затем опубликован в 2007 году документ «Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в перименопаузе: консенсус европейских кардиологов и гинекологов», в котором проведен обзор наиболее важных факторов риска ССЗ у женщин в пери- и постменопаузе и даны рекомендации по их своевременной оценке [80].

Российские и Европейские клинические рекомендации считают основным фактором риска ССЗ мужской пол. Однако, в Европейских рекомендациях по профилактике ССЗ 2016 года (2016 European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice) подчеркивается, что некоторые специфические для женщин состояния (преэклампсия и эклампсия, синдром поликистозных яичников) опосредованно увеличивают риск ССЗ в будущем. Так же отмечено, что преждевременная менопауза у женщин моложе 40 лет связана с высоким риском развития ССЗ. Степень повышения риска ССЗ при некоторых состояниях, специфичных для женщин, независимая от традиционных факторов риска, остается неизвестной [142].

Первые Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике были представлены в 2011 году и подверглись последнему пересмотру в 2017 году. В клинических рекомендациях Кардиоваскулярная профилактика 2017 года имеется отдельный раздел «Особенности профилактики ССЗ у женщин», в нем подчеркивается влияние как общих с мужчинами, так и специфических факторов риска [7]. Женские специфические фактора риска делят на 2 категории – связанные

и не связанные с беременностью. К первым относят преэклампсию, гестационную АГ и гестационный СД. Ко вторым – синдром поликистозных яичников и преждевременную менопаузу (до 40 лет). Эксперты признают, что явных доказательств того, что специфические для женщин клинические состояния (преэклампсия, гестационная АГ и СД, преждевременная менопауза) взаимосвязаны с ССЗ независимо от традиционных факторов риска, нет. Вопрос об оптимизации стратификации риска на основании указанных состояний остается открытым [7].

Очевидно, что традиционным факторам риска – дислипидемии, курению, абдоминальному ожирению, АГ, СД, психосоциальным факторам – подвержены и мужчины и женщины, однако, значимость этих факторов для полов различна. Известно, что негативному влиянию курения и психосоциальных факторов больше подвержены женщины, чем мужчины [142].

Общепризнано, что риск развития ССЗ увеличивается с возрастом. И, если у мужчин увеличение линейное, то у женщин наблюдается ускорение атерогенеза во время менопаузального перехода [140].

Исследователи подчеркивают, что у женщин наряду с традиционными факторами риска должны приниматься во внимание и гинекологические факторы, такие как возраст наступления менархе, регулярность менструального цикла, течение и осложнения беременности, прием гормональных лекарственных препаратов, синдром поликистозных яичников, перименопауза, а также психосоциальные и поведенческие факторы (депрессия, жестокое обращение и насилие в семье) [138, 139].

По данным метаанализа когортных исследований и исследований случай-контроль установлено, что женщины с осложнениями беременности в анамнезе (ограничение роста плода, преждевременные роды, гестационной АГ, эклампсией, преэклампсией и гестационным СД) имеют более высокий риск ССЗ в будущем [149]. Обнаружена положительная связь между количеством детей и более поздним развитием ССЗ у женщин [132].

Многие авторы рассматривают преэклампсию, эклампсию и гестационный сахарный диабет как перспективные факторы риска сердечно-сосудистой патологии [77, 108, 125, 173]. По данным Wu P. et al. преэклампсия во время беременности увеличивает риск сердечной недостаточности в будущем в 4 раза [173]. Ремоделирование левого желудочка и диастолическая дисфункция, сопровождающие преэклампсию, могут сохраняться в течение 6–12 месяцев после родов, более того, последующий риск развития артериальной гипертензии в течение 2 лет увеличивается в 15 раз, что увеличивает риск хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в будущем [108]. Данная связь объясняется тем, что осложнения беременности служат предиктивным стрессорным тестом для ССС.

По данным исследования Women's Ischemic Syndrome Evaluation (WISE) установлено, что дефицит эндогенного эстрогена у женщин является значимым фактором атерогенеза и повышает риск ССЗ и смертность от ИБС [168].

При анализе литературы последних лет можно отметить, что несмотря на частичное раскрытие взаимосвязей гинекологических факторов риска и ССЗ, полная картина патогенеза атеросклероза у женщин до сих пор не сложилась. Многие исследования ограничиваются установлением факта увеличения риска ССЗ без конкретизации патологических механизмов и без оценки вклада отдельных патологии ССС в реализацию общего риска.

1.3 Ведущие механизмы поражения сердечно-сосудистой системы у женщин перименопаузального возраста

1.3.1 Гормональные изменения

Перименопаузальный период женщин характеризуется прогрессивным повышением уровня ФСГ и снижением уровня эстрадиола [158]. Известно, что рецепторы к эстрадиолу присутствуют в эндотелиальных и в гладкомышечных клетках сосудов, в миокарде. С наступлением менопаузы женщины постепенно теряют протективное влияние половых гормонов.

По современным данным увеличение сердечно-сосудистого риска возможно связано с изменением типа распределения жировой ткани, нарушением провоспалительного, метаболического и гемодинамического статуса с наступлением менопаузы. Кроме того, гипоестрогения, характеризующая менопаузу, оказывает прямое негативное влияние на состояние и функции сосудистой стенки [3].

Эстрогенам присущи эндотелий-зависимый и эндотелий-независимый сосудорасширяющие эффекты. Эндотелий-независимый вазодилатирующий эффект обусловлен прямым влиянием эстрогенов на гладкомышечные клетки сосудов [126]. Эндотелий-зависимый эффект реализуется за счет стимуляции синтеза оксида азота (NO) [81]. Так же известно, что эстрадиол активизирует миграцию, пролиферацию и дифференциацию эндотелиальных клеток сосудов [54]. Эстрадиол может стимулировать продукцию фактора роста фибробластов, сосудистого фактора роста, фактора некроза опухоли β [126].

Менопаузальные изменения характеризуются снижением уровня прогестерона [17]. Действие прогестерона на ССС не однонаправленно и модулируется в зависимости от уровня эстрогенов. С одной стороны, прогестерон принимает участие в регуляции тонуса артериол, действуя подобно антагонистам кальция, а также он обладает антиминералкортикоидным эффектом [71]. С другой стороны, доказано, что прогестерон может блокировать ЭЗВД, обусловленную эстрадиолом [172].

Известно влияние тиреотропного гормона (ТТГ) на половую систему женщин: он оказывает модулирующее влияние на уровень эстрогенов [155]. Гормоны щитовидной железы увеличивают продукцию глобулина, связывающего половые гормоны, андрогенов, снижают клиренс эстрогенов и андрогенов. Гормоны щитовидной железы действуют на рецепторы ФСГ гранулярных клеток и усиливают синтез прогестерона [83]. В большинстве исследований, посвященных оценке связи гормонального профиля щитовидной железы и возраста, отмечается возрастное снижение функции щитовидной железы [102, 137].

1.3.2 Метаболические нарушения

Развивающиеся в перименопаузе гипоэстрогения, относительная гиперандрогения, снижение скорости метаболизма, активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с усилением синтеза глюкокортикоидов, стимуляция симпатической нервной системы, снижение уровня соматостатина, действуя однонаправленно, приводят к увеличению массы тела и изменению типа распределения жировой ткани с периферического (глютеофemorального), характерного для женщин в пременопаузе, на центральный (абдоминально-висцеральный) [42]. Висцеральное ожирение вносит значительный вклад в метаболические нарушения, ассоциированные с менопаузой. Избыток абдоминальной жировой ткани ведет к инсулинорезистентности с компенсаторной гиперинсулинемией, повышению концентрации липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), триацилглицеридов (ТАГ) и снижению концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), а также к повышению артериального давления (АД). Формируется клиническая картина менопаузального метаболического синдрома [3].

Инсулинорезистентность и менопаузальный метаболический синдром могут впоследствии привести к нарушению толерантности к глюкозе и СД 2 типа. Как показали крупные международные исследования UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) и Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) в случае их манифестации суммарный риск ССЗ значительно возрастает как у мужчин, так и у женщин [84, 164]. Одно из объяснений данного процесса состоит в том, что происходит связывание протеинов плазмы крови, участвующих в липидном обмене, с глюкозой и нарушаются их функции [167]. Обращает на себя внимание, что СД 2 типа ассоциирован с большей частотой ИБС у женщин, чем у мужчин [114]. В постменопаузе число случаев СД 2 типа возрастает примерно в 3 раза по сравнению с пременопаузой, что может быть причиной вазоконстрикции у женщин, т.к. гипергликемия и продукты гликозилирования снижают продукцию NO [41].

В большом количестве проспективных исследований доказана определяющая роль в инициации и прогрессировании атеросклероза не общего холестерина, а дислипидемии – повышение в крови концентрации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и ТАГ, имеющих атерогенный характер [140]. Известно, что эстрогены существенно снижают уровень ЛПНП и ЛПОНП и повышают содержание антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [126].

Об изменениях липидного спектра во время менопаузального перехода свидетельствует исследование Z.A.Khan et al., длившееся 7 лет. По сравнению с пременопаузальными женщинами у женщин в постменопаузе был выше общий холестерин, ЛПНП, ТАГ. При этом у женщин, находившихся в постменопаузе, значимых изменений за период наблюдения не выявлено. Однако авторы уточняют, что изменения липидного спектра не коррелировали с изменением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ), скоростью пульсовой волны и индексом коронарного кальция ни в одной из групп [109].

В противоположность этому в исследовании Prague Pre and Post Menopausal Female Study (3PMFs), в течение 6 лет выявлено значимое повышение ТАГ у клинически здоровых женщин во время менопаузального перехода, ассоциировавшееся с прогрессированием субклинического атеросклероза [143].

1.3.3 Субклиническое воспаление

По данным литературы последних лет наступление менопаузы сопровождается увеличением уровней провоспалительных цитокинов, в частности, интерлейкина-1 (ИЛ1), интерлейкина-6 (ИЛ6), интерлейкина-18 (ИЛ18), фактора некроза опухоли α (tumor necrosis factor α , TNF α) [78, 85, 86], которые играют значимую роль в ускорении атерогенеза. Точные механизмы влияния эстрогенов на уровень провоспалительных цитокинов все еще не до конца изучены. Полагают, что важную роль играет модуляция эстрогеновых рецепторов, факторов транскрипции, снижение активности NO, антиоксидантных систем и изменение функции иммунных клеток [78, 86].

Существуют работы о взаимосвязи между абдоминальным ожирением, провоспалительным статусом и ССЗ у женщин в постменопаузе. Так, содержание общей и висцеральной жировой ткани в организме прямо коррелирует с концентрацией ИЛ6 [76], продуцируемого адипоцитами. ИЛ6 в значительной мере регулирует синтез С-реактивного белка (СРБ) [177]. Выяснено, что для женщин в постменопаузе характерны более высокие уровни ИЛ6 в крови [76], соответственно и более высокие концентрации СРБ. А уровень СРБ связан с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом. Данный факт подтверждается тем, что снижение массы тела влечет снижение уровня СРБ в связи с уменьшением концентрации ИЛ6, сопровождающееся снижением сердечно-сосудистого риска [142].

1.3.4 Дисфункция эндотелия сосудов

Перименопаузальный период сопровождается снижением концентрации эстрогенов, которые прямо воздействуют на все слои сосудистой стенки. Гипоэстрогения ассоциируется со снижением продукции NO и, соответственно, со снижением ЭЗВД. Кроме того, снижение концентрации эстрогенов вызывает вазоконстрикцию за счет снижения тока кальция в гладкомышечные клетки, увеличивает агрегацию тромбоцитов, адгезию клеток воспаления к артериальной стенке, способствует высвобождению факторов пролиферации гладкомышечных клеток. Влиянием эстрогенов на сосудистую стенку можно частично объяснить низкую частоту ИБС у женщин фертильного возраста [3]. Рядом авторов показано, что эстрогены влияют на функции ренин-ангиотензиновой [151, 113] и симпатической нервной системы [169], приводя к значимому повышению АД в постменопаузе.

Взаимосвязь между уровнем эстрогенов в крови и эндотелиальной функцией подтверждается в исследованиях, отражающих колебания параметров ЭЗВД в разные фазы менструального цикла. Кроме того, назначение гормональной заместительной терапии после менопаузы приводит к коррекции ЭД [159, 160].

По данным В.П. Сметник изменения в эндотелиальных клетках, вызванные гипоэстрогенией характеризуются повышением гомоцистеина, эндотелина-1, тромбоспандина-2, снижением синтеза NO, простациклина в стенках артерий [49].

Авторы отмечают, что во время менопаузы происходят изменения в системе гемостаза: отмечается повышение уровня фибриногена, факторов VII-a и VII-c, которые взаимосвязаны с инсулинорезистентностью и дислипотеинемией [49].

Таким образом, большинство исследователей признают менопаузальный переход особым периодом жизни женщин, когда риск развития ССЗ увеличивается и многие патологические механизмы вовлекаются в нарушение функций ССС [3]. На фоне большого количества исследований, посвященных сравнению женщин в менопаузе и женщин репродуктивного возраста, обращает на себя внимание небольшое количество работ о женщинах в переходном периоде. Выявление механизмов неблагоприятных изменений и оценка потенциального эффекта их модификации может способствовать персонализированному управлению ССЗ у женщин.

1.4 Роль эндотелиальной дисфункции в атерогенезе

В настоящее время эндотелий сосудов – совокупность клеток мезенхимного происхождения, выстилающая их внутреннюю поверхность – рассматривается как особая структура, выполняющая многочисленные функции, в том числе и эндокринную. Эндотелий принимает участие в регуляции сосудистого тонуса, влияет на систему гемостаза, ангиогенез, иммунный ответ, выполняет барьерную роль [10].

Формирование эндотелия происходит под влиянием не только генетических факторов, но и под действием региональной гемодинамики и клеток микроокружения. Зрелые эндотелиоциты, продолжая испытывать те же влияния, отличаются по форме, размерам, ориентации относительно оси сосуда, плотности упаковки клеток, структуре межклеточных контактов и строению базальной мембраны в зависимости от их локализации [12, 64]. В настоящее время известно

пять фенотипов эндотелиоцитов, каждый из которых ярко проявляет морфологическую и функциональную специфичность [10].

Эндотелиальные клетки активируются под действием гемодинамических факторов (в частности, скорости сдвига, давления), газового состава крови, гормонов и медиаторов – катехоламинов, вазопрессина, ацетилхолина, эндотелина, брадикинина, ангиотензина II, тромбина, цитокинов, липопротеинов, эндотоксинов [10]. Активированные эндотелиальные клетки продуцируют множество медиаторов, в том числе E-селектин, ИЛ6, интерлейкин-8 (ИЛ8), моноцитарный хемотаксический белок-1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1 – MCP-1), фактор активации тромбоцитов (Factor activador de plaquetas – PAF) [144]. Экспериментальные данные свидетельствуют, что устранение стимула активации эндотелиоцитов приводит к постепенному восстановлению исходного состояния клеток [69]. Однако длительная стимуляция влечет за собой рецепторные, биохимические и микроструктурные изменения, обуславливающие нарушение реактивности, истощение, структурные перестройки и необратимое повреждение эндотелиоцитов [94]. Таким образом, хроническая активация эндотелия может приводить к формированию «порочного круга» и развитию ЭД.

ЭД описывается как патологическое состояние, включающее смещение равновесия регуляторов-антагонистов функций эндотелия, нарушение реципрокных взаимодействий в системах с обратной связью, образование метаболических и регуляторных «порочных кругов», изменяющих функциональное состояние эндотелиальных клеток, что приводит к нарушению функции тканей и органов [12].

В соответствии с выполняемыми функциями выделяют 4 типовые формы ЭД: 1) вазомоторную – нарушение образования вазоактивных веществ; 2) гемостатическую – изменение образования тромбогенных и атромбогенных эндотелиальных факторов; 3) адгезионную – гипер- или гипоекспрессия эндотелиальных молекул адгезии; 4) ангиогенную – избыточное образование ангиогенных факторов, изменение чувствительности эндотелиальных клеток к ангиогенным факторам [40].

ЭД рассматривается как универсальное звено в патогенезе различных заболеваний, при этом, с одной стороны, она сама может способствовать формированию и прогрессированию патологического процесса, с другой стороны – основное заболевание зачастую усугубляет повреждение эндотелия [41]. В свете последних данных роль ЭД признается в патогенезе артериальной гипертензии, сахарного диабета, системных заболеваний а так же атеросклероза [12, 95].

По мнению ряда авторов [41, 88] факторами, способствующими формированию дисфункции эндотелия, в зависимости от характера основного заболевания могут являться:

- гемодинамические нарушения (пристеночное напряжение сдвига, неритмичное воздействие пульсовой волны);
- хроническая гипоксия;
- свободно-радикальное повреждение;
- дислиппротеинемии;
- гипергомоцистеинемия;
- эндогенные и экзогенные интоксикации.

Оценка функций эндотелия и выявление его дисфункции представляет значимый интерес для исследователей. Оценка вазомоторной функции эндотелия представляет собой в большинстве работ определение содержания в крови продуцируемых им активных веществ, в частности, NO и эндотелина-1, простациклина и тромбоксана A₂. NO – главный фактор, опосредующий вазодилатацию, торможение экспрессии молекул адгезии и агрегацию тромбоцитов, оказывающий антипролиферативное, антиапоптотическое и антитромботическое действие [41]. Однако отмечено, что эти вещества нестабильны и в ряде исследований рекомендуется оценивать содержание в крови их производных.

Общепризнанным маркером гемостатической функции эндотелия является фактор Виллебранда. Он синтезируется только активированными эндотелиальными клетками и обеспечивает адгезию тромбоцитов к поврежденным стенкам артерий. Доказана роль фактора Виллебранда в качестве маркера

дисфункции эндотелия при ряде ССЗ: артериальной гипертонии [161], ИБС [53, 129], фибрилляции предсердий [118].

В качестве маркеров адгезионной функции эндотелия используется выявление растворимых молекул адгезии в кровотоке, например, растворимой формы молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (soluble Vascular cell adhesion molecule 1 – sVCAM-1), молекул клеточной адгезии 1 типа (Inter-Cellular Adhesion Molecule 1 – ICAM-1). Выяснено, что образование растворимых молекул адгезии обычно связано с активацией и повреждением эндотелиальных клеток, процессами воспаления, характерными для атерогенеза [79]. Но на настоящий момент растворимые молекулы адгезии не могут считаться специфичными маркерами ЭД при любой сосудистой патологии ввиду их недостаточной изученности, противоречивых экспериментальных данных. Авторы подчеркивают необходимость дальнейшего изучения растворимых молекул клеточной адгезии с целью поиска наиболее информативных маркеров для выявления адгезионной формы дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистых и других заболеваниях [11].

Маркерами ангиогенной функции эндотелия служат факторы роста, регулирующие функциональную активность эндотелиоцитов. Наиболее часто в качестве маркеров рассматриваются фактор роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor – VEGF), тромбоцитарный фактор роста (Platelet-derived growth factor- PDGF), основной фактор роста фибробластов (basic fibroblast growth factor- bFGF) и трансформирующий фактор роста β (Transforming growth factor β - TGF β) [66, 106, 147].

В современной литературе приводится множество данных о нарушении вазомоторной функции эндотелия при атерогенезе. Многие отечественные и зарубежные работы посвящены выявлению взаимосвязи эндотелиальной дисфункции и эндогенной продукцией NO, поскольку молекула NO способна снижать тонус гладкомышечных волокон [88], замедлять агрегацию тромбоцитов [121], адгезию лейкоцитов к сосудистой стенке [103] и обеспечивать сохранение функции эндотелиальных клеток-предшественников [62].

Пусковым механизмом развития ЭД при атерогенезе является окислительный и оксидативный стресс, в ходе которого гиперпродукция эндопероксидов, эндотелинов, цитокинов и фактора некроза опухоли подавляют синтез NO [20, 34]. Данное состояние характеризуется дисбалансом между NO-зависимой релаксирующей реакцией и констрикторными эффектами ренин-ангиотензиновой системы. Ангиотензин II способствует росту и прогрессированию атеросклеротической бляшки, расщепляя брадикинин на неактивные продукты, ингибируя синтез NO, увеличивая выработку активного кислорода и вызывая «окислительный стресс» [14]. Снижение уровня NO нарушает сосудистый гомеостаз, ведет к развитию гипертензии [62], появлению атеросклеротических и тромботических изменений в сосудах и связанных с этим неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [170].

М.А. Gimbrone Jr, G. García-Cardeña в 2016 году показали неблагоприятную роль дефицита эндотелиального NO в течение атеросклероза [95]. В подтверждение этому другой группой ученых показан положительный эффект приема статинов на течение атеросклероза, опосредованный регуляцией уровня NO [119].

Значимую роль в инициации, прогрессировании атеросклеротической бляшки и развитии осложнений играет нарушение гемостатической функции эндотелия. Отмечено, что при атеросклерозе в крови повышаются уровни тромбогенных факторов – фактора Виллебранда и тканевого фактора [162], свидетельствующих дисфункции эндотелия. Кроме того, в атеросклеротической бляшке увеличивается концентрация ингибитора активатора плазминогена-1 (Plasminogen activator inhibitor-1 – PAI-1) [104], что в свою очередь так же ведет к ухудшению гемостаза.

Как маркер адгезионной функции в процессах атерогенеза хорошо изученной является молекула VCAM-1, обуславливающая селективную адгезию мононуклеаров и лимфоцитов к эндотелию за счет экспрессии на их мембранах гетеродимерного интегринового рецептора подсемейства β 1-интегринов (Very Late Antigen-4 – VLA-4). Выяснено, что повышенная экспрессия VCAM-1 характерна

для наиболее восприимчивых к атерогенезу областей сосудистой стенки, кроме того, VCAM-1 обнаруживается в циркулирующей плазме и его концентрация коррелирует с выраженностью атеросклероза [95]. Также отмечено повышение экспрессии ICAM-1 и E-селектина, что указывает на повышение адгезивной функции эндотелия при атерогенезе [123, 129]. Повышение VEGF при атеросклерозе вызывает неоваскуляризацию, рост и дестабилизацию атеросклеротической бляшки с возможным исходом в тромбоэмболические осложнения [72].

Доказана роль нарушения ангиогенной функции эндотелия в атерогенном поражении ССС. В частности, плацентарный фактор роста (Placental Growth Factor – PLGF), относящийся к семейству VEGF, рассматривается как показатель нестабильного течения атеросклероза, кроме того, более высокие уровни PLGF в плазме крови больных ИБС связаны с неблагоприятным отдаленным прогнозом [58]. Известно, что повышение уровня bFGF в крови также может служить прогностическим фактором риска рестеноза коронарных артерий после их стентирования [134]. В исследованиях выяснено, что основные эффекты TGF β при атеросклерозе обусловлены усилением хемотаксической активности моноцитов, стимуляцией синтеза белков экстрацеллюлярного матрикса, модуляцией протеолитической и миграционной активности клеток, а также ингибированием пролиферации и поддержанием дифференцированного состояния клеток [106].

Экспериментальные данные показывают, что эндотелий аорты человека с нормальным и атерогенным фенотипом по-разному экспрессируют ICAM-1, E-селектин, bFGF и TGF β . Была изучена экспрессия этих маркеров в культуре эндотелиальных клеток, полученных из аорты эмбриона человека 21 недели гестации, она оказалась в 2–8 раз выше, чем соответствующие показатели для эндотелиальных клеток, полученных от пациентов с клинически доказанным атеросклерозом. Ученые делают вывод, что на молекулярном уровне функциональная активность эндотелиоцитов при развитии атеросклероза значительно снижается, что выражается в снижении экспрессии ряда маркеров адгезии, а патогенетически значимый дисбаланс ростовых факторов,

регулирующих процесс пролиферации и ангиогенеза, проявляется главным образом на локальном уровне [33].

Таким образом, ЭД может служить одним из самых ранних маркеров и важных патогенетических звеньев атеросклероза [41, 107]. В процессе атерогенеза нарушаются все функции эндотелия, что приводит к прогрессированию бляшки и развитию осложнений. По мнению Р. Bonetti и соавт., эндотелиальный статус можно рассматривать как «интегральный показатель всех атерогенных и атеропротективных факторов» [70]. Однако не все патогенетические механизмы являются достаточно изученными. Выявление наиболее перспективных предикторов сердечно-сосудистых заболеваний среди маркеров повреждения эндотелия имеет решающее значение для профилактической медицины.

1.5 Роль субклинического воспаления в атерогенезе

Начиная с 70-х годов XX века и до настоящего времени в патогенетических механизмах атеросклероза, особенно в начальных стадиях, все большее значение придается действию иммунных факторов, неспецифическим реакциям воспаления, активации цитокинового каскада [26, 37].

Воспаление сосудистой стенки под действием повреждающих факторов начинается адгезией нейтрофилов на мембране эндотелиальных клеток и их инфильтрацией в интиму сосуда. Активированные нейтрофилы образуют активные формы кислорода, усиливающие перекисное окисление белков и липидов, денатурирующие белки и повреждающие дезоксирибонуклеиновую кислоту. При активации гранулоцитарных лейкоцитов возможно разрушение компонентов внеклеточного матрикса. В ряде исследований показано, что при генерализованном атеросклерозе регистрируется снижение фагоцитарной активности нейтрофилов на фоне увеличения способности к продукции активных форм кислорода [2, 20, 60].

Гуморальные межклеточные взаимодействия, реализующие воспаление в иммунной системе, опосредованы факторами, которые выделяются в кровь активированными клетками. В атерогенез вовлечены различные семейства молекул

воспаления: цитокины, интегрины, селектины, клеточные рецепторы, белки острой фазы воспаления и др. [37].

Цитокины — это гормоноподобные белки, вырабатываемые различными клетками (лимфоцитами, моноцитами, гранулоцитами, мастоцитами, эндотелиоцитами, фибробластами, и др. клетками), обладающие обширным спектром биологической активности, осуществляющие межклеточные взаимодействия при гемопоэзе, иммунном и воспалительном ответах, межсистемных взаимодействиях [93]. Цитокины условно делятся на группы: интерлейкины (факторы взаимодействия между лейкоцитами), интерфероны (цитокины с противовирусной активностью), факторы некроза опухолей (цитокины с цитотоксической активностью), колониестимулирующие факторы, гемопоэтические цитокины. По современным данным в процесс иммунного воспаления при атеросклерозе вовлекаются все перечисленные группы цитокинов [37].

Сложность и многофакторность иммунного ответа при атеросклерозе состоит в том, что факторы воспаления, участвующие в атерогенезе, могут оказывать разнонаправленные эффекты — либо проатерогенный, либо атеропротекторный [96, 117]. Баланс между провоспалительными и противовоспалительными факторами является определяющим для прогрессирования атеросклероза [37]. Провоспалительными и, соответственно, проатерогенными, на сегодняшний день считаются СРБ, Е-селектин, эндотоксин, TNF α , ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ8, ИЛ12, ИЛ18, макрофагальный хемоаттрактантный протеин, лейкотриены, продукты деградации липоксигеназы, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor – GM-CSF) и другие. К противовоспалительными и, значит, атеропротекторными относят ИЛ4, ИЛ10, TGF- β и PDGF [26]. Роль многих цитокинов в атерогенезе остается не до конца изученной.

Многие исследователи рассматривают атеросклероз как болезнь, сущность которой состоит в нарушении сосудистого восстановления [1, 85]. Повреждения сосудов вызывают воспалительный ответ, который реализуется путем привлечения

дендритных клеток, Т-лимфоцитов, макрофагов 1 типа. Провоспалительный клетки секретируют хемо- и цитокины, в частности ИЛ1, ИЛ6, хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации (Regulated on activation, normal T expressed and secreted – RANTES), макрофагальный белок воспаления (macrophage inducible protein 1 β – MIP-1 β), TNF α , MCP-1, привлекают гемопоэтические стволовые клетки, макрофагов 2 типа, другие клетки, которые способствуют восстановлению и обновлению эндотелия. Противовоспалительные клетки экспрессируют такие факторы, как интерлейкин – 3 (ИЛ3), ИЛ8, колониестимулирующий фактор гранулоцитов (Granulocyte colony-stimulating factor – G-CSF), VEGF, тромбозин, эпителиальный нейтрофил- стимулирующий пептид (epithelial-derived neutrophil-activating peptide-78 – ENA-78). Если в данном процессе преобладает провоспалительный ответ, то последующее повреждение тканей прогрессирует, если же преобладают противовоспалительные механизмы, то эндотелий активно регенерирует [100].

В настоящее время ученые сходятся во мнении, что одними из основных начальных факторов гиперпродукции цитокинов при атеросклерозе являются модифицированные (в частности, окисленные) ЛПНП [93]. В процессе формирования атеросклеротической бляшки активированные лейкоциты и макрофаги выделяют активные радикалы, которые участвуют в реакциях перекисного окисления липидов. Модифицированные ЛПНП – главенствующие аутоантигены атерогенеза, входящие в состав иммунных комплексов [1]. Так, было доказано, что в числе основных медиаторов трансформации макрофага в пеннистую клетку следует назвать липопротеиды, подвергнувшиеся окислительной модификации, гликолизированные липопротеиды, конъюгаты липопротеидов с гликозаминогликанами [39]. Кроме того, известно, что данная группа ЛПНП вызывает миграцию гладкомышечных клеток и их пролиферацию, которое поддерживается собственными митогенами. Имеется множество исследований, свидетельствующие, что и сами цитокины принимают участие в процессах окисления ЛПНП [1]. Вышеуказанные процессы ведут к прогрессированию атеросклероза.

Механизмы неспецифического воспаления лежат не только в основе инициации и прогрессирования атеросклеротических поражений сосудов, но и играют важную роль в дестабилизации атеросклеротических бляшек, что провоцирует развитие атеротромбозов и сердечно-сосудистых осложнений [148]. Биологические эффекты цитокинов включают индукцию апоптоза. Апоптотический механизм клеточной гибели оказался характерным для основных этапов атеросклеротического процесса. Так, апоптирующие макрофаги играют роль в формировании липидного ядра, тогда как гибнущие гладкомышечные клетки утолщают фиброзную покрышку бляшки, способствуя её разрыву по наружному краю [1]. Выяснено, что нарушение клеточного равновесия в сторону деструктивных процессов в результате экспрессии и усиления активности провоспалительных цитокинов снижает прочность капсулы, активизирует протромботический статус, что ведет к повреждению покрышки и развитию осложнений [96]. Последующий склероз и кальциноз стенки сосуда приводят к деформации и сужению его просвета вплоть до полной облитерации [28].

Ряд авторов полагают, что взаимодействие медиаторов воспаления между собой и с окружающими тканями, равновесие системы провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, факторов роста, регулирующих их выработку и взаимовлияние, а также привлекающих к месту воспаления новые иммунокомпетентные клетки, определяет степень перехода обратимой обструкции внутренней стенки сосудов в необратимую и, следовательно, определяет тяжесть атеросклероза [37].

Данная гипотеза подтверждается множественными отечественными и зарубежными авторами. Содержание Т-хелперов 1 типа (Th1), гемопоэтических регуляторных цитокинов и их подавление Т-хелперами 2 типа (Th2) в исследованиях показало взаимосвязь со степенью атеросклероза. Есть значительная разница между концентрацией про- и противовоспалительных цитокинов между пациентами с ишемической болезнью сердца (ИБС) и без неё [84]. У женщин с ИБС значительную роль играют противовоспалительные цитокины, секретируемые Th2. Кроме того, отмечено, что у женщин ИБС

значительно чаще ассоциируется с аутоиммунными заболеваниями, что указывает на возможные гендерные различия иммунных механизмов формирования ИБС и атеросклероза.

Воспалительная гипотеза атеросклероза предполагает, что некоторые воспалительные биомаркеры, такие как ИЛ6, связаны с атерогенезом и прогнозируют риск последующих неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [100]. С точки зрения атеросклеротического процесса ИЛ6 интересен как провоспалительный, гепатоцитактивирующий фактор, продуцируемый моноцитами, макрофагами, лимфоцитами, фибробластами и эндотелиальными клетками. Экспериментально выяснено, что ИЛ6 существенно влияет на синтез белков острой фазы воспаления гепатоцитами. Известно, что ИЛ6 способствует как обострению хронических, так и хронизации острых воспалительных процессов. Выделяясь несколько позже, чем ИЛ1 и TNF α , ИЛ6 подавляет их образование (они же, наоборот, симулируют его выделение) и поэтому относится к цитокинам, завершающим развитие воспалительной реакции [26]. Кроме того, ИЛ6 стимулирует экспрессию в сосудистой стенке провоспалительных и протромботических факторов – тканевого фактора, моноцитарного хемотаксического фактора-1, матриксных металлопротеиназ. ИЛ6 обладает тромбогенным действием вследствие влияния на фибриноген и тромбоциты. Усиление прокоагулянтной активности также связывают с повышенным синтезом ИЛ1 и ИЛ6 в атеросклеротической бляшке. О значении ИЛ6 говорит тот факт, что в ряде проспективных исследованиях показано значение ИЛ6 в качестве предиктора клинических проявлений атеросклеротического поражения сосудов у здоровых лиц без признаков сердечнососудистых заболеваний [1].

В исследовании *Stabilization of atherosclerotic plaque by initiation of darapladib therapy (SABILITY)* при участии 15 828 человек обоего пола со стабильной ИБС было выяснено, что ИЛ6 имеет независимую взаимосвязь с риском крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в частности инфаркта миокарда, инсульта, срочной коронарной реваскуляризации по поводу острой ишемии миокарда, сердечно-сосудистой смертью. Кроме того, ИЛ6 имел прямую

ассоциацию со смертностью от всех причин и смертностью от онкологических заболеваний. Аналогичные результаты показало исследование The Tromso study, в котором у участников было изучено 28 биомаркеров воспаления и данные сопоставлены с наличием и прогрессированием атеросклеротических бляшек в общей сонной артерии по данным ультразвукового исследования (УЗИ). Установлено, что ИЛ6 являлся независимым предиктором прогрессирования атеросклеротических бляшек в сонной артерии. Кроме того, авторы отмечают, что такие маркеры воспаления, как миелопероксидаза и каспаза-1 так же являлись независимыми предикторами прогрессирования атеросклеротического поражения. Исследователи сделали вывод, что ИЛ6 может служить маркером прогрессирования атеросклероза в общей популяции и играть важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [86].

Результаты существующих на настоящее время исследований свидетельствуют о различной диагностической значимости маркеров воспаления в разные стадии атеросклеротического процесса. Возможные связи между активностью неспецифического воспаления и атерогенезом изучались ранее в ряде исследований. Результаты этих исследований достаточно противоречивы и неочевидны. Можно обратить внимание на то, что до сих пор не определены основные биомаркеры воспаления, ответственные за прогрессирование исключительно атеросклероза на всех стадиях. Так, например, имеются данные о том, что концентрации цитокинов ИЛ1 и TNF α повышаются на стадии формирования «незрелой» атеросклеротической бляшки и играют одну из главных ролей в развитии атеросклеротического очага на стадии молодой стабильной бляшки, однако затем, на стадии дестабилизации и атеротромбоза, повышаются концентрации ИЛ6, -8 и СРБ [56]. По данным Framingham Study, уровни СРБ менее 1 мг/л, 1–3 мг/л и >3 мг/л соответствовали низкому, умеренному и высокому риску развития сердечно-сосудистых событий, однако показатель СРБ не включен в итоговую шкалу стратификации риска [150].

Несмотря на большое количество работ, посвященных изучению воспалительных показателей крови при атеросклерозе, до настоящего времени нет

единого мнения о характере и степени воспалительной реакции, что позволило бы стратифицировать пациентов к группе высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений на основании цитокинового профиля. Во многих исследованиях формулируется предположение, что роль различных цитокинов, а соответственно, и их сывороточный уровень зависит от этапа формирования атеросклеротической бляшки.

Концепция о роли воспаления в патогенезе атеросклероза и его осложнений рассматривает гипотезу связи факторов риска с клеточными и молекулярными изменениями, лежащими в основе этой болезни. Согласно ей, фундаментальная роль воспаления и активации цитокинового каскада в развитии атеросклероза может привести к новым терапевтическим подходам, избирательно воздействующим на воспалительный процесс, медленно «тлеющий» в атероме, и на отдельные медиаторы иммунного процесса. Но неоднозначность данных и небольшие масштабы уже существующих исследований, требуют дальнейшей работы в этой области.

1.6 Значение субклинического атеросклероза для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний

Меры первичной профилактики ССЗ наиболее эффективны, если учтены основные факторы риска их развития. Для определения сердечно-сосудистого риска предложены стратификационные шкалы – европейская (Systematic Coronary Risk Evaluation – SCORE), Фрамингемская (Framingham Risk Score – FRS), the Reynolds Score и др., оценка риска по данным шкалам является основой выбора стратегии профилактики в России и за рубежом. Однако, оценка риска по этим шкалам позволяет определить популяционный риск, а индивидуальный риск развития ССЗ часто остается недооцененным [9].

Несколько крупных исследований показали, что значительная часть сердечно-сосудистых катастроф (инфаркт миокарда, инсульт, внезапная сердечная смерть) происходят у лиц с изначально низким или умеренным риском по стандартным шкалам [65, 145], так, по данным исследования NHANES 95% случаев

первого инфаркта миокарда происходят среди женщин с низким риском по Фрамингемской шкале оценки риска. Представленные данные свидетельствуют о возможности существенной недооценки вероятности развития ССЗ и из осложнений при скрининговом обследовании пациентов с использованием стандартных шкал оценки риска. Первичные коронарные исходы часто наблюдаются у лиц с низким расчетным уровнем риска, к которым относится большинство обследуемых относительно молодого возраста, особенно женщин [6].

В рекомендациях Американского колледжа кардиологов и Американской ассоциации сердца по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний 2019 года (Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease, 2019) отмечено, что всем инструментам оценки сердечно-сосудистого риска присущи свои ограничения и оценка популяционного риска по шкалам должна быть интерпретирована в свете индивидуальных особенностей пациента. Кроме того, указано, что для пациентов с пограничным и промежуточным риском имеет смысл использовать дополнительные факторы риска при определении тактики первичной профилактики ССЗ (рекомендация IIa B-NR), в частности исследователи считают целесообразным определять уровень коронарного кальция в это подгруппе пациентов [67].

Для точной оценки индивидуального риска ССЗ используют дополнительные методики, позволяющие выявить субклинический атеросклероз, в частности, УЗИ сонных артерий с определением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) и выявлением атеросклеротических бляшек, определение лодыжечно-плечевого индекса и поток-опосредованной дилатации артерий, оценку скорости распространения пульсовой волны между различными артериальными сегментами, кальциевый индекс коронарных артерий.

По современным данным субклинический атеросклероз сонных артерий рассматривается как независимый фактор, связанный с ростом распространенности ССЗ и смертности от данной патологии [101, 161]. Данные о встречаемости субклинического поражения артерий различны. По статистике в России распространенность атеросклероза по результатам УЗИ сонных артерий среди

мужчин среднего возраста составляет 62%, среди женщин — 37,8% [179]. По результатам исследования PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis), целью которого являлась оценка распространенности атеросклероза сонных артерий среди лиц без клинических проявлений атеросклероз, среди лиц в возрасте 40–54 лет частота каротидного атеросклероза у мужчин составила 36%, у женщин – 24% [89]. По данным Уразалиной С. Ж. и соавт. среди лиц с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE субклинический атеросклероз сонных артерий обнаружен у 67,1% мужчин и 56,8% женщин [55].

В настоящее время мировое сообщество активно обсуждает необходимость измерения ТКИМ для стратификации сердечно-сосудистого риска. Несмотря на простоту доступа и лучшую воспроизводимость изменения ТКИМ в общей сонной артерии имеются существенные различия между исследованиями в определении диапазона значений ТКИМ, что зависит от метода расчета этого показателя, количества анализируемых сегментов, их локализации, а также некоторых технических аспектов [133].

Согласно Европейским рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний 2016 года (European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice, 2016) величина ТКИМ является независимым предиктором ССЗ, и, возможно, имеет большее прогностическое значение у женщин, по сравнению с мужчинами, однако в связи с отсутствием единых стандартов определения и измерения ТКИМ, параметры ТКИМ отличаются низкой воспроизводимостью и высокой вариабельностью результатов у одного и того же пациента. Европейские эксперты не рекомендуют систематическое ультразвуковое измерение ТКИМ для уточнения степени риска пациента. В то же время ученые подчеркивают, что измерение площади и толщины атеросклеротической бляшки в дополнение к ТКИМ повышает точность прогнозирования ССЗ и их ультразвуковая оценка в сонных артериях может, в некоторых случаях, рассматриваться как модификатор риска развития ССЗ [142].

В соответствии с российскими рекомендациями по кардиоваскулярной профилактике 2017 года (Кардиоваскулярная профилактика 2017) скрининговое

УЗИ сонных артерий для выявления атеросклеротических бляшек и утолщения ТКИМ в общей популяции лиц без клинических признаков атеросклероза для оценки сердечно-сосудистого риска не показано (класс рекомендации III, уровень A). Однако, авторы указывают, что у лиц, имеющих традиционные факторы риска ССЗ, методы визуализации сосудов могут быть использованы для уточнения степени риска развития данных заболеваний и их неблагоприятных исходов. Эксперты отмечают необходимость дополнительных данных для стандартизации методов визуализации субклинического поражения сосудов, оценки возможных затрат и последующей реклассификации пациентов. Указано, что степень выраженности атеросклеротического процесса не всегда в точности коррелирует с уровнями традиционных факторов риска, в связи с этим рассматривается возможность использования неинвазивных методов визуализации сосудов для уточнения степени сердечно-сосудистого риска и улучшения его прогностической значимости. Выявление признаков субклинического атеросклероза у лиц с умеренным сердечно-сосудистым риском может быть основанием для более агрессивной профилактической тактики [7].

В настоящее время проведено множество исследований связи ТКИМ как маркера субклинического атеросклероза с риском сердечно-сосудистых заболеваний. P. Prati et al. показали, что у здоровых людей (18–99 лет), наблюдаемых в течение 12 лет, возрастание ТКИМ на 1 мм увеличивало прогностическую ценность высокой оценки риска по Фрамингемской шкале при прогнозировании инсульта [145]. В то же время у здоровых взрослых (19–90 лет), наблюдаемых в течение 4,2 лет, ТКИМ была независимым предиктором инсульта, инфаркта миокарда и смерти [120]. В исследовании M. Rosvall et al. приняло участие 5163 шведских мужчин и женщин, не страдающих ССЗ, их наблюдали в течение 7-летнего периода в отношении фатального или нефатального инфаркта миокарда или смерти от ИБС. Было выявлено, что ТКИМ была достоверно связана с коронарными событиями, но не была связана с краткосрочной или долгосрочной смертностью после события [153].

Таким образом, субклиническое атеросклеротическое поражение сонных артерий часто встречается у лиц с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском по традиционным шкалам оценки, что может являться одним из ключевых факторов высокой распространённости кардиоваскулярных событий в данной группе населения. Учет субклинического атеросклероза по данным ультразвуковых методик может значимо улучшить первичную профилактику ССЗ.

1.7 Связь между ультразвуковыми параметрами артериального русла

Известно множество работ, доказывающих диффузную природу атеросклероза и показывающих взаимосвязь между функциональными и морфологическими изменениями в артериях в условиях атерогенеза [13, 30, 75]. По данным литературы связь между снижением показателей вазодилаторной функции сосудов и увеличением ТКИМ сонных артерий выявляется у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [111], с выявленным атеросклеротическим процессом различных локализаций [4, 87, 124, 135], артериальной гипертензией [112, 156], у лиц без клинических признаков атеросклероза, но с наличием факторов риска ССЗ [73]. Однако представленные исследования проводились на основе небольших выборок (от 10 до 136 человек). Данные более крупных исследований противоречивы. В ряде работ (выборка более 1000 человек) среди лиц с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа статистически значимой связи между ТКИМ и показателями поток-зависимой вазодилатации выявлено не было [174, 176]. Однако по результатам Yao et al. обнаружена обратная взаимосвязь между показателями поток-зависимой вазодилатацией плечевой артерии и ТКИМ среди здоровых лиц (n=1083) [175]. Аналогичная тенденция выявлена и в работе Juonala et al., выполненной при участии 2109 человек [105].

Так, по результатам исследования M. Shechter et al., в которое было включено 435 клинически здоровых человек (средний возраст 54 ± 12 лет, 65% мужчин) у лиц с ЭД кардиоваскулярные события происходили достоверно чаще [157]. Аналогичные данные получены в проспективном исследовании L. Rylis̄kytė et al., в

котором приняли участие 2728 человек (средний возраст $53,9 \pm 6,2$ года) с метаболическим синдромом, но без установленных ССЗ. Было показано, что частота сердечно-сосудистых событий достоверно повышается со снижением показателей поток-зависимой вазодилатации [154]. По данным N. Gokce et al. у людей, страдающих ИБС (n= 187 человек), наличие ЭД по результатам оценки поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии так же является независимым фактором сердечно-сосудистого события [92].

Можно отметить, что отдельно когорта женщин в приведенных исследованиях не изучалось, не выяснена связь между функциональным и морфологическим состоянием сосудов у женщин и связь данных параметров с менопаузальным статусом. Вопрос о влиянии дисфункции сосудов на прогноз ССЗ у женщин остается открытым.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Объект исследования

Исследование выполнено на базе Клиники адаптационной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России) в период с 2019 по 2022 годы.

Работа соответствует «Правилам клинической практики в Российской Федерации», утвержденным Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г. и Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками от 2000 г. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (Протокол заседания Локального Этического Комитета ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России № 234 от 23.09.2019).

Участники исследования ознакомились с целями и основными положениями исследования, подписали информированное добровольное согласие на участие.

Объем исследования был рассчитан в программе Statistica 12.0 для Windows с использованием модуля «Анализ мощности – оценка объема выборки» для двух пропорций с использованием z-критерия.

Исследование ставит целью изучение параклинических признаков атеросклероза и их связь с традиционными и нетрадиционными факторами риска ССЗ у женщин перименопаузального возраста. Тип исследования – открытое скрининговое обсервационное когортное проспективное исследование параклинических признаков атеросклероза у женщин перименопаузального возраста.

В период с 2019 г. по 2021 г. осуществлялся набор 80 женщин в возрасте 45–55 лет, находящихся в менопаузальном переходе или в ранней постменопаузе, без клинических признаков атеросклероза из числа пациенток Клиники адаптационной терапии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, пришедших на профилактическое консультирование к врачам терапевтического и гинекологического профиля.

Критерии включения:

1. женщины перименопаузального возраста 45-55 лет, находящиеся в периоде менопаузального перехода (стадия -2 или -1 по классификации STRAW+10) или в периоде ранней постменопаузы (стадия +1b по классификации STRAW+10);
2. подписание добровольного информированного согласия пациента на участие в исследовании форма, которого одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России.

Критерии исключения:

- сердечно-сосудистая патология, связанная с атеросклерозом и выявленная клинически (ишемическая болезнь сердца: острый коронарный синдром (инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия) в анамнезе, стабильная стенокардия, коронарная реваскуляризация в анамнезе, инсульт и транзиторная ишемическая атака, заболевания периферических артерий);
- вторичная артериальная гипертензия;
- сахарный диабет 1 и 2 типов;
- ревматические заболевания;
- гинекологические заболевания;
- клапанные пороки сердца, кардиомиопатии различной этиологии;
- больные, перенесшие хирургические операции или инфекции в течение последних 8 недель;
- семейная гиперлипидемия по анамнестическим данным;
- иммунодефицит первичный и вторичный;
- хронические инфекции, в стадии обострения;
- заболевания печени и почек в стадии декомпенсации;
- онкологические заболевания различной локализации;
- злоупотребление алкоголем;
- прием заместительной менопаузальной терапии, прием гормональных контрацептивов;

- отказ пациента от участия в исследовании.

Во время предварительного этапа участницы были осмотрены гинекологом, исключены гинекологические заболевания, установлен менопаузальный статус и стадия старения репродуктивной системы по классификации STRAW+10.

Набраны 2 равные группы: в первую группу (менопаузального перехода) вошли женщины с вариабельностью длительности менструального цикла, различием в длительности соседних циклов более 7 дней, интервалами аменореи более 60 дней, что соответствует стадиям -2 и -1 по классификации STRAW+10. Во вторую группу (ранней постменопаузы) вошли женщины с длительностью менопаузы от 1 до 2 лет, последний менструальный цикл определялся ретроспективно, что соответствует стадии +1b по классификации STRAW+10.

На первом этапе у всех участниц проведен сбор анамнеза, физикальный осмотр, комплексное лабораторное и инструментальное исследование. Согласно Европейским рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (2016) и Российскими рекомендациями по кардиоваскулярной профилактике 2017 года (Кардиоваскулярная профилактика 2017) за атеросклеротическую бляшку принималось фокальное утолщение стенки сосуда на $\geq 50\%$ или фокальная область с ТКИМ $\geq 1,5$ мм, которая выступает в просвет сосуда [7, 142]. На основании полученных данных определено влияние менопаузы на изученные параметры, оценено влияния менопаузального статуса на факторы риска атерогенеза и состояние ССС.

Перед вторым этапом исключены женщины с выявленным атеросклеротическим поражением общих сонных артерий. Второй этап включал повторное УЗИ общих сонных артерий через год. Данные женщин, у которых был диагностирован субклинический атеросклероз по результатам первого УЗИ сонных артерий не были использованы для оценки связи между изучаемыми факторами и атерогенезом.

По итогам первого и второго этапа исследования проведен статистический анализ данных, сформулированы выводы исследования и разработана

компьютерная программа и практические рекомендации. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.

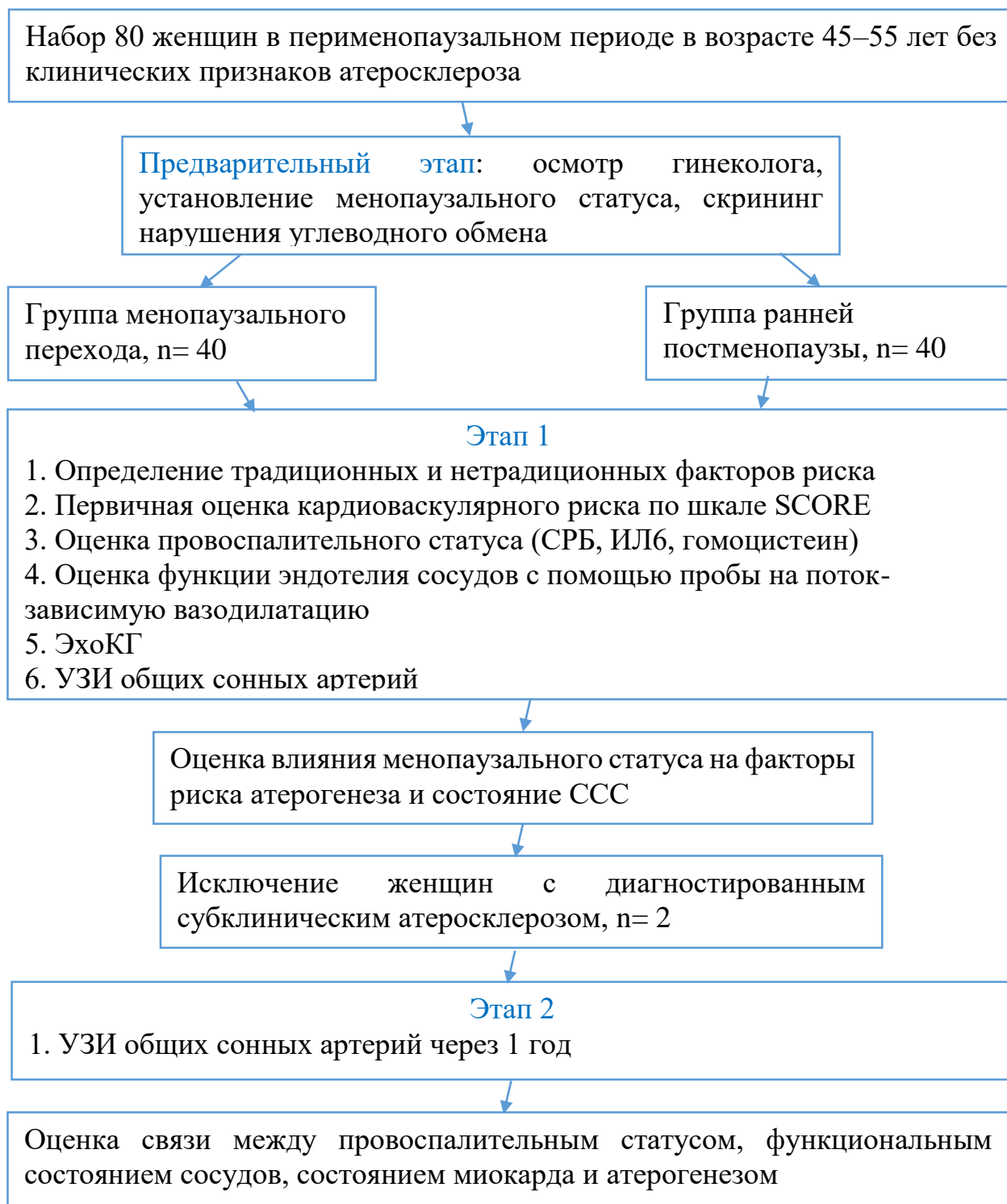


Рисунок 2.1. Дизайн исследования

2.2 Методы физикального обследования

На момент включения в исследование данные о каждой участнице вносились в индивидуальную карту пациента. В карту пациента вносилась анкета пациента, результаты лабораторных и инструментальных методов обследования. Анкета включала дату рождения, сведения о курении, употреблении алкоголя, данные о физической активности, диете, хронических заболеваниях, принимаемых лекарственных средствах, семейном анамнезе по ССЗ, возрасте менархе, количестве беременностей, родов, аборт, потерь беременности, преэклампсии/эклампсии, гестационном сахарном диабете и артериальной гипертензии, дату последней менструации.

Согласно Европейским рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (2016) низкой физической активностью считалась физическая нагрузка, менее 150 минут в неделю умеренной физической активности (30 минут 5 дней в неделю) или менее 75 минут в неделю активной аэробной нагрузки (15 минут 5 дней в неделю). Избыточным считалось употребление соли более 5г в день. Недостаточным потреблением считалось употребление менее 200 г (2-3 порции) овощей и/или менее 200 г (2-3 порции) фруктов в день [142].

У всех участниц проведен клинический осмотр, измерены антропометрические показатели (индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), соотношение ОТ/ОБ).

Антропометрические измерения (рост и вес) проводились в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации (ГОСТ Р 52623.1-2008 Технологии выполнения простых медицинских услуг функционального обследования). Рост участниц был измерен стоя, без обуви, не запрокидывая голову. Обследуемые касались вертикальной поверхности ростомера четырьмя точками: пятками, ягодицами, межлопаточной областью и затылком. После фиксации горизонтальной планки ростомера участницы покидали ростомер. Результат фиксировался с точностью 0,1 см.

Измерение массы тела проводилось однократно с помощью электронных медицинских напольных весов. Измерение проводилось натощак без одежды и обуви с точностью до 0,1 кг. В соответствии с Рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов, расчет индекса массы тела (ИМТ) проводился по формуле Кетле [150]:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$$

В соответствии с критериями Российской ассоциации эндокринологов избыточная масса тела определялась при ИМТ 25–29,9 кг/м². Ожирение 1 степени определялось при ИМТ 30–34,9 кг/м², ожирение 2 степени – при ИМТ 35–39,9 кг/м², ожирение 3 степени определялось при ИМТ выше 40 кг/м² [15].

Измерение ОТ, ОБ, ОШ проводилось в вертикальном положении пациента, без одежды и обуви, с точностью до 0,1 см. Параметры измерены в фазе выдоха при нормальном дыхании. Каждое измерение повторено дважды, при условии разницы между ними в пределах 1 см, рассчитывалась и учитывалась средняя величина. ОТ измерялась по средне-подмышечной линии между вершиной гребня подвздошной кости и нижним краем двенадцатого ребра. ОБ измерялось вокруг самой широкой части ягодиц, лента держалась параллельно полу. ОШ измерена по линии, проходящей через середину шейного отдела позвоночника и ларингеального выступа.

По Рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (2020 г.) у женщин признаком абдоминального ожирения признается ОТ > 80 см [15]. При оценке ОШ за признак абдоминального ожирения принято значение ОШ > 33 см.

Всем участницам измерено систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД). Все данные объективного осмотра заносились в индивидуальную анкету пациента.

АД измерялось согласно принципам Российского кардиологического общества, изложенным в Клинических рекомендациях «Артериальная гипертензия у взрослых», 2020 с помощью откалиброванного ручного тонометра. Измерение АД проводилось в положении сидя 2 раза с интервалом 1-2 минуты после 5-минутного отдыха. Ещё одно дополнительное измерение АД проводилось при

разнице между первыми двумя более 10 мм рт.ст. В течение часа до измерения АД участницы избегали курения, физических нагрузок, употребления кофе, крепкого чая и использования симпатомиметиков. Измерение АД проводилось на лучевой артерии. При измерении рука располагалась на горизонтальной поверхности, манжету накладывали на 3-5 см выше локтевого сгиба на уровне сердца. В индивидуальную карту заносилось среднее значение АД [27].

Постановка диагноза АГ, установление степени АГ и стадии гипертонической болезни, проводилось по диагностическим критериям Российского кардиологического общества [27].

2.3 Методы лабораторного исследования

Всем пациентом проводился биохимический анализ крови с изучением показателей липидного и углеводного обмена. Забор крови осуществлялся в лаборатории Клиники адаптационной терапии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России утром, натощак (не менее, чем через 8 часов после последнего приема пищи), после 15-минутного отдыха. Венепункция и взятие образца крови производились с помощью вакуумной стерильной одноразовой пробирки. Пробирки с образцом крови центрифугировались при комнатной температуре в течение 10–15 мин со скоростью 1000–1200 оборотов в минуту. Сыворотка крови отделялась и использовалась для дальнейшего изучения.

С помощью автоматического биохимического анализатора определялись уровни общего холестерина (ОХС), ЛПВП, ЛПНП, ТАГ, глюкозы, креатинина в сыворотке крови участниц. ХС ЛПОНП находили расчетным путем:

$$\text{ХС ЛПОНП (ммоль/л)} = \text{ТАГ} / 2,18,$$

где ТАГ – триацилглицериды.

Индекс атерогенности (ИА) вычислен по формуле:

$$\text{ИА} = (\text{ХС} - \text{ЛПВП}) / \text{ЛПВП},$$

где ХС – общий холестерин, ЛПВП- холестерин липопротеидов высокой плотности.

Оценка 10-летнего риска фатальных ССЗ проводилась по шкала SCORE для стран очень высокого риска согласно Европейским рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (2016) [141].

Оценивалась расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) по формуле СКD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, 2011) [116] для женщин белой расы.

При уровне креатинина $\leq 0,7$ мг/дл (≤ 62 мкмоль/л):

$$\text{pСКФ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = 144 \times (\text{креатинин}/0.7) - 0.329 \times (0.993)^{\text{возраст}}$$

При уровне креатинина $> 0,7$ мг/дл (> 62 мкмоль/л):

$$\text{pСКФ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = 144 \times (\text{креатинин} / 0.7) - 1.209 \times (0.993)^{\text{возраст}}$$

Проведена оценка гомоцистеина С, интерлейкина-6 (ИЛ6), С-реактивного белка высокочувствительным методом (hsCRP) с помощью иммуноферментного анализа на микропланшетном фотометре Bio-Rad Model 680 с помощью коммерческих наборов Axis-Shield Diagnostics Ltd. (Великобритания), Вектор-Бест (Россия), Вектор-Бест (Россия) соответственно.

Методом иммуноферментного анализа оценивали гормональный статус женщин: ТТГ, ФСГ – на микропланшетном фотометре Bio-Rad Model 680 с помощью коммерческих наборов Вектор- Бест (Россия).

2.4 Методы инструментального исследования

2.4.1 Ультразвуковое исследование сосудов

Всем участницам проводили ультразвуковое исследование общих сонных артерий на аппарате Philips EPIQ 7, а так же пробу на поток-зависимую вазодилатацию правой плечевой артерии по методике D.S. Celermajer и соавт. (1992) [74]. Для изучения сосудов использован мультислотный линейный датчик (4–18 МГц). Ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) общих сонных артерий включало исследование в В-режиме, импульсные, цветной, непрерывный и энергетический доплеровские методы. В В-режиме оценивали внутрипросветный диаметр общей сонной артерии (мм), ТКИМ (мм), наличие внутрипросветных

образований и степень нарушения проходимости просвета сосуда (%). Данный этап исследования представлен на рисунке 2.2. Оценка диаметра сосуда, ТКИМ и гемодинамических параметров кровотока (пиковая систолическая скорость кровотока (V_{ps}), максимальная конечно диастолическая скорость кровотока (V_{ed}), усредненная по времени максимальная скорость кровотока (TAMX), индекс периферического сопротивления (RI), пульсационный индекс (PI)) производилась в общей сонной артерии на 1-1,5 см проксимальнее бифуркации по задней (по отношению к датчику) стенке артерии. За атеросклеротическую бляшку принималось фокальное утолщение стенки сосуда на $\geq 50\%$ или фокальная область с ТКИМ $\geq 1,5$ мм, которая выступает в просвет сосуда в соответствии с Европейскими рекомендациями по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (2016) и Российскими рекомендациями по кардиоваскулярной профилактике 2017 года [7, 142].

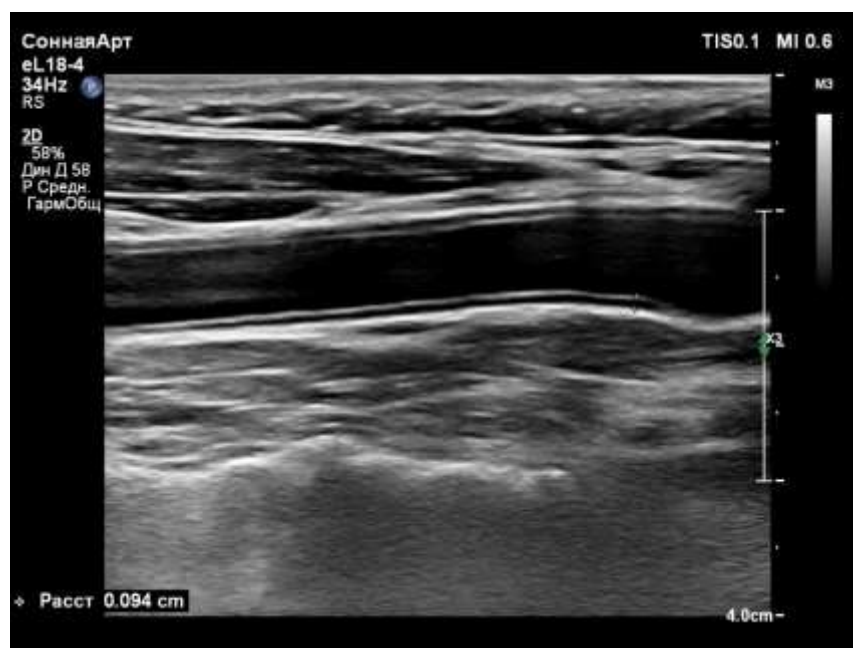
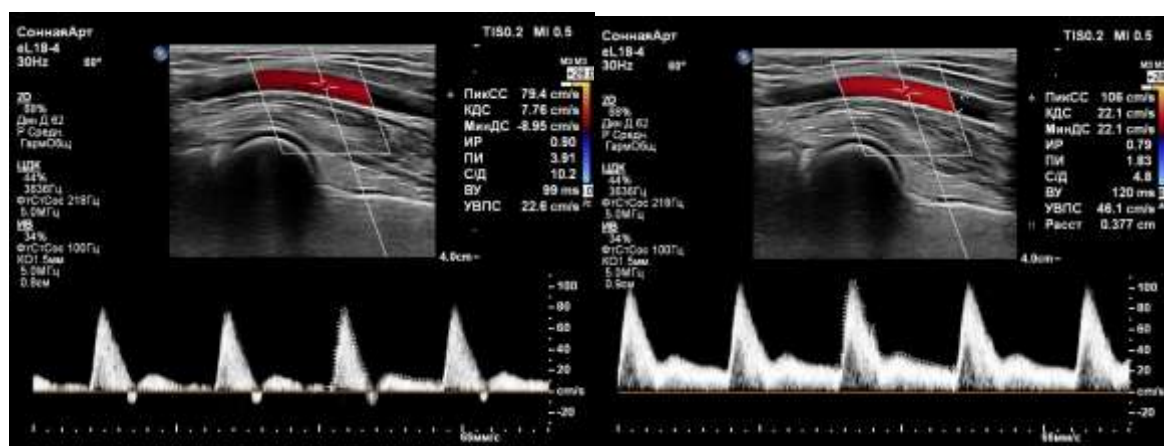


Рисунок 2.2. Измерение диаметра и толщины комплекса интима-медиа в ходе проведения ультразвукового исследования общей сонной артерии (В-режим)

Оценка ЭЗВД производилась на том же аппарате на правой плечевой артерии с датчиком высокого разрешения на продольном ультразвуковом срезе на 5 см выше локтевого сгиба. Проводилось измерение базального диаметра плечевой артерии и скоростных показателей тока крови (пиковая систолическая скорость

кровотока (V_{ps}), максимальная конечно диастолическая скорость кровотока (V_{ed}), усредненная по времени максимальная скорость кровотока ($TAMX$), индекс периферического сопротивления (RI), пульсационный индекс (PI)). Далее выше локтевого сгиба накладывалась манжетка сфигмоманометра и нагнетался воздух до 200 мм рт.ст. Через 5 минут манжетку сдували и фиксировали максимальный диаметр плечевой артерии, а так же скоростные показатели тока крови в плечевой артерии каждые 30 сек. За нормальную реакцию принималось дилатация плечевой артерии через 60–90 секунд более, чем на 10%. Меньшую степень дилатации трактовали как ЭД [74]. Этапы проведения пробы с реактивной гиперемией показаны на рисунке 2.3.



А

Б

Рисунок 2.3. Измерение скоростных показателей кровотока правой плечевой артерии до пробы на поток-зависимую вазодилатацию (А) и после пробы (Б) (спектральный доплеровский режим)

2.4.2 Ультразвуковое исследование сердца

Всем участницам выполнено эхокардиография (ЭхоКГ) на аппарате Philips EPIQ 7 с определением морфологических и функциональных параметров сердца в соответствии с Рекомендациям по количественной оценке структуры и функции камер сердца при эхокардиографии у взрослых 2015 года Американского общества эхокардиографии и Европейской ассоциации специалистов по методам визуализации сердечно-сосудистой системы [115]. С использованием датчиков с

частотой 2,4 МГц и 3,5 МГц в М-модальном, двухмерном (В) и доплеровском (D) импульсно-волновом и постоянно-волновом режимах была оценена толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в диастолу и систолу (мм), толщина задней стенки (ТЗС) левого желудочка (ЛЖ) в диастолу и систолу (мм), конечно-диастолический переднезадний размер ЛЖ (КДР ЛЖ в мм), конечно-систолический переднезадний размер ЛЖ (КСР ЛЖ в мм), диастолический размер левого предсердия (ЛП макс) в мм, наименьший систолический размер левого предсердия (ЛП мин) в мм. Автоматически рассчитывались конечно-диастолический объем ЛЖ (КДО в мл), конечно-систолический объем ЛЖ (КСО в мл), фракция выброса (ФВ в %) по методу Симпсона, степень укорочения переднезаднего размера ЛЖ в систолу (ΔS в %).

Рассчитывали массу миокарда левого желудочка (ММ) по формуле:

$$\text{ММ (г)} = 0,8 \times 1,04 \times ((\text{ТМЖПд} + \text{КДР} + \text{ТЗСЛЖд})^3 - \text{КДР}^3) + 0,6,$$

где ТМЖПд — толщина межжелудочковой перегородки в конце диастолы, КДР — конечно-диастолический размер левого желудочка, ТЗСЛЖд — толщина задней стенки левого желудочка в конце диастолы.

Рассчитывали индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ) по формуле:

$$\text{ИММ (г/м}^2\text{)} = \text{ММ}/0,007184 \times \text{рост (см)}^{0,725} \times \text{вес (кг)}^{0,425}.$$

Рассчитывали относительную толщину стенки ЛЖ (ОТС) по формуле:

$$\text{ОТС} = (\text{ТМЖПд} + \text{ТЗСЛЖд}) / \text{КДР},$$

где ТМЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, ТЗСЛЖд – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу

Рассчитывали систолический миокардиальный стресс (МС в дин/см²) по формуле S. Wagner (1991):

$$\text{МС} = \text{САД} * (\text{КДР}/4) * \text{ТЗСЛЖд} * ((1 + \text{ТЗСЛЖс}) / \text{КСР}),$$

где САД – систолическое артериальное давление, ТЗСЛЖд- толщина задней стенки левого желудочка в диастолу; ТЗСЛЖс – толщина задней стенки левого желудочка в систолу, КСР – конечно систолический размер ЛЖ.

Структурно-геометрическую модель ЛЖ оценивали с учетом показателей ОТС и ИММ, алгоритм оценки приведен на рисунке 2.4.

Отдельно оценивалось отношение фракции выброса и миокардиального стресса – ФВ/МС, как показатель, связывающий сократительную функцию сердца и геометрию ЛЖ и отражающий адекватность нагрузки, испытываемой миокардом ЛЖ, при данной геометрии ЛЖ.

Индекс относительной толщины стенки левого желудочка	>0,42	Концентрическое ремоделирование	Концентрическая гипертрофия
	≤0,42	Нормальная геометрия	Эксцентрическая гипертрофия
		≤95	>95
		Индекс массы миокарда левого желудочка, г/см ²	

Рисунок 2.4. Определение структурно-геометрической модели миокарда у женщин

Оценка диастолической функции ЛЖ проведена согласно Рекомендациям по оценке диастолической функции левого желудочка с помощью эхокардиографии Американского общества эхокардиографии и Европейской ассоциации специалистов по методам визуализации сердечно-сосудистой системы 2016 года с учетом пиковых скоростей трансмитрального диастолического потока в период раннего (пик E) и позднего (пик A) наполнения ЛЖ, времени изоволюмического расслабления миокарда левого желудочка (ВИР), скорости фиброзного кольца митрального клапана e' , индекса максимального объема ЛП, пиковой скорости трикуспидальной регургитации [131]. Алгоритм оценки диастолической функции левого желудочка представлен на рисунке 2.5.

Диастолическая дисфункция (ДД) была диагностирована на основании 4 основных критериев с учетом нормальной ФВ у всех обследуемых: 1) скорость фиброзного кольца митрального клапана e' (e' перегородки <7 см / сек, латеральная e' <10 см/с); 2) среднее отношение $E/e' > 14$; 3) индекс максимального объема ЛП больше 34 мл/м²; 4) пиковая скорость трикуспидальной регургитации больше 2,8

м/с. Диастолическая дисфункция выявлялась, если более половины из указанных параметров не соответствовали нормальным значениям, если 2 параметра не соответствовали норме, то диастолическая функция считалась неопределенной.

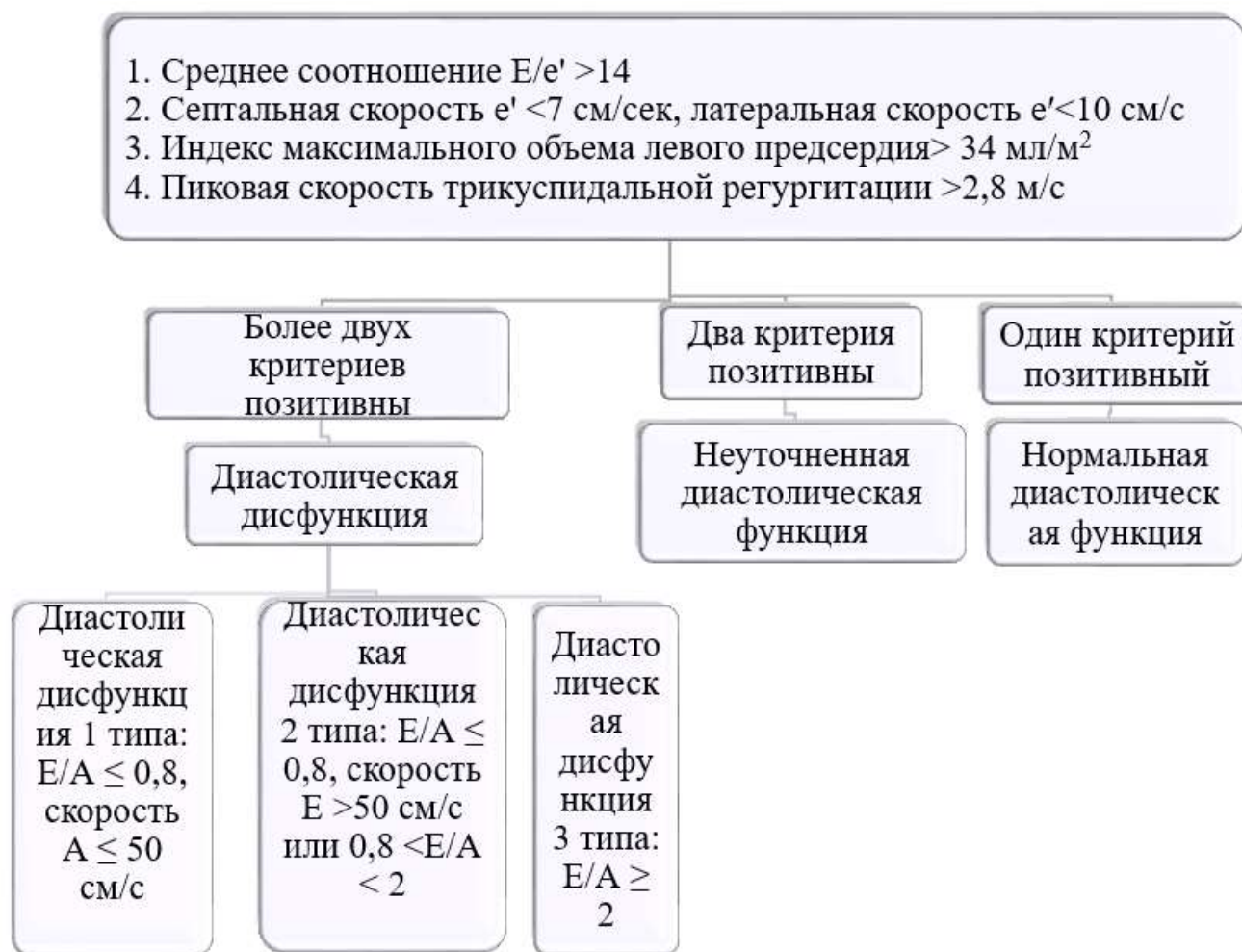


Рисунок 2.5. Алгоритм определения диастолической функции левого желудочка

Выделяли 3 типа ДД: 1. Тип с замедленным расслаблением миокарда: определялся, если отношение ранней и поздней митральной скорости $E/A \leq 0,8$, скорость $A \leq 50$ см/с и среднее давление в ЛП в норме или снижено. 2. «Псевдонормальный» тип наполнения: при сохранной или сниженной ФВ определялся, если $E/A \leq 0,8$, скорости $E > 50$ см/с или $E/A > 0,8$, но < 2 с учетом дополнительных показателей, указывающих на повышение давления ЛП. Это отношение $E/e' > 14$, индекс максимального объема ЛП > 34 мл/м², пиковая

скорость трикуспидальной регургитации $> 2,8$ м/с. Если более половины или все эти критерии отличались от нормы, то давление в ЛП повышено и диагностировался «псевдонормальный» тип наполнения. Если только один из трех критериев был изменен и предполагаемое давление в ЛП в норме, то определялась диастолическая дисфункция с замедленным расслаблением миокарда. 3. «Рестриктивный» тип наполнения: при сохранной или сниженной ФВ определялся, при $E/A \geq 2$, повышении среднего давления в ЛП. ВИР при сохранной ФВ может быть в норме.

2.5 Методы статистической обработки данных

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программного пакета Statistica 12.0 для Windows. Для оценки качественных признаков рассчитывались относительные величины, в работе приведены данные об абсолютных значениях и процентах от общего числа. Для оценки уровня статистической значимости межгрупповых различий при оценке качественных данных использовался критерий χ^2 Пирсона, при обнаружении ожидаемых частот менее 5 применялся точный критерий Фишера, от 5 до 9 — критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Для оценки значимости различий качественных признаков в связанных группах использован критерий МакНемара. Нормальность распределения количественных признаков определялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Распределение количественных признаков не подчинялось закону нормального распределения, количественные данные представлены в виде медиана (25 квартиль; 75 квартиль). Для оценки достоверности различий между значениями при оценке количественных данных использовался U-критерий Манна-Уитни. Для оценки достоверности различий количественных данных в связанных группах использован критерий Вилкоксона. Для выявления корреляционных связей различий между параметрами использовали критерий Спирмена. Для оценки связи между номинальными данными использован критерий V Крамера. Для всех статистических операций за критический уровень значимости p принято значение 0,05.

Для построения модели, прогнозирующей наличие атеросклероза через 1 год наблюдения, применен метод построения деревьев классификации. Указанный метод позволяет учитывать при построении модели множество предикторов (качественных и количественных), не требует нормального распределения и равенства дисперсий количественных признаков. На основании анализа ошибок классификации и показателей чувствительности и специфичности модели оценено её качество.

2.6 Клиническая характеристика групп исследования

В группу менопаузального перехода и в группу ранней постменопаузы включено по 40 женщин. Клинические данные групп исследования представлены в таблице 2.1. Менопауза у всех обследованных второй группы была естественной, средний возраст нахождения в менопаузе – 1,6 лет.

АГ диагностирована у 6 (15%) женщин группы менопаузального перехода и у 10 (25%) женщин группы ранней постменопаузы; χ^2 Пирсона= 5,2, $ss= 1$, $p= 0,157$. Данные о фармакотерапии АГ в группах исследования представлены в таблице 2.2. Все женщины группы менопаузального перехода, страдающие АГ, получали терапию препаратами группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. По одной женщине (16,7% среди женщин группы менопаузального перехода с АГ) принимали препараты группы блокаторов кальциевых каналов и диуретиков в составе комбинированной терапии АГ. Из группы ранней постменопаузы среди женщин, страдающих АГ, 3 женщины (10% среди женщин группы ранней постменопаузы с АГ) принимали препараты группы антагонистов рецепторов ангиотензина II, 7 женщин (70% среди женщин группы ранней постменопаузы с АГ) принимал препараты группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, 2 женщины (20% среди женщин группы ранней постменопаузы с АГ) принимали препараты группы блокаторов кальциевых каналов, 3 женщины (30% среди женщин группы ранней постменопаузы с АГ) принимали препараты группы диуретиков. По терапии АГ группы сравнения

значимо не различались. Коррекция терапии в рамках исследовательской работы не проводилась.

Таблица 2.1. Клиническая характеристика групп исследования

Параметр	Группа менопаузального перехода n= 40	Группа ранней постменопаузы n= 40	p
Возраст (лет), Me (Q1; Q3)	49 (47;51)	50 (49;51)	0,176
Степень АГ, n (%):			0,157
• 1	4 (10)	2 (5)	
• 2	2 (5)	5 (12,5)	
• 3	0 (0)	3 (7,5)	
Стадия гипертонической болезни, n (%):			0,205
• 1	4 (10)	3 (7,5)	
• 2	2 (5)	7 (17,5)	
Длительность АГ (лет), Me (Q1; Q3)	5 (3;6)	4 (3;6)	0,278
Избыточная масса тела, n (%)	12 (30)	16 (40)	
Ожирение, n (%)			0,480
• 1	7 (17,5)	11 (27,5)	
• 2	1 (2,5)	1 (2,5)	
• 3	2 (5)	1 (2,5)	
Сопутствующие хронические заболевания органов пищеварения вне обострения, n (%)	4 (10)	2 (5)	0,396

Примечание. p – уровень достоверности различий данных, определенный по критерию Манна-Уитни для количественных показателей, по критерию χ^2 Пирсона для качественных показателей; межгрупповые различия достоверны при $p < 0,05$.

Избыточная масса тела выявлена у 12 (30%) женщин группы менопаузального перехода и у 16 (40%) женщин группы ранней постменопаузы, ожирение диагностировано у 10 (25%) женщин группы менопаузального перехода и у 13 (32,5%) женщин группы ранней постменопаузы; χ^2 Пирсона= 3,43, $ss=4$, $p=0,48$. Среди хронических заболеваний отмечался хронический холецистит в стадии ремиссии у 4 (10%) женщин группы менопаузального перехода и у 2 (5%) женщин группы ранней постменопаузы, отличий по данному параметру в группах сравнения не выявлено.

Таблица 2.2. Терапия артериальной гипертензии в группах исследования, n (%)

Терапия	Группа исследования	Группа менопаузального перехода n= 40	Группа ранней постменопаузы n= 40	p
Препараты ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента	группы	6 (15,0)	7 (17,5)	0,999*
Препараты антагонистов рецепторов ангиотензина II	группы	0	3 (7,5)	0,120**
Препараты блокаторов кальциевых каналов (амлодипин)	группы	1 (2,5)	3 (7,5)	0,500**
Препараты диуретиков (индапамид)	группы	1 (2,5)	2 (5,0)	0,307**

Примечание. * - уровень достоверности различий данных, определенный по критерию по критерию χ^2 Пирсона с поправкой Йетса; ** - уровень достоверности различий данных, определенный по критерию Фишера; межгрупповые различия достоверны при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клинические данные групп исследования

В исследование включены 80 женщин, разделенные в 2 равные группы – группу менопаузального перехода и группу ранней постменопаузы. Клинические данные, результаты физикального осмотра участниц исследования представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1. Клинические данные групп исследования

Параметр	Группа менопаузального перехода n= 40	Группа ранней постменопаузы n= 40	p
Возраст (лет), Me (Q1; Q3)	49 (47;51)	50 (49;51)	0,176
Вес (кг), Me (Q1; Q3)	70,0 (60,0; 79,5)	73,4 (67,4; 85,7)	0,143
Рост (м), Me (Q1; Q3)	1,64 (1,61; 1,68)	1,65 (1,64; 1,68)	0,778
ИМТ (кг/м ²), Me (Q1; Q3)	25,9 (22,4; 29,7)	26,8 (24,6; 30,5)	0,174
ОШ (см), Me (Q1; Q3)	33,7 (31,6; 35,4)	35,2 (33,5; 37,2)	0,001
ОТ (см), Me (Q1; Q3)	83,4 (74,2; 92,4)	89,4 (82,5; 98,6)	0,019
ОБ (см), Me (Q1; Q3)	105,7 (98,5; 114,3)	107,5 (102,2; 113,6)	0,523
ОТ/ОБ, Me (Q1; Q3)	0,79 (0,75; 0,84)	0,84 (0,80; 0,89)	0,001
САД (мм рт ст), Me (Q1; Q3)	110,7 (120,5; 130,8)	125,6 (115,8; 137,5)	0,202
ДАД (мм рт ст), Me (Q1; Q3)	78,2 (72,6; 81,5)	80,3 (75,4; 81,5)	0,148

Примечание. p – уровень достоверности различий данных, определенный по критерию Манна-Уитни; межгрупповые различия достоверны при $p < 0,05$.

Группы исследования были сопоставимы по возрасту, систолическому и диастолическому артериальному давлению. По медиане ИМТ женщины обеих групп не имели различий и относились в категорию избыточной массы тела.

Обращает на себя внимание, что в обеих группа ОТ была больше рекомендованной нормы для женщин, соотношение ОТ/ОБ у женщин в группе менопаузального перехода соответствовало рекомендованной норме, а у женщин в группе ранней постменопаузы превышало данное значения. Выявлено, что у женщин в группе ранней постменопаузы ОШ, ОТ, ОТ/ОБ были достоверно больше, чем у женщин в группе менопаузального перехода, что свидетельствует о большей распространенности абдоминального ожирения у женщин в ранней постменопаузе.

В таблице 3.2 представлены данные анамнеза групп сравнения.

Таблица 3.2. Анамнестические данные групп исследования

Параметр	Группа менопаузального перехода n= 40	Группа ранней постменопаузы n= 40	p
1	2	3	4
Курение, n (%)	3 (7,5)	4 (10)	0,692
Отягощенный анамнез по ССЗ, n (%)	4 (10)	12 (30)	0,025
Низкая физическая активность, n (%)	18 (45,0)	25 (62,5)	0,063
Низкий уровень употребления овощей и фруктов, n (%)	12 (30)	14 (35)	0,633
Высокий уровень употребления соли, n (%)	5 (12,5)	6 (15)	0,815
Менархе (лет), Me (Q1; Q3)	13 (12; 14)	13,5 (12,0; 14,0)	0,168

1	2	3	4
Количество беременностей, Me (Q1; Q3)	2 (1; 3)	4 (3; 5)	0,002
Количество родов, Me (Q1; Q3)	1 (1; 2)	2 (1; 2)	0,202
Количество абортoв, Me (Q1; Q3)	0 (0; 1)	2 (0; 3)	0,003
Количество потерь беременности, Me (Q1; Q3)	0	0 (0; 1)	0,396
Гестационный сахарный диабет в анамнезе, n (%)	0	1 (2,5)	0,327
Эклампсия/ преэклампсия в анамнезе, n (%)	2 (5)	7 (17,5)	0,091
Гестационная артериальная гипертензия в анамнезе, n (%)	5 (12,5)	6 (15)	0,815

Примечание. p – уровень достоверности различий данных, определенный по критерию Манна-Уитни для количественных показателей, по критерию χ^2 Пирсона для качественных показателей; межгрупповые различия достоверны при $p < 0,05$.

По таким параметрам как курение, возраст наступления менархе, количество родов, потерь беременности, наличие в анамнезе гестационного СД, гестационной АГ, эклампсии, преэклампсии отличий в группах сравнения выявлено не было. Отягощенный анамнез по ССЗ выявлен у 12 (30%) женщин группы ранней постменопаузы и у 4 (10%) женщин группы менопаузального перехода, различия были статистически значимыми. Количество беременностей и абортoв было значимо больше у женщин в группе ранней постменопаузы, чем у женщин в группе менопаузального перехода – 4 (3;5) и 2 (0;3) против 2 (1;3) и 0 (0;1) соответственно.

Лабораторные данные групп исследования представлены в таблице 3.3. Все участницы относились к категории низкого риска развития сердечно-сосудистой смерти в ближайшие 10 лет по шкале SCORE.

Таблица 3.3. Лабораторные данные групп исследования

Параметр	Группа менопаузального перехода n= 40	Группа ранней постменопаузы n= 40	p
1	2	3	4
ОХС (ммоль/л), Ме (Q1; Q3)	4,8 (4,3; 5,0)	5,3 (4,7; 5,8)	0,001
ЛПВП (ммоль/л), Ме (Q1; Q3)	1,9 (1,7; 2,0)	1,9 (1,7; 2,0)	0,844
ЛПНП (ммоль/л), Ме (Q1; Q3)	3,1 (2,7; 3,4)	3,5 (2,9; 3,9)	0,021
ЛПОНП (ммоль/л), Ме (Q1; Q3)	0,6 (0,4; 0,9)	0,7 (0,5; 0,9)	0,569
ТАГ (ммоль/л), Ме (Q1; Q3)	1,2 (0,8; 1,7)	1,4 (0,9; 1,7)	0,569
Индекс атерогенности, Ме (Q1; Q3)	2,0 (1,6; 2,3)	2,3 (1,7; 2,8)	0,051
Глюкоза венозной плазмы натощак (ммоль/л), Ме (Q1; Q3)	4,9 (4,5; 5,4)	5,2 (4,9; 5,7)	0,034
НbA1C (%), Ме (Q1; Q3)	4,8 (4,4; 5,0)	5,0 (4,7; 5,2)	0,011
Креатинин (мкмоль/л), Ме (Q1; Q3)	77,4 (70,3; 82,4)	77,1 (71,3; 81,1)	0,867

1	2	3	4
АсАТ (ммоль/л), Ме (Q1; Q3)	19,9 (16,7; 23,5)	24,9 (19,3; 28,8)	0,010
АлАТ (ммоль/л), Ме (Q1; Q3)	19,9 (15,0; 26,3)	24,0 (18,1; 33,2)	0,038
рСКФ (мл/мин/1,73м²), Ме (Q1; Q3)	79,8 (73,4; 87,4)	76,8 (72,1; 84,0)	0,312

Примечание. р – уровень достоверности различий данных, определенный согласно критерию Манна-Уитни; межгрупповые различия достоверны при $p < 0,05$.

ОХС, ЛПНП были статистически значимо выше в группе ранней постменопаузы по сравнению с группой менопаузального перехода – 5,3 (4,7; 5,8) ммоль/л и 3,5 (2,9; 3,9) ммоль/л против 4,8 (4,3; 5,0) ммоль/л и 3,1 (2,7; 3,4) ммоль/л соответственно, что отражает атерогенный сдвиг в липидном профиле женщин в ранней постменопаузе. При этом другие изученные параметры липидного профиля – ЛПВП, ЛПОНП, ТАГ, индекс атерогенности – не отличались в группах исследования. Уровень ЛПНП в обеих группах оказался выше рекомендуемого уровня для профилактики ССЗ у лиц с низким риском по шкале SCORE.

Уровень глюкозы и гликированного гемоглобина в обеих группах соответствовал норме, но в группе ранней постменопаузы данные параметры оказались статистически значимо выше, чем в группе менопаузального перехода.

Показатели ферментов печени – АсАТ и АлАТ – в сравниваемых группах были в пределах нормы, но в группе ранней постменопаузы их значения оказались выше, чем в группе менопаузального перехода, полученные различия были статистически значимы.

рСКФ в обеих группах была слегка снижена (соответствовала 2 стадии хронической болезни почек), статистически значимо не различалась.

Средний уровень ТТГ у женщин группы менопаузального перехода составил 1,5 (1,1; 2,1) мкМЕ/мл, у женщин группы ранней постменопаузы – 1,4 (1,2; 2,0) мкМЕ/мл, $p=0,815$. Данные значения соответствуют эутиреозу.

Уровень ФСГ у женщин группы ранней постменопаузы ожидаемо оказался выше, чем у женщин группы менопаузального перехода, и составил 79,7 (55,8; 89,7) мМЕ/мл и 8,6 (6,2; 18,1) мМЕ/мл соответственно, $p < 0,001$.

Согласно Клиническим рекомендациям Евразийской Ассоциации кардиологов (ЕАК)/ Национального Общества по изучению атеросклероза (НОА, Россия) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза 2020 года к факторам риска развития и прогрессирования атеросклероза у женщин относятся: возраст старше 50 лет или с ранней менопаузой (прекращение менструаций до 45 лет), курение, АГ, отягощенная наследственность по ССЗ (инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия у мужчин в возрасте младше 55 лет, у женщин в возрасте младше 60 лет), сахарный диабет, абдоминальное ожирение (ОТ более 80 см), семейная гиперлипидемия (Ia, Ib и III тип), хроническое заболевание почек (СКФ менее 60 мл/мин), ожирение (ИМТ более 25 кг/м²) [155]. В группах исследования сахарный диабет, семейная гиперлипидемия являлись критериями исключения, хроническое заболевание почек со снижением СКФ ниже 60 мл/мин не выявлено ни у одной из участниц. Ни одна из обследуемых не подходила под критерии ранней менопаузы по классификации STRAW+10. Распределение остальных факторов риска развития и прогрессирования атеросклероза показано на рисунке 3.1.

По распространенности возраста старше 50 лет, курения, наличия АГ, ожирения и избыточной массы тела отличий в группах сравнения выявлено не было. Отягощенная наследственность по ССЗ выявлена у 4 (10%) женщин группы перименопаузального перехода и у 12 (30%) женщин группы ранней постменопаузы, $p=0,025$. Абдоминальное ожирение чаще встречалось в группе ранней постменопаузы по сравнению с группой менопаузального перехода, 25 (62,5%) против 36 (90%), $p=0,04$.

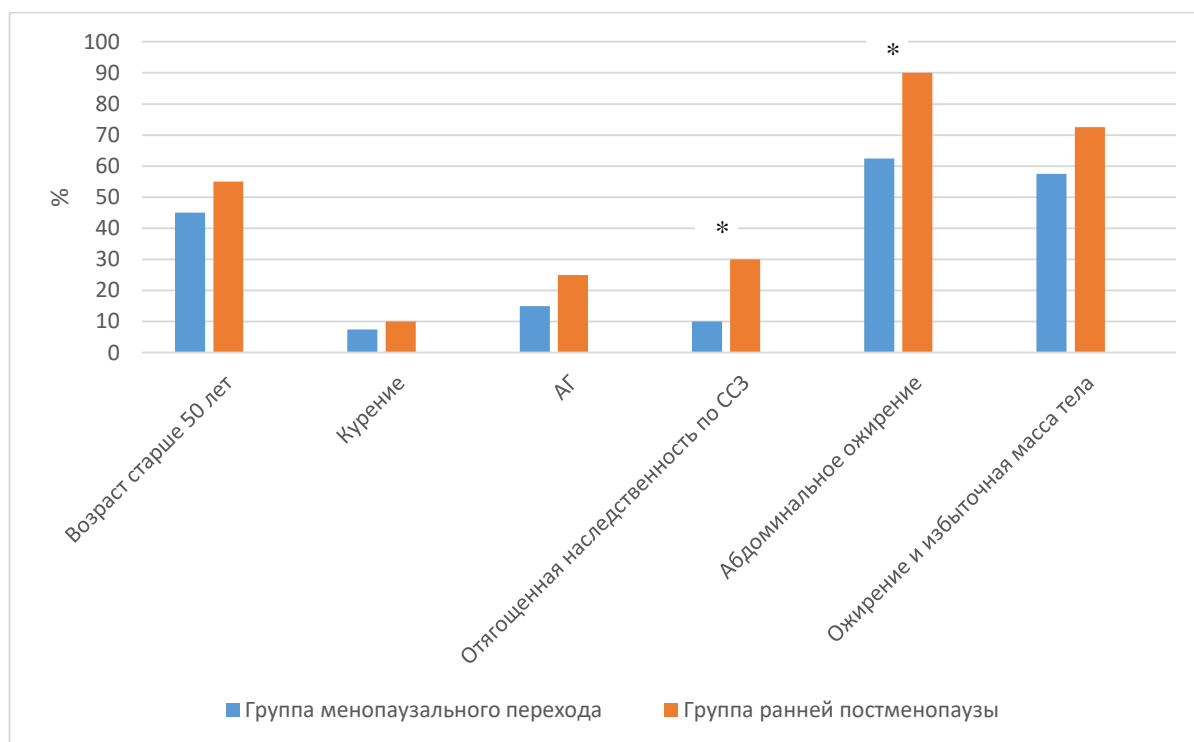


Рисунок 3.1. Распространенность традиционных факторов риска развития и прогрессирования атеросклероза в группах сравнения

Примечание. * – достоверное различие данных, определенное по критерию χ^2 Пирсона; межгрупповые различия достоверны при $p < 0,05$.

Таким образом, несмотря на сопоставимый возраст и равное распространение степени и длительность сопутствующих заболеваний (АГ, ожирение), у женщин в ранней постменопаузе уже наблюдаются негативные метаболические сдвиги: выше уровень ОХС за счет атерогенной фракции (ЛПНП), уровень глюкозы и гликированного гемоглобина, чаще встречается абдоминальное ожирение.

3.2 Провоспалительный статус женщин перименопаузального возраста

Показатели изученных маркеров воспаления представлены в таблице 3.4.

Уровень ИЛ6 в обеих группах не отличался и соответствовал нормальным значениям. Уровень гомоцистеина в обеих группах имел тенденцию к повышению относительно рекомендованной нормы, по данному показателю отличий в группах сравнения не выявлено. Уровень hsCRP в группе менопаузального перехода был статистически значимо ниже, чем в группе ранней постменопаузы, и составил 2,2 (0,6; 7,4) мг/л и 4,5 (1,5; 8,0) мг/л соответственно, $p = 0,032$. Среднее значение hsCRP

у женщин группы менопаузального перехода соответствовало умеренному риску ССЗ, в группе ранней постменопаузы – высокому риску ССЗ согласно данным Framingham Study.

Таблица 3.4. Уровни провоспалительных маркеров групп исследования

Параметр	Группа менопаузального перехода n= 40	Группа ранней постменопаузы n= 40	p
ИЛ6 (пг/мл), Me (Q1; Q3) (лабораторная норма: менее 7 пг/мл)	1,1 (0,5; 2,0)	0,6 (0,3; 1,7)	0,079
Гомоцистеин (мкмоль/л), Me (Q1; Q3) (лабораторная норма: менее 12 мг/л)	13,5 (11,1; 17,0)	14,5 (11,4; 18,2)	0,429
hsCRP (мг/л), Me (Q1; Q3) (лабораторная норма: менее 1 мг/л)	2,2 (0,6; 7,4)	4,5 (1,5; 8,0)	0,032

Примечание. p – уровень достоверности различий данных, определенный согласно критерию Манна-Уитни; межгрупповые различия достоверны при $p < 0,05$.

В ходе статистического анализа выявлены корреляционные связи между уровнем hsCRP и возрастом ($\rho = 0,27$, $p < 0,05$), ИМТ ($\rho = 0,31$, $p < 0,05$), ОТ ($\rho = 0,28$, $p < 0,05$), ОБ ($\rho = 0,26$, $p < 0,05$), соотношением ОТ/ОБ ($\rho = 0,26$, $p < 0,05$), ЛПВП ($\rho = -0,23$, $p < 0,05$), ЛПОНП ($\rho = 0,24$, $p < 0,05$), ТАГ ($\rho = 0,24$, $p < 0,05$), ИА ($\rho = 0,25$, $p < 0,05$), глюкозой венозной плазмы натощак ($\rho = 0,42$, $p < 0,05$). Корреляционная связь hsCRP с ИМТ показана на рисунке 3.2.

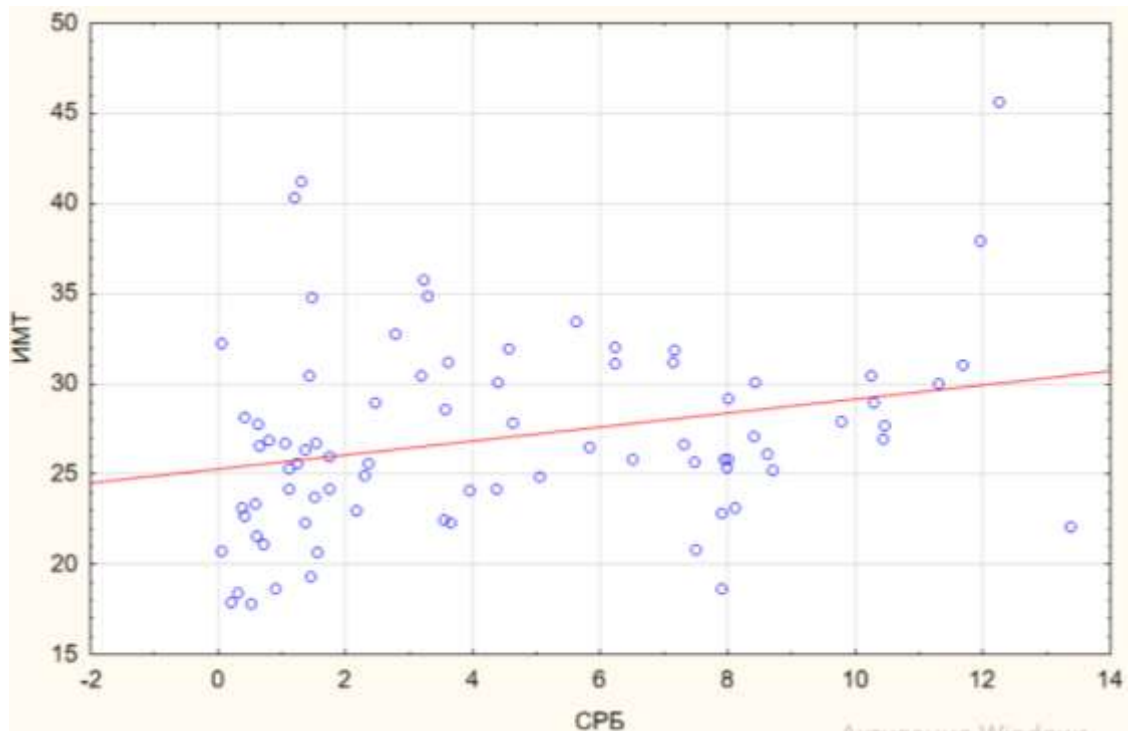


Рисунок 3.2. Корреляционная связь hsCRP с ИМТ, у женщин перименопаузального возраста, $\rho = 0,31$ $p < 0,05$

Можно отметить, что у женщин в ранней постменопаузе уже выше уровень hsCRP по сравнению с женщинами менопаузального перехода, в то время как уровни двух других изученных маркеров воспаления – ИЛ6 и гомоцистеина ещё не отличаются. hsCRP значимо коррелирует с антропометрическими данными и показателями липидного профиля.

3.3 Состояние общих сонных артерий женщин перименопаузального возраста

Статистически значимых различий в морфологии сонных артерий, ТКИМ, скоростных показателях тока крови при первичном обследовании в группах сравнения выявлено не было. Данные УЗДС общих сонных артерий представлены в таблице 3.5. Атеросклеротическая бляшка в правой общей сонной артерии найдена у 1 (2,5%) женщины группы менопаузального перехода, в левой общей сонной артерии – у 1 (2,5%) женщин группы ранней постменопаузы. Статистически значимых различий по данному признаку не выявлено. Все найденные бляшки

были гемодинамически не значимыми и закрывали просвета сосуда менее, чем на 30%.

Таблица 3.5. Результаты УЗДС общих сонных артерий

Параметр	Группа менопаузального перехода n= 40	Группа ранней постменопаузы n= 40	p
1	2	3	4
Просвет правой общей сонной артерии (мм), Me (Q1; Q3)	5,7 (5,4; 6,0)	5,9 (5,5; 6,2)	0,123
Ход правой общей сонной артерии, n (%):			0,793
<ul style="list-style-type: none"> • Прямолинейный • Извитой 	31 (77,5) 9 (22,5)	30 (75) 10 (25)	
Наличие атеросклеротической бляшки в правой общей сонной артерии, n (%)	1 (2,5)	0	0,320
ТКИМ правой общей сонной артерии (мм), Me (Q1; Q3)	0,77 (0,69; 0,87)	0,81 (0,7; 0,90)	0,114
Vps правой общей сонной артерии (м/с), Me (Q1; Q3)	81,7 (67,4; 89,0)	72,9 (64,2; 86,4)	0,133
Ved правой общей сонной артерии (м/с), Me (Q1; Q3)	24,3 (21,5; 26,9)	23,9 (20,2; 27,3)	0,778
TAMX правой общей сонной артерии (м/с), Me (Q1; Q3)	42,2 (38,0; 46,1)	41,0 (35,8; 45,6)	0,370

1	2	3	4
RI правой общей сонной артерии, Me (Q1; Q3)	0,7 (0,7; 0,7)	0,7 (0,6; 0,7)	0,076
PI правой общей сонной артерии, Me (Q1; Q3)	1,3 (1,2; 1,5)	1,3 (1,1; 1,5)	0,264
Просвет левой общей сонной артерии (мм), Me (Q1; Q3)	5,7 (5,5; 5,8)	5,8 (5,3; 6,1)	0,298
Ход левой общей сонной артерии, n (%): <ul style="list-style-type: none"> • Прямолинейный • Извитой 	32 (80) 8 (20)	30 (75) 10 (25)	0,592
Наличие атеросклеротической бляшки в левой общей сонной артерии, n (%)	0	1 (2,5)	0,320
ТКИМ левой общей сонной артерии (мм), Me (Q1; Q3)	0,79 (0,70; 0,95)	0,80 (0,69; 0,99)	0,562
Vps левой общей сонной артерии (м/с), Me (Q1; Q3)	80,6 (75,2; 91,9)	78,8 (69,6; 92,5)	0,340
Ved левой общей сонной артерии (м/с), Me (Q1; Q3)	24,3 (21,9; 28,0)	24,8 (21,2; 28,9)	0,920
ТАМХ левой общей сонной артерии (м/с), Me (Q1; Q3)	45,3 (38,8; 49,4)	43,9 (38,7; 48,5)	0,531
RI левой общей сонной артерии, Me (Q1; Q3)	0,7 (0,7; 0,7)	0,7 (0,7; 0,7)	0,331

1	2	3	4
PI левой общей сонной артерии, Me (Q1; Q3)	1,3 (1,2; 1,6)	1,2 (1,1; 1,4)	0,097

Примечание. p – уровень достоверности различий данных, определенный по критерию Манна-Уитни для количественных показателей, по критерию χ^2 Пирсона для качественных показателей; межгрупповые различия достоверны при $p < 0,05$.

При анализе данных выявлено, что толщина ТКИМ больше 0,9 мм в правой общей сонной артерии встречалась у 8 (20%) женщин группы менопаузального перехода и у 16 (40%) группы ранней постменопаузы, $p = 0,049$. ТКИМ в левой общей сонной артерии больше 0,9 мм встречалась у 12 (30%) женщин группы менопаузального перехода и у 24 (60%) женщин группы ранней постменопаузы, $p = 0,045$.

Выявлены слабые корреляционные связи между ТКИМ левой общей сонной артерии с ПЖ ($\rho = 0,24$, $p < 0,05$) и с ТЗСЛЖс ($\rho = 0,22$, $p < 0,05$).

Таким образом, значимых различий в распространенности субклинического атеросклероза у женщин перименопаузального периода не выявлено, однако отмечается тенденция к повышению ТКИМ у женщин группы ранней постменопаузы.

3.4 Состояние вазорегулирующей функции эндотелия у женщин перименопаузального возраста

Исходные параметры правой плечевой артерии указаны в таблице 3.6. Обнаружено, что диаметр правой плечевой артерии был значимо больше в группе ранней постменопаузы по сравнению с группой менопаузального перехода, 3,5 (3,3; 3,8) мм против 3,3 (3,0; 3,5), $p = 0,004$. Пиковая систолическая скорость кровотока, напротив, была больше в группе менопаузального перехода, чем в группе ранней постменопаузы, 91,3 (72,1; 107,0) см/с и 79,6 (67,6; 93,5) см/с, соответственно, $p = 0,040$. Иные изучаемые параметры отличий в группах сравнения не имели.

Таблица 3.6. Исходные показатели гемодинамики правой плечевой артерии групп исследования

Параметр	Группа менопаузального перехода n= 40	Группа ранней постменопаузы n= 40	p
Диаметр (мм), Me (Q1; Q3)	3,3 (3,0; 3,5)	3,5 (3,3; 3,8)	0,004
Vps (см/с), Me (Q1; Q3)	91,3 (72,1; 107,0)	79,6 (67,6; 93,5)	0,040
Ved (см/с), Me (Q1; Q3)	0,1 (0,0; 4,6)	0 (0; 1,9)	0,316
TAMX (см/с), Me (Q1; Q3)	23,8 (19,8; 28,7)	22,2 (18,2; 26,8)	0,193
RI, Me (Q1; Q3)	1,0 (0,9; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	0,785
PI, Me (Q1; Q3)	4,2 (3,7; 5,0)	3,8 (3,3; 4,7)	0,207

Примечание. p – уровень достоверности различий данных, определенный согласно критерию Манна-Уитни; межгрупповые различия достоверны при $p < 0,05$.

При оценке ЭЗВД выявлены значимые различия в группах сравнения. Динамика скоростных показателей кровотока до и после окклюзии на 30-ой секунде, 1-ой, 2-ой, 3-ей, 4-ой минуте представлен в таблице 3.7.

Таблица 3.7. Динамика скоростных показателей правой плечевой артерии на фоне реактивной гиперемии в группах сравнения

Показатели		До пробы	30 сек	60 сек	90 сек	120 сек	180 сек	240 сек
1	2	3	4	5	6	7	8	9
V _{ps} (см/с), Me (Q1; Q3)	Группа менопаузального перехода n=40	91,3 (72,1; 107,0) *	148,0 (117,7; 192,5) *	101,8 (82,0; 130,5)	88,4 (80,2; 102,5) *	84,1 (73,3; 100,5)	80,3 (65,6; 95,0)	80,2 (68,2; 96,3)
	Группа ранней постменопаузы n=40	79,6 (67,6; 93,5) *	126,5 (105,5; 154,0) *	90,8 (81,8; 107,0)	81,4 (71,5; 90,3) *	79,8 (70,4; 89,1)	74,3 (62,5; 88,6)	76,7 (63,2; 92,7)
V _{ed} (см/с), Me (Q1; Q3)	Группа менопаузального перехода n=40	0,1 (0,0; 4,6)	38,6 (21,5; 69,5)	10,0 (1,41; 21,2)	2,5 (0; 9,0)	0 (0; 6,7)	0 (0; 1,7)	0,3 (0; 4,6)
	Группа ранней постменопаузы n=40	0 (0; 1,9)	28,7 (16,9; 49,5)	7,2 (0; 16,6)	0 (0; 7,0)	0 (0; 3,5)	0 (0; 3,3)	0 (0; 1,3)

1	2	3	4	5	6	7	8	9
ТАМХ (см/с), Ме (Q1; Q3)	Группа менопауза	23,8	84,0	34,0	26,5	25,0	20,3	19,8
	льного перехода	(19,8; 28,7)	(47,8; 118,0) *	(27,2; 47,0)	(24,2; 32,8) *	(20,3; 27,0) *	(16,3; 23,5)	(17,3; 24,6)
	Группа ранней постменопаузы	22,2	58,8	32,2	25,3	21,8	19,6	20,4
	постменопаузы	(18,2; 26,8)	(37,9; 89,1) *	(21,8; 47,5)	(19,4; 27,0) *	(17,9; 23,9) *	(15,5; 23,2)	(15,9; 26,1)

Примечание: * – достоверное отличие ($p < 0,05$, определенный согласно критерию Манна-Уитни) между сравниваемыми группами

На рисунке 3.3 представлена динамика восстановления пиковой систолической скорости кровотока правой плечевой артерии в ходе пробы у обеих групп женщин. Из представленных данных видно, что скоростные показатели кровотока быстрее восстанавливались в группе женщин менопаузального перехода.

Дилатационные свойства сосудов оказались сильнее в группе менопаузального перехода. Выявлено, что прирост диаметра плечевой артерии в ходе пробы у женщин группы менопаузального перехода был больше, чем у женщин группы ранней постменопаузы и составлял соответственно 0,46 (0,25; 0,67) мм и 0,25 (0,20; 0,35) мм, $p = 0,001$.

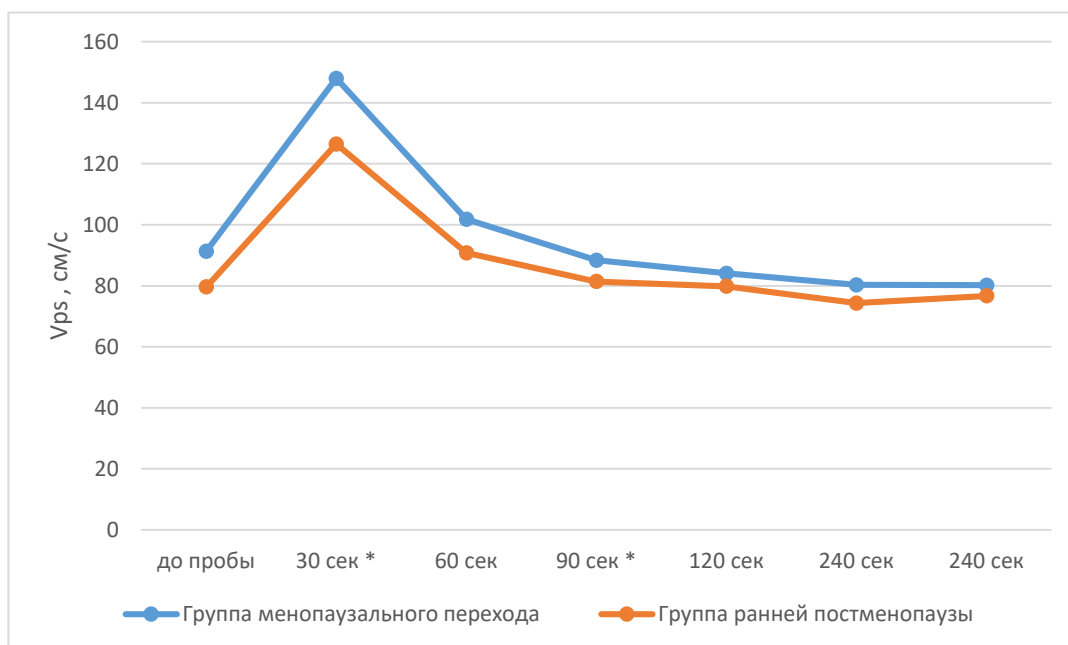


Рисунок 3.3. Динамика восстановления пиковой систолической скорости кровотока правой плечевой артерии в ходе пробы на эндотелий зависимую вазодилатацию у изучаемых групп

Примечание: * – достоверное отличие ($p < 0,05$, определенный согласно критерию Манна-Уитни) между сравниваемыми группами

Результаты пробы на вазодилатацию правой плечевой артерии представлены в таблице 3.8. Медиана ЭЗВД группы ранней постменопаузы оказалась ниже нормы и составила 7,2 (5,7; 9,7) %. Медиана ЭЗВД группы менопаузального перехода входила в нормальные значения и составила 13,4 (7,6; 20,1) %. По данному параметру группы сравнения имели статистически значимое различие. Прирост пиковой систолической скорости в группах сравнения статистически значимой разницы не имел.

Таким образом, формирование базального тонуса сосудов в группе ранней постменопаузы оказалось нарушенным.

ЭД выявлена у 14 (35%) женщин группы менопаузального перехода и у 30 (75%) женщин группы ранней постменопаузы, $p = 0,001$. В ходе анализа так же выявлено, что у женщин с ожирением и избыточной массой тела ($n = 52$) ЭД выявляется чаще, чем у женщин с нормальным ИМТ ($n = 28$) вне зависимости от гинекологического статуса, 63,5% против 39,3%, $p = 0,038$.

Таблица 3.8. Результаты пробы на эндотелий-зависимую вазодилатацию правой плечевой артерии по методике D.S. Celermajer и соавт.

Параметр	Группа менопаузального перехода n= 40	Группа ранней постменопаузы n= 40	p
ЭЗВД (%), Me (Q1; Q3)	13,4 (7,6; 20,1)	7,2 (5,7; 9,7)	0,001
Δ Vps (%), Me (Q1; Q3)	76,3 (42,1; 114,1)	63,0 (42,3; 95,1)	0,340

Примечание. p – уровень достоверности различий данных, определенный согласно критерию Манна-Уитни; межгрупповые различия достоверны при $p < 0,05$.

При анализе зависимости функционального состояния эндотелия сосудов от получаемой терапии различий в группах сравнения не выявлено, данные приведены в таблице 3.9. Зависимости функционального состояния сосудов от количества получаемых препаратов не установлено.

Таблица 3.9. Распределение участниц исследования по функции эндотелия сосудов в зависимости от получаемой терапии, n(%)

Функциональное состояние сосудов Терапия	Нормальная эндотелиальная функция	Эндотелиальная дисфункция	p	
	1	2	3	4
Препараты группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента n= 13	5 (38,5)	8 (61,5)	0,831*	

1	2	3	4
Препараты группы антагонистов рецепторов ангиотензина II n= 3	2 (66,7)	1 (33,3)	0,424**
Препараты группы блокаторов кальциевых каналов (амлодипин) n= 3	0	3 (100)	0,161**
Препараты группы диуретиков (индапамид) n= 4	2 (50,0)	2 (50,0)	0,613**

Примечание. * - уровень достоверности различий данных, определенный по критерию по критерию χ^2 Пирсона с поправкой Йетса; ** - уровень достоверности различий данных, определенный по критерию Фишера; межгрупповые различия достоверны при $p < 0,05$.

В ходе статистического анализа выявлены корреляционные связи между ЭЗВД правой плечевой артерии и ИМТ ($\rho = -0,25$, $p < 0,05$), ОШ ($\rho = -0,25$, $p < 0,05$), ОТ ($\rho = -0,32$, $p < 0,05$), соотношением ОТ/ОБ ($\rho = -0,26$, $p < 0,05$), просветом правой общей сонной артерии ($\rho = -0,40$, $p < 0,05$), просветом левой общей сонной артерии ($\rho = -0,36$, $p < 0,05$). Связь между ЭЗВД и уровнем АД, а так же длительностью АГ не установлена.

Коэффициент V Крамера между наличием ЭД и ожирения составил 0,39, $p < 0,05$; между наличием ЭД и менопаузы – 0,40, $p = 0,001$. Не выявлена связь между наличием АГ и ЭД.

Таким образом, вазодилататорная способность женщин в группе ранней постменопаузы чаще оказывается нарушенной. Показатели функции эндотелия сосудов значимо связаны с антропометрическими данными и с распространенностью ожирения даже без связи с менопаузальным статусом.

3.5 Структурно-функциональное состояние миокарда у женщин перименопаузального возраста

Данные о структурном состоянии сердца, его систолической и диастолической функции представлены в таблице 3.10.

Таблица 3.10. Структурно-функциональное состояние миокарда в группах исследования

Параметр	Группа менопаузального перехода n= 40	Группа ранней постменопаузы n= 40	p
1	2	3	4
ТМЖПс (мм), Ме (Q1; Q3)	12,0 (11,0; 13,0)	12,0 (11,0; 13,0)	0,204
ТМЖПд (мм), Ме (Q1; Q3)	9,0 (8,0; 10,0)	10,0 (9,0; 11,0)	0,007
ТЗСЛЖс (мм), Ме (Q1; Q3)	12,0 (11,0; 13,0)	13,0 (12,0; 13,0)	0,036
ТЗЛЖд (мм), Ме (Q1; Q3)	9,0 (8,0; 10,0)	10,0 (8,0; 10,0)	0,151
КДР (мм), Ме (Q1; Q3)	47,5 (45,0; 50,0)	50,0 (47,5; 53,0)	0,019
КСР (мм), Ме (Q1; Q3)	30,0 (29,0; 33,0)	32,0 (30,0; 34,0)	0,067
КДО (мл), Ме (Q1; Q3)	103,5 (90,3; 121,0)	118,0 (105,0; 138,0)	0,016
КСО (мл), Ме (Q1; Q3)	35,5 (32,0; 46,1)	40,8 (36,5; 48,0)	0,090
ΔS , Ме (Q1; Q3)	34,5 (33,0; 36,5)	35,0 (33,0; 37,0)	0,756
ФВ (%), Ме (Q1; Q3)	64,0 (62,0; 67,5)	64,5 (62,0; 67,0)	0,852
ОТС, Ме (Q1; Q3)	0,4 (0,3; 0,4)	0,4 (0,4; 0,4)	0,615
ММ (г), Ме (Q1; Q3)	147,5 (129,0; 173,1)	170,9 (151,2; 205,8)	0,003
ИММ (г/м²), Ме (Q1; Q3)	84,5 (78,7; 93,1)	94,7 (84,9; 109,9)	0,004

1	2	3	4
МС (дин/см ²), Ме (Q1; Q3)	176,5 (149,6; 228,6)	196,9 (160,1; 259,5)	0,051
ФВ/МС, Ме (Q1; Q3)	0,4 (0,3; 0,4)	0,3 (0,2; 0,4)	0,086
е' септальная см/сек, Ме (Q1; Q3)	8,3 (6,9; 9,4)	6,5 (8,1; 5,4)	0,003
е' латеральная см/сек, Ме (Q1; Q3)	11,4 (10,5; 12,7)	8,8 (7,5; 10,6)	0,002
Среднее E/e', Ме (Q1; Q3)	12,7 (11,4; 14,0)	14,5 (13,3; 15,5)	0,022
Индекс максимального объема ЛП мл/м², Ме (Q1; Q3)	33,0 (31,5; 35,8)	34,8 (33,7; 35,7)	0,034
Пиковая скорость трикуспидальной регургитации м/сек, Ме (Q1; Q3)	1,7 (1,1; 2,5)	3,1 (2,7; 3,8)	0,001
Ve (м/с), Ме (Q1; Q3)	77,5 (70,5; 88,4)	63,1 (54,5; 78,5)	0,001
Va (м/с), Ме (Q1; Q3)	58,9 (51,5; 67,0)	65,5 (57,5; 75,5)	0,013
Ve/Va, Ме (Q1; Q3)	1,3 (1,1; 1,5)	1,0 (0,8; 1,1)	0,001
ВИР (мс), Ме (Q1; Q3)	70,0 (63,0; 77,8)	81,0 (70,0; 88,0)	0,012

Примечание. p – уровень достоверности различий данных, определенный согласно критерию Манна-Уитни; межгрупповые различия достоверны при p < 0,05.

Показатель ФВ ЛЖ не был снижен ни у одной из исследованных женщин, по данному параметру группы сравнения отличий не имели. Медианы ТЗСЛЖ, ТМЖП, а так же ОТС соответствовали рекомендуемым нормам в обеих группах женщин. Из таблицы 3.9 видно, что в группе ранней постменопаузы ТМЖПд и ТЗСЛЖс выше, чем в группе менопаузального перехода. КДО и КДР так же выше

у женщин в менопаузе. ММ, а так же скорректированный на площадь поверхности тела показатель – ИММ – оказались выше в группе ранней постменопаузы, что свидетельствует о процессах гипертрофии миокарда в данной группе женщин.

Как показано на рисунке 3.4 КДР и КДО были ниже в группе менопаузального перехода, однако КДР, КДО, КСО в обеих группах исследования соответствовал рекомендованной норме для женщин.

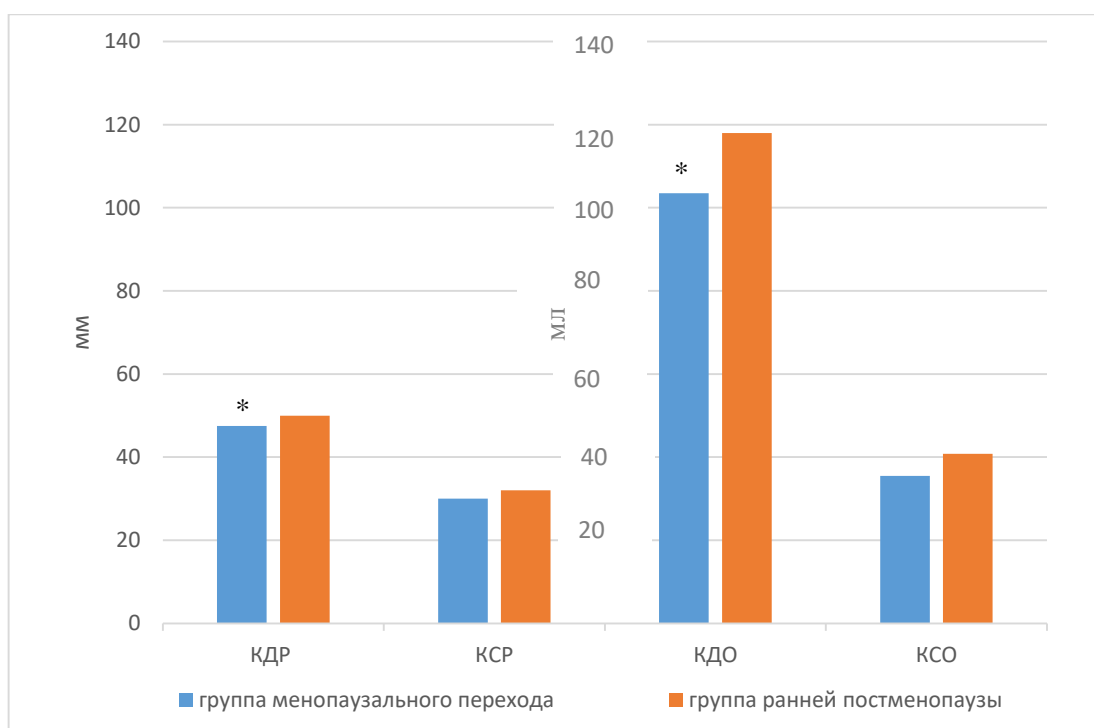


Рисунок 3.4. Структурное состояние миокарда в группах исследования

Примечание: * – достоверное отличие ($p < 0,05$, определенное согласно критерию Манна-Уитни) между сравниваемыми группами

Значение медианы ММ у женщин группы менопаузального перехода входила в рекомендованные нормальные значения, у женщин группы ранней постменопаузы – превышало их. При этом по данному показателю выявлено достоверное различие в группах сравнения. ИММ у женщин группы ранней постменопаузы находился на верхней границе нормы и был достоверно выше, чем у женщин группы менопаузального перехода. Данные представлены на рисунке 3.5.

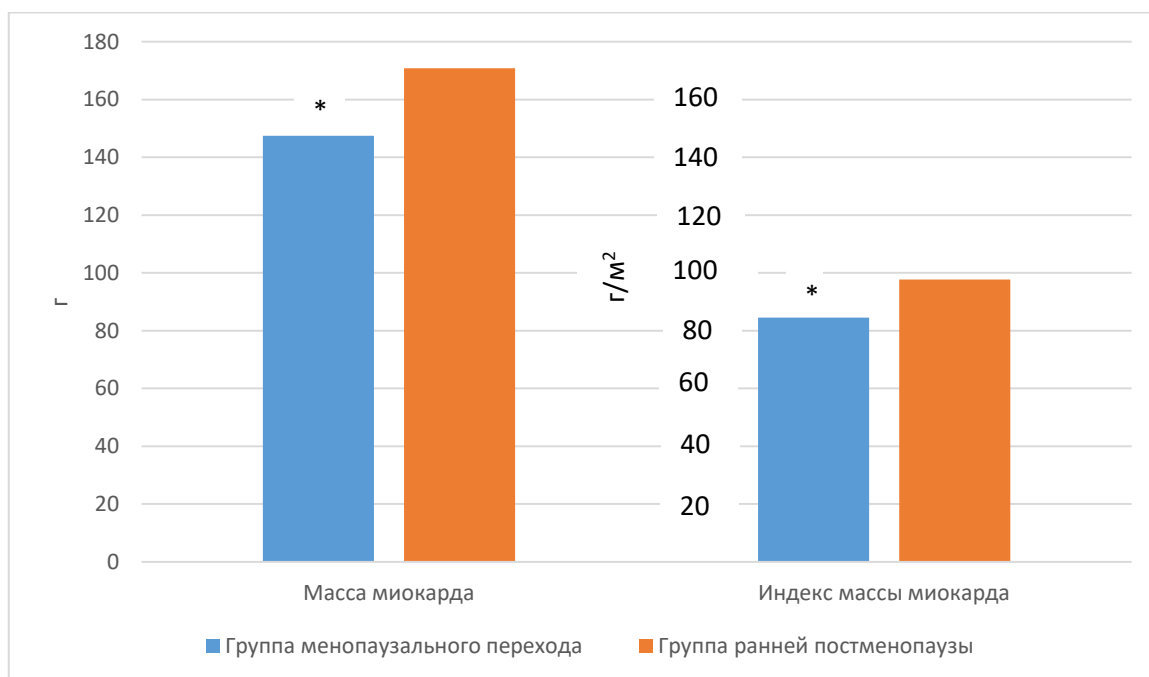


Рисунок 3.5. Масса миокарда и индекс массы миокарда в группах исследования

Примечание: * – достоверное отличие ($p < 0,05$, определенный согласно критерию Манна-Уитни) между сравниваемыми группами

Данные о распределении участниц обеих групп по типу ремоделирования миокарда представлены на рисунках 3.6, 3.7.

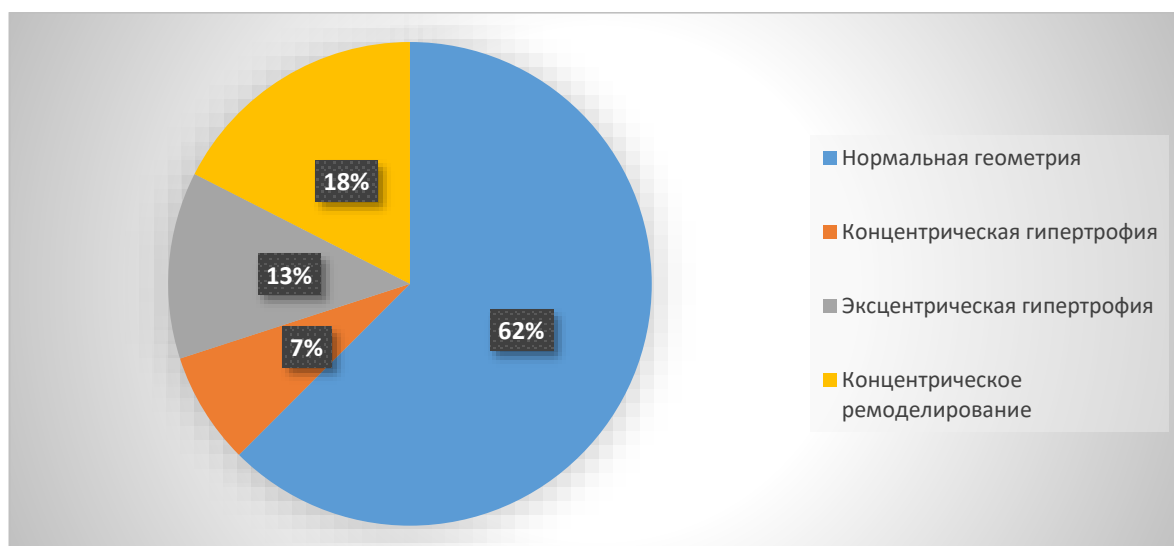


Рисунок 3.6. Распределение женщин группы менопаузального перехода по типу ремоделирования миокарда

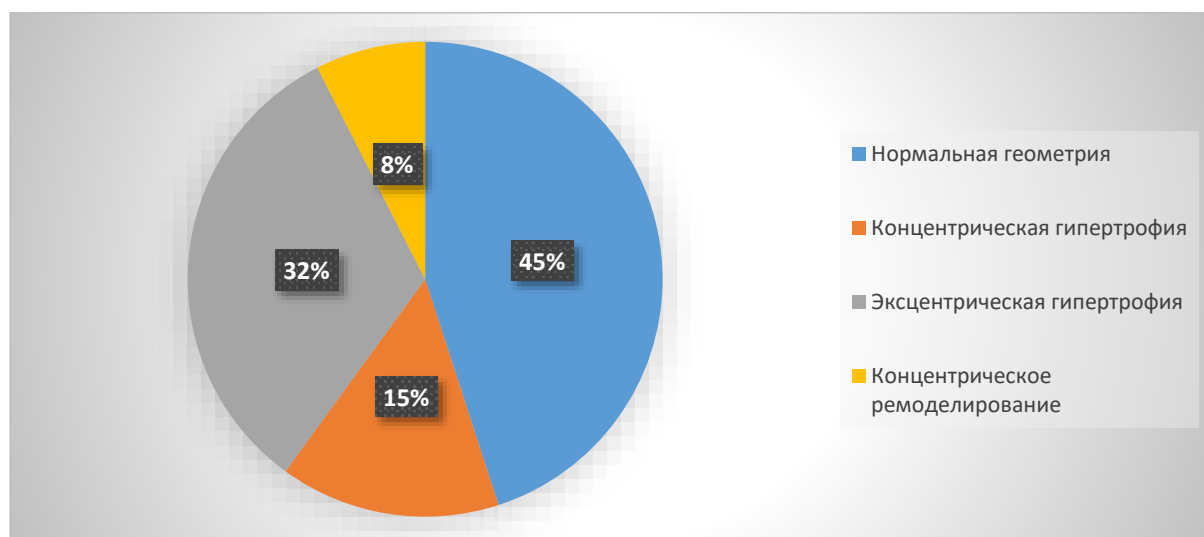


Рисунок 3.7. Распределение женщин группы ранней постменопаузы по типу ремоделирования миокарда

В таблице 3.11 представлено распределение женщин групп сравнения по структурно-геометрической модели миокарда. По данному параметру достоверных различий в группах сравнения выявлено не было. В обеих группах преобладали женщины с нормальной геометрией миокарда.

Таблица 3.11. Распределение участниц по структурно-геометрической модели сердца, χ^2 Пирсона: 7,3, $ss=3$, $p=0,063$

Группа исследования	Геометрия миокарда			
	Нормальная геометрия миокарда	Концентрическая гипертрофия	Эксцентрическая гипертрофия	Концентрическое ремоделирование
Группа менопаузального перехода, n (%) n=40	25 (62,5)	3 (7,5)	5 (12,5)	7 (17,5)
Группа ранней постменопаузы, n (%) n=40	18 (45,0)	6 (15,0)	13 (32,5)	3 (7,5)

По данным из таблицы 3.12 видно, что вне зависимости от менопаузального статуса различий в распределении участниц по геометрии миокарда в зависимости от получаемого лечения не установлено. Различий в геометрии миокарда в зависимости от количества получаемых препаратов и их комбинации выявлено не было.

Таблица 3.12. Распределение участниц исследования по типу ремоделирования миокарда в зависимости от получаемой терапии, n (%)

Терапия \ Геометрия миокарда	Нормальная геометрия	Концентрическая гипертрофия	Эксцентрическая гипертрофия	Концентрическое ремоделирование	p
Препараты группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента n= 13	4 (30,8)	2 (15,4)	6 (46,1)	1 (7,7)	0,116
Препараты группы антагонистов рецепторов ангиотензина II n= 3	1 (33,3)	1 (33,3)	0	1 (33,3)	0,337
Препараты группы блокаторов кальциевых каналов (амлодипин) n= 3	0	0	2 (66,7)	1 (33,3)	0,121
Препараты группы диуретиков (индапамид) n= 4	1 (25,0)	1 (25,0)	2 (50,0)	0	0,345

Примечание. p – уровень достоверности различий данных, определенный по критерию по критерию χ^2 Пирсона; межгрупповые различия достоверны при $p < 0,05$.

При проведении корреляционного анализа (таблица 3.13) выявлены прямые корреляционные связи средней силы между ОТС и соотношением ОТ/ОБ ($\rho= 0,43$), МС ($\rho= 0,57$); между ИММ и возрастом обследованных ($\rho= 0,45$), ИМТ ($\rho= 0,46$), ОШ ($\rho= 0,45$), ОТ ($\rho= 0,42$), соотношением ОТ/ОБ ($\rho= 0,43$), Va ($\rho= 0,39$). Прямая сильная связь обнаружена между ИММ и МС ($\rho= 0,78$). Обратные корреляционные связи средней силы выявлены между ОТС и ФВ/МС ($\rho= -0,56$), Ve ($\rho= -0,31$), Ve/Va ($\rho= -0,42$); между ИММ и Ve/Va ($\rho= -0,35$). Обратная сильная связь обнаружена между ИММ и ФВ/МС ($\rho= -0,75$).

Таблица 3.13. Коэффициенты корреляции (ρ) между показателями ремоделирования миокарда и анамнестическими, антропометрическими, лабораторными и эхографическими данными

Показатель	ОТС	ИММ
Возраст	0,08	0,45*
ИМТ	0,20	0,46*
ОШ	0,18	0,45*
ОТ	0,28*	0,42*
ОБ	0,09	0,29*
ОТ/ОБ	0,43*	0,43*
ОХС	0,03	0,23*
ЛПОНП	0,21	0,23*
ТАГ	0,21	0,23*
МС	0,57*	0,78*
ФВ/МС	-0,56*	-0,75*
Ve	-0,31*	-0,09
Va	0,24*	0,39*
Ve/Va	-0,42*	-0,35*
ВИР	0,18	0,23*

Примечание: * – достоверное наличие корреляции, определённое по критерию корреляции Спирмена, $p < 0,05$

Корреляционные связи ИММ и функциональных показателей сердца – МС и ФВ/МС – представлены на рисунках 3.8, 3.9. Обе связи сильные, статистически значимые.

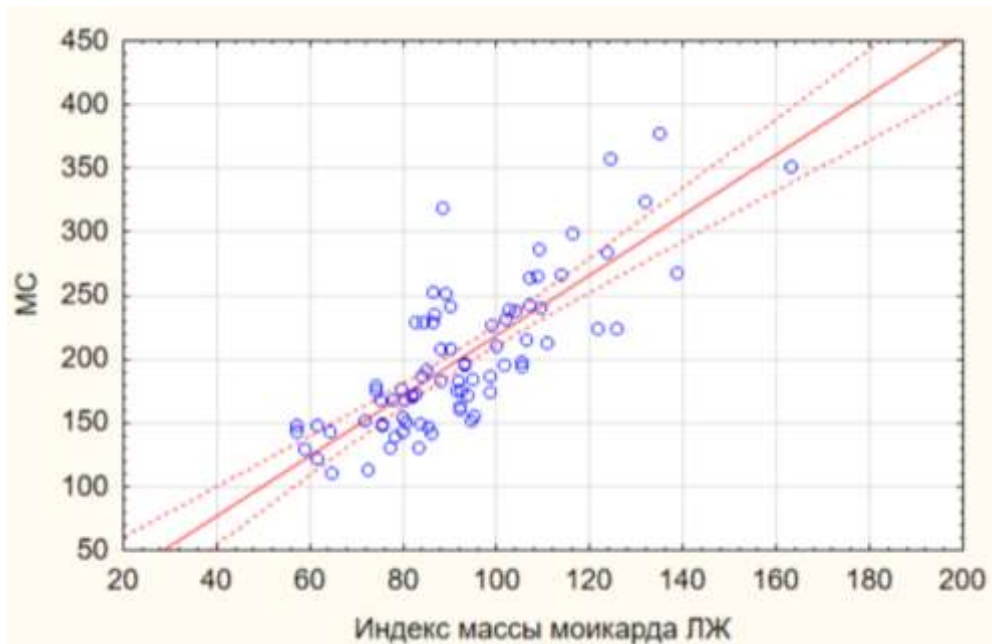


Рисунок 3.8. Корреляционная связь ИММ и МС у женщин перименопаузального возраста, $\rho = 0,78$, $p < 0,05$

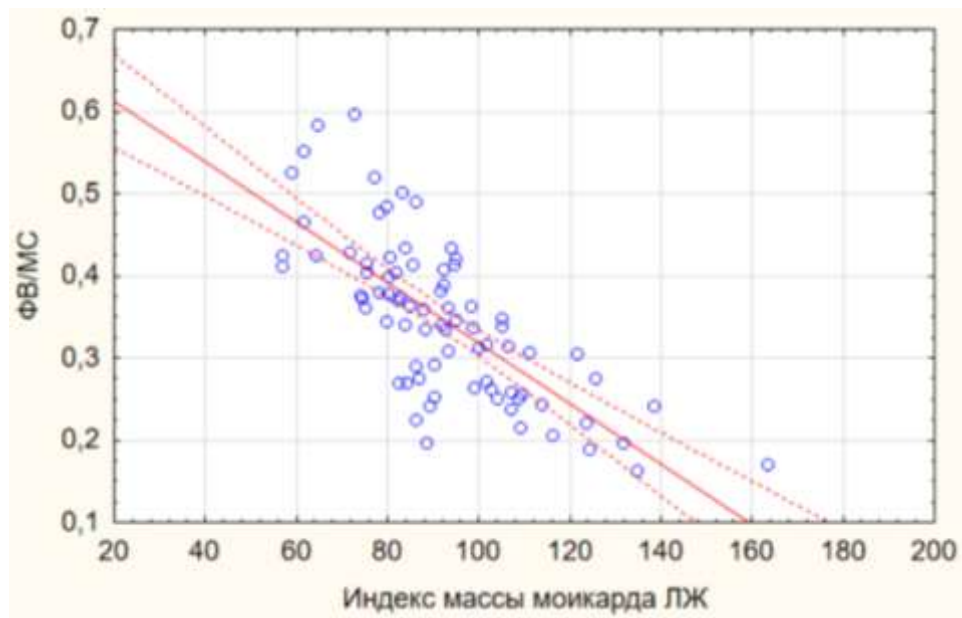


Рисунок 3.9. Корреляционная связь ИММ и ФВ/МС у женщин перименопаузального возраста, $\rho = -0,75$, $p < 0,05$

Выявлена значимая корреляционная связь между ФВ/МС и возрастом ($\rho = -0,30$), ИМТ ($\rho = -0,62$), ОШ ($\rho = -0,42$), ОТ ($\rho = -0,56$), ОБ ($\rho = -0,50$), ОТ/ОБ ($\rho = -0,46$), гомоцистеином ($\rho = -0,30$), hsСРБ ($\rho = -0,29$).

Показатели, отражающие ремоделирование сердца, ухудшаются у женщин с ростом АД, ростом антропометрических показателей, увеличением нагрузки на миокард. Как видно из рисунка 3.10, нагрузка на миокард повышается как при прогрессировании абдоминального ожирения (ОТ/ОБ), так и при увеличении провоспалительной активности плазмы (hsСРБ), при этом данные факторы являются взаимоотяжеляющими. Отметим, что по нашим данным у женщин в ранней постменопаузе повышается как hsСРБ, так и соотношение ОТ/ОБ, что ведет к снижению адекватности нагрузки на миокарда и провоцирует дальнейшее его ремоделирование и последующее нарушение функций.

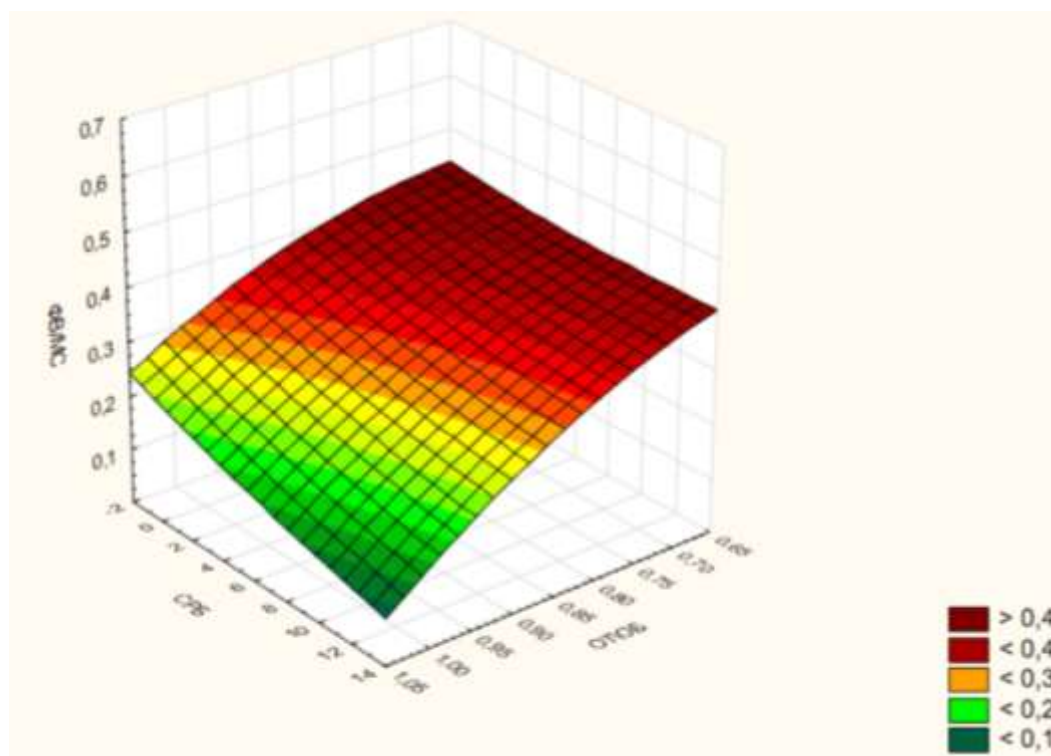


Рисунок 3.10. Взаимосвязь показателей провоспалительного статуса (СРБ), метаболического статуса (ОТ/ОБ) и сократимости миокарда (ФВ/МС)

Выявлена значимая связь между наличием АГ и гипертрофией миокарда по данным ЭхоКГ, коэффициент V Крамера 0,24, $p = 0,040$, между наличием менопаузы и гипертрофией миокарда по данным ЭхоКГ, коэффициент V Крамера 0,29, $p = 0,009$. Обнаружена связь между наличием избыточной массы тела,

ожирения и типом ремоделирования миокарда, коэффициент V Крамера 0,37, $p=0,003$.

Значимо отличались параметры диастолической функции сердца у изучаемых групп. У женщин группы менопаузального перехода скорость трансмитрального диастолического потока в период раннего наполнения ЛЖ (V_e) была выше, а в период позднего наполнения ЛЖ (V_a) – ниже по сравнению с женщинами в ранней постменопаузе, что отражено на рисунке 3.11. Соответственно, соотношение скоростей преобладало в группе в группе менопаузального перехода, а ВИР – в группе ранней постменопаузы, что указывает на нарушение диастолической функции и повышение жесткости миокарда у женщин в ранней постменопаузе.

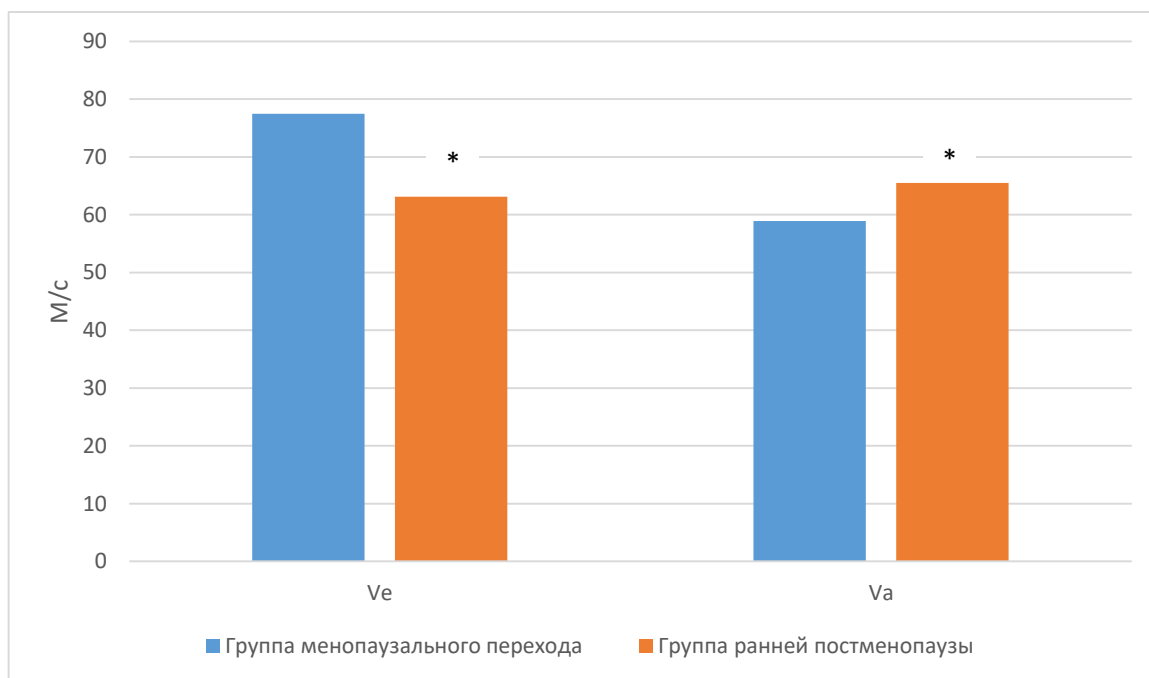


Рисунок 3.11. Показатели диастолической функции сердца в группах исследования

Примечание: * – достоверное отличие ($p < 0,05$, определенное согласно критерию Манна-Уитни) между сравниваемыми группами

Как показано в таблице 3.14, в группе менопаузального перехода у 75% женщин диастолическая функция ЛЖ не была нарушена, диастолическая дисфункция с замедленным расслаблением миокарда выявлена у 20% женщин, а диастолическая дисфункция по псевдонормальному типу – у 5% женщин. В группе

ранней постменопаузы диастолическая функция была в норме лишь у 20% женщин, у большинства – у 72,5% женщин – выявлена диастолическая дисфункция с замедленным расслаблением миокарда и у 7,5% женщин обнаружена диастолическая дисфункция по псевдонормальному типу. Выявленные различия являлись статистически значимыми.

Таблица 3.14. Распределение участниц по состоянию диастолической функции сердца, χ^2 Пирсона: 24,86, $ss= 2$, $p= 0,001$

Группа исследования \ Диастолическая функция	Нормальная диастолическая функция	Диастолическая дисфункция 1 типа	Диастолическая дисфункция 2 типа
Группа менопаузального перехода, n (%) n=40	30 (75,0)	8 (20,0)	2 (5,0)
Группа ранней постменопаузы, n (%) n=40	8 (20,0)	29 (72,5)	3 (7,5)

Распределение участниц каждой группы по диастолической функции миокарда в графическом виде представлено на рисунках 3.12, 3.13.

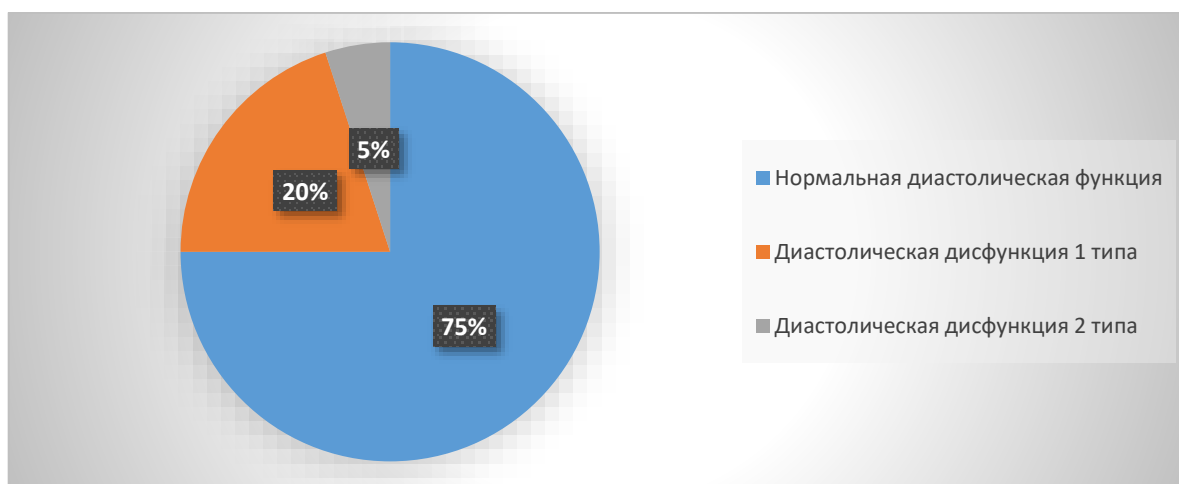


Рисунок 3.12. Распределение женщин группы менопаузального перехода по состоянию диастолической функции сердца

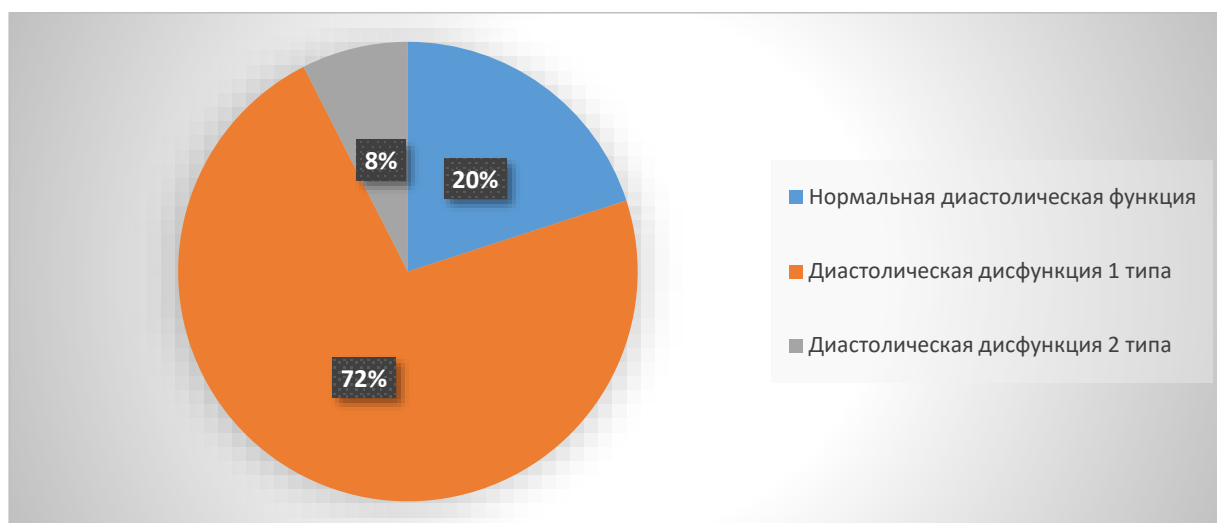


Рисунок 3.13. Распределение женщин группы ранней постменопаузы по состоянию диастолической функции сердца

В таблице 3.15 отражено распределение участниц по структурно-геометрической модели миокарда в зависимости от получаемой терапии АГ без учета менопаузального статуса. Различий по данным параметрам выявлено не было.

Таблица 3.15. Распределение участниц исследования по диастолической функции сердца в зависимости от получаемой терапии, n (%)

Терапия	Диастолическая функция				p
	Нормальная диастолическая функция	Диастолическая дисфункция 1 типа	Диастолическая дисфункция 2 типа		
1	2	3	4	5	
Препараты группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента n= 13	3 (23,1)	8 (61,5)	2 (15,4)		0,090
Препараты группы антагонистов рецепторов ангиотензина II n= 3	1 (33,3)	2 (66,7)	0		0,738

1	2	3	4	5
Препараты группы блокаторов кальциевых каналов (амлодипин) n= 3	0	3 (100)	0	0,163
Препараты группы диуретиков (индапамид) n= 4	2 (50,0)	1 (25,0)	1 (25,0)	0,248

Примечание. p – уровень достоверности различий данных, определенный по критерию по критерию χ^2 Пирсона; межгрупповые различия достоверны при $p < 0,05$.

Данные о показателях корреляции изученных параметров представлены в таблице 3.16.

Таблица 3.16. Коэффициенты корреляции (ρ) между показателями диастолической функции сердца и анамнестическими, антропометрическими, лабораторными и эхографическими данными

Параметры	Ve/Va	ВИР	e' септальная	e' латеральная	E/e'	Индекс максимального объема ЛП	Пиковая скорость трикуспидальной регургитации
1	2	3	4	5	6	7	8
Возраст	-0,39*	0,23*	-0,55*	-0,45*	0,30*	0,23	0,32*
Количество беременностей	-0,36*	0,14	-0,33	-0,23*	0,28*	0,31*	0,35*
Количество абортов	-0,28*	0,06	-0,42*	-0,25	0,05	0,17	0,14

1	2	3	4	5	6	7	8
ИМТ	-0,27*	0,20	-0,44	-0,37*	0,28	0,35*	0,28*
ОШ	-0,27*	0,17	-0,50	-0,45*	0,16	0,25*	0,17*
ОТ	-0,32*	0,16	-0,25	-0,28	0,32*	0,44	0,37*
ОТ/ОБ	-0,39*	0,24*	-0,37*	-0,44*	0,35*	0,44*	0,45*
ЛПВП	0,36*	-0,07	0,55*	0,47	-0,24*	-0,31*	-0,14
ЛПОНП	-0,23*	0,25	-0,47*	-0,45	0,33	0,30	0,24
ТАГ	-0,23*	0,25	-0,44	-0,32	0,25	0,24	0,28
СРБ	-0,29*	0,00	-0,47*	-0,55*	0,44	0,61	0,45*
ЭЗВД	0,24*	-0,05	0,35*	0,40	-0,24*	-0,32*	-0,41*
ТЗСЛЖд	-0,46*	0,23*	-0,23	-0,25	0,32*	0,45*	0,51*
ММ ЛЖ	-0,35*	0,26*	-0,23*	-0,45	0,44*	0,28	0,47*
ОТС	-0,42*	0,18	-0,47*	-0,35*	0,44*	0,47*	0,55
ИММ	-0,35*	0,23*	-0,35*	-0,25*	0,42*	0,45*	0,62*
МС	-0,43*	0,23*	-0,44*	-0,47*	0,68*	0,51*	0,52*
ФВ/МС	0,43*	-0,20	0,35	0,45*	-0,54	-0,59*	-0,47*

Примечание: * – достоверное наличие корреляции, определённое по критерию корреляции Спирмена, $p < 0,05$

При выполнении статистического анализа выявлены прямые корреляционные связи средней силы между V_a и ИМТ ($\rho = 0,35$), hsCRP ($\rho = 0,37$), ТЗСЛЖд ($\rho = 0,38$), ММ ЛЖ ($\rho = 0,36$), ИММ ($\rho = 0,39$), МС ($\rho = 0,40$); между соотношением V_e/V_a и соотношением ФВ/МС ($\rho = 0,43$), ЛПВП ($\rho = 0,36$). Обратные корреляционные связи средней силы обнаружены между V_e и количеством беременностей ($\rho = -0,31$), ОТС ЛЖ ($\rho = -0,31$); между V_a и ФВ/МС ($\rho = -0,41$); между V_e/V_a и возрастом обследованных ($\rho = -0,39$), количеством беременностей ($\rho = -0,36$), ОТ ($\rho = -0,32$), ОТ/ОБ ($\rho = -0,39$), ТЗСЛЖд ($\rho = -0,46$), ММ ЛЖ ($\rho = -0,35$), ОТС ($\rho = -0,42$), ИММ ($\rho = -0,35$), МС ($\rho = -0,43$).

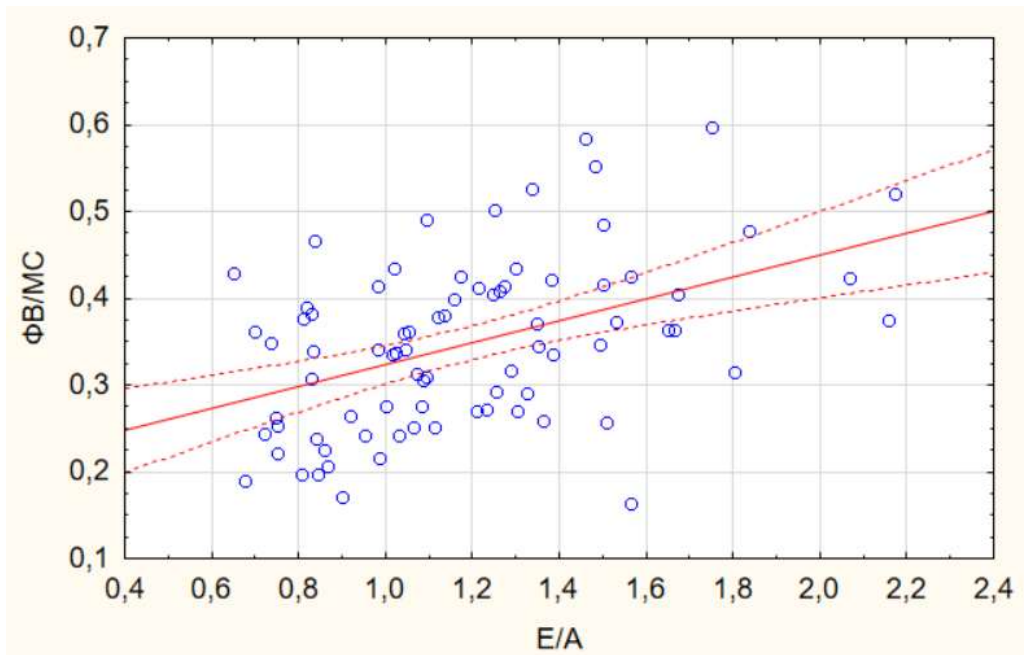


Рисунок 3.14. Корреляционная связь соотношений V_e/V_a и $\Phi В/МС$ у женщин перименопаузального возраста, $\rho = 0,43$, $p < 0,05$

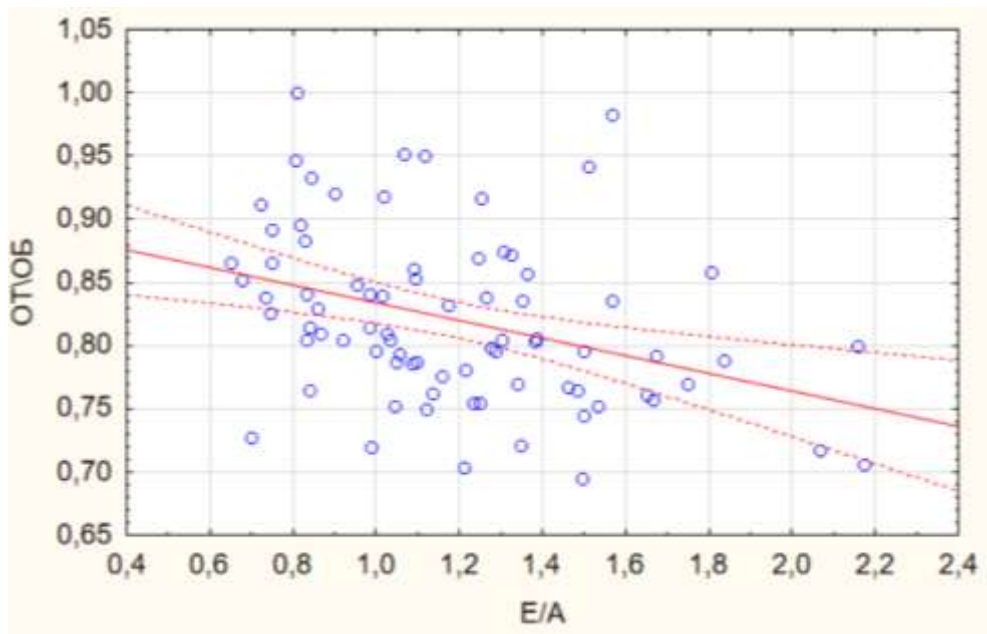


Рисунок 3.15. Корреляционная связь соотношений V_e/V_a и $ОТ/ОБ$ у женщин перименопаузального возраста, $\rho = -0,39$, $p < 0,05$

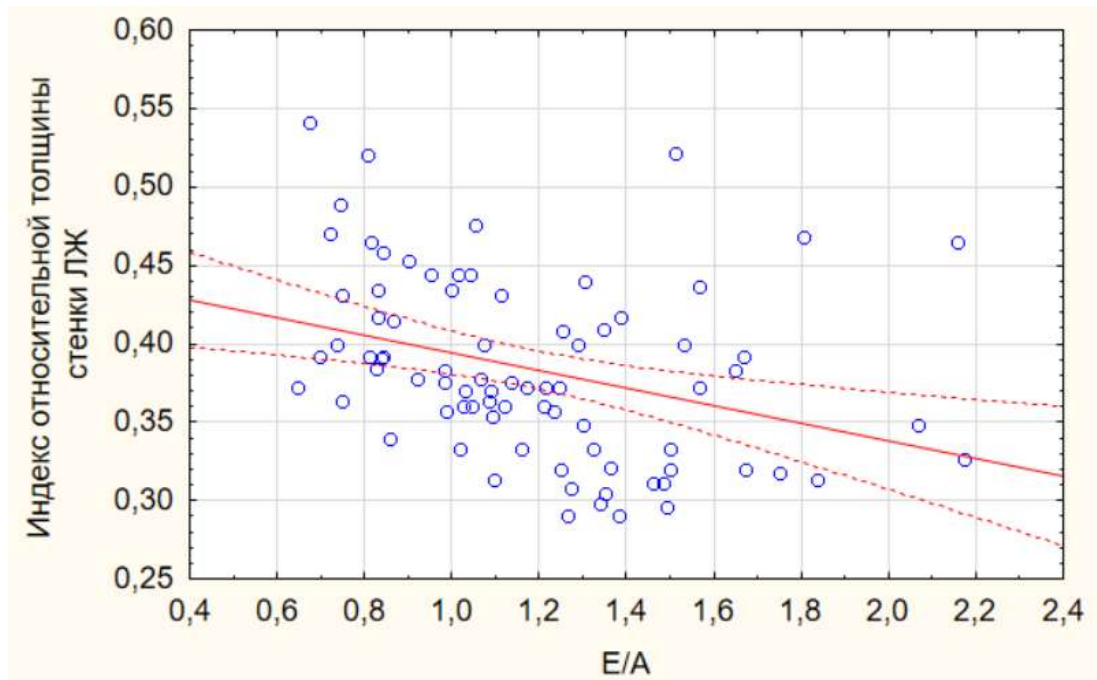


Рисунок 3.16. Корреляционная связь соотношения V_e/V_a и ОТС у женщин перименопаузального возраста, $\rho = -0,42$, $p < 0,05$

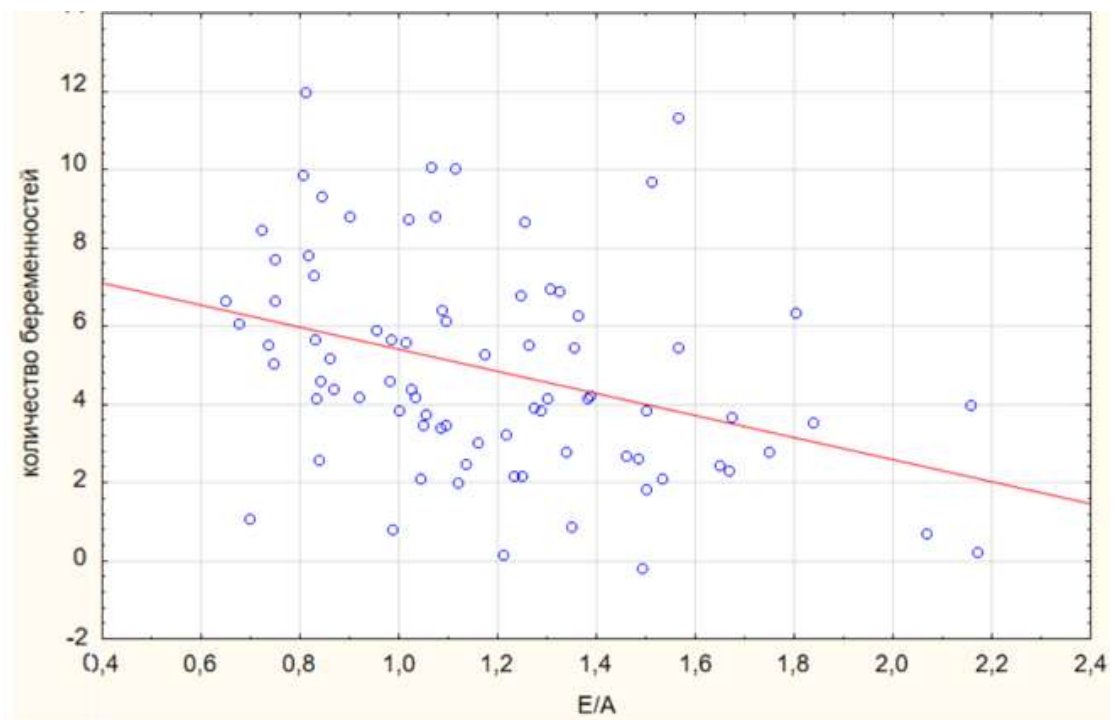


Рисунок 3.17. Корреляционная связь количества беременностей и соотношения V_e/V_a у женщин перименопаузального возраста, $\rho = -0,36$, $p < 0,05$

При проведении статистического анализа не было выявлено связи между возрастом наступления менопаузы и показателями диастолической функции ЛЖ.

Коэффициент V Крамера между наличием менопаузы и диастолической дисфункции составил 0,557, $p=0,001$; между наличием ожирения и диастолической дисфункцией – 0,317, $p=0,041$; между наличием АГ и диастолической дисфункции – 0,397, $p=0,001$.

Таким образом диастолическая функция миокарда у женщин ухудшается с возрастом, по мере нарастания ИМТ и прогрессирования висцерального ожирения, а так же с нарастанием массы миокарда и его гипертрофией.

При анализе комплексного взаимодействия факторов (рисунок 3.18) выявлено, что при увеличении ИМТ диастолическая функция поэтапно проходит стадии от диастолической дисфункции 1 типа с уменьшением соотношения V_e/V_a к диастолической дисфункции 2 типа с нормализацией соотношения V_e/V_a , в то время как эндотелиальная функция прогрессивно снижается вплоть до развития дисфункции.

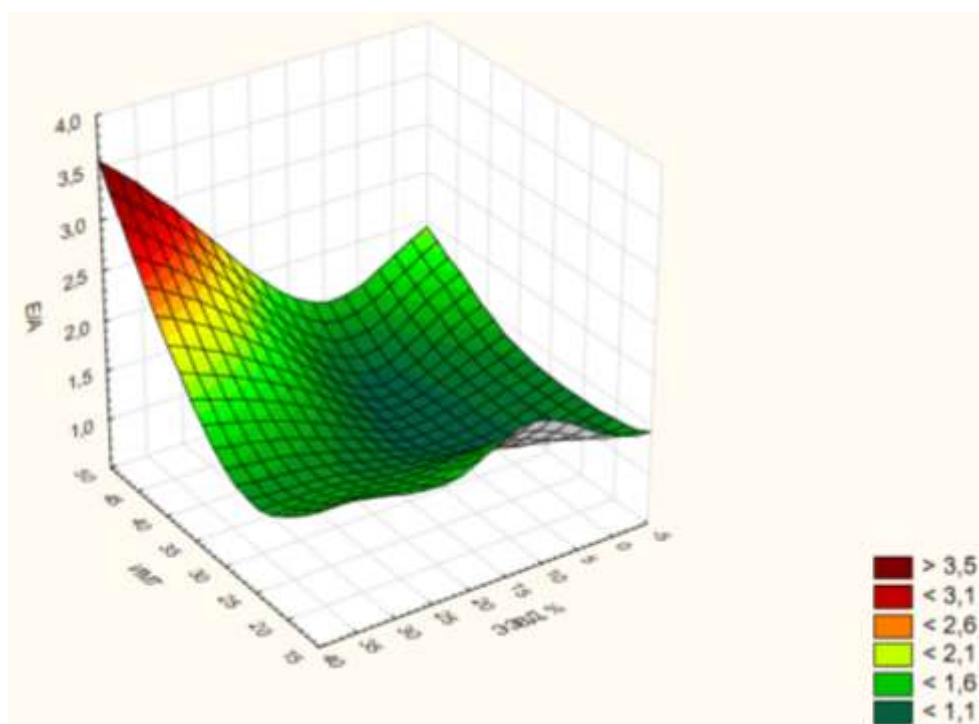


Рисунок 3.18. Связь между показателями антропометрических данных (ИМТ), функционального состояния эндотелия (ЭЗВД) и диастолической функции (E/A)

3.6. Динамика состояния общих сонных артерий у женщин перименопаузального возраста

На контрольное УЗИ общих сонных артерий приглашены 78 женщин, за исключением участниц, у которых обнаружен субклинический атеросклероз во время первого УЗИ общих сонных артерий.

Отметим, что в течении года ни у одной из участниц не появились клинические признаки атеросклероза, ни одна из женщин не была госпитализирована по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, ни одна из участниц исследования не выбыла. Все женщины рассматривались в единой группе наблюдения.

Данные исходной и повторной УЗДС общих сонных артерий группы наблюдения представлены в таблице 3.17. В ходе анализа выявлен значимый прирост ТКИМ, скоростных показателей кровотока с обеих сторон. Атеросклеротические бляшки в течении года стали выявляться значимо чаще.

Таблица 3.17. Динамическое наблюдение параметров общих сонных артерий

Параметр	Исходные значения группы наблюдения, n= 78	Значения в динамике группы наблюдения n= 78	p
1	2	3	4
Просвет правой общей сонной артерии (мм), Me (Q1; Q3)	5,8 (5,5; 6,0)	5,8 (5,4; 6,1)	0,051
Ход правой общей сонной артерии, n (%):			0,999
• Прямолинейный	60 (76,9)	60 (76,9)	
• Извитой	18 (23,1)	18 (23,1)	

1	2	3	4
Наличие атеросклеротической бляшки в правой общей сонной артерии, n (%)	0	14 (17,9)	0,001
ТКИМ правой общей сонной артерии (мм), Me (Q1; Q3)	0,79 (0,70; 0,90)	0,90 (0,82; 1,10)	0,001
Vps правой общей сонной артерии (м/с), Me (Q1; Q3)	79,0 (66,0; 88,9)	84,2 (75,2; 88,7)	0,013
Ved правой общей сонной артерии (м/с), Me (Q1; Q3)	24,0 (20,9; 27,0)	27,3 (23,3; 28,0)	0,001
ТАМХ правой общей сонной артерии (м/с), Me (Q1; Q3)	41,6 (36,5; 46,1)	40,8 (35,5; 46,0)	0,054
RI правой общей сонной артерии, Me (Q1; Q3)	0,7 (0,7; 0,7)	0,7 (0,6; 0,7)	0,138
PI правой общей сонной артерии, Me (Q1; Q3)	1,3 (1,2; 1,5)	1,4 (1,2; 1,5)	0,068
Просвет левой общей сонной артерии (мм), Me (Q1; Q3)	5,7 (5,4; 5,9)	5,8 (5,4; 6,0)	0,052
Ход левой общей сонной артерии, n (%): • Прямолинейный	62 (79,5)	62 (79,5)	0,999
Извитой	16 (20,5)	16 (20,5)	
Наличие атеросклеротической бляшки в левой общей сонной артерии, n (%)	0	14 (17,9)	0,001

1	2	3	4
ТКИМ левой общей сонной артерии (мм), Me (Q1; Q3)	0,79 (0,69; 0,96)	0,92 (0,85; 1,10)	0,001
Vps левой общей сонной артерии (м/с), Me (Q1; Q3)	79,4 (72,2; 92,5)	86,5 (77,0; 94,4)	0,011
Ved левой общей сонной артерии (м/с), Me (Q1; Q3)	24,5 (21,8; 28,6)	27,4 (24,5; 30,4)	0,001
ТАМХ левой общей сонной артерии (м/с), Me (Q1; Q3)	44,1 (38,7; 48,8)	42,9 (37,4; 48,4)	0,108
RI левой общей сонной артерии, Me (Q1; Q3)	0,7 (0,7; 0,7)	0,7 (0,6; 0,7)	0,005
PI левой общей сонной артерии, Me (Q1; Q3)	1,3 (1,2; 1,5)	1,3 (1,2; 1,6)	0,845

Примечание. p – уровень достоверности различий данных, определенный по критерию Вилкоксона для количественных показателей, по критерию МакНемара для качественных показателей; межгрупповые различия достоверны при $p < 0,05$.

ТКИМ статистически значимо выросла с обеих сторон (рисунок 3.19).

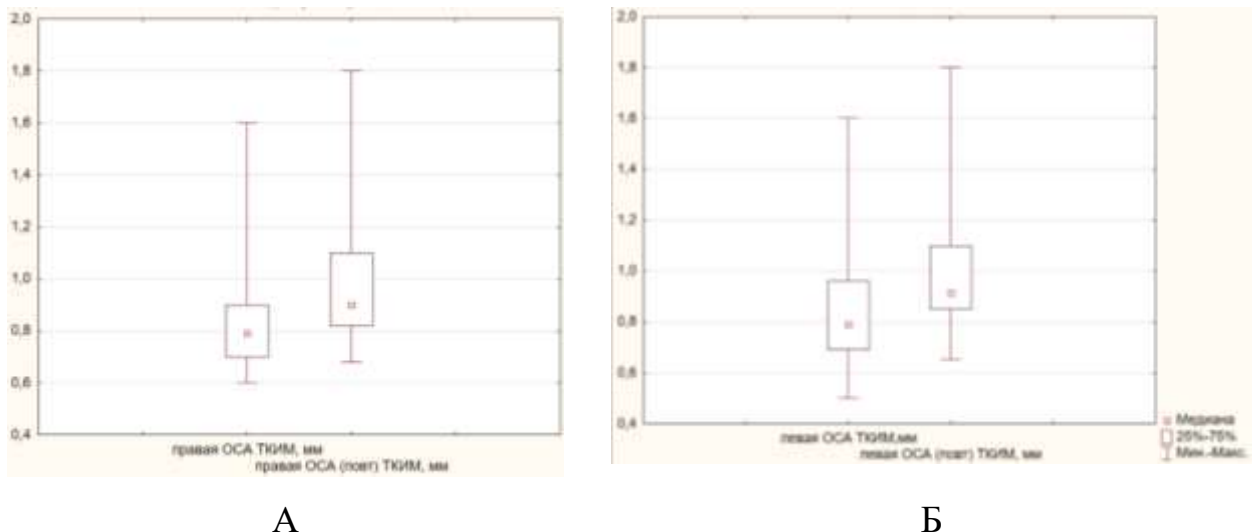


Рисунок 3.19. Диаграммы размах исходных значений ТКИМ и в динамике справа (А, $p = 0,001$ по критерию Вилкоксона) и слева (Б, $p = 0,001$ по критерию Вилкоксона) у женщин перименопаузального возраста

Субклинический атеросклероз выявлен у 26 (33,3%) женщин из группы наблюдения: односторонняя атеросклеротическая бляшка в правой общей сонной артерии обнаружена у 12 (15,4%) женщин, односторонняя атеросклеротическая бляшка слева обнаружена у 12 (15,4%) участниц, у 2 (2,6%) женщин выявлено двустороннее поражение сонных артерий. Как показано в таблице 3.17, доминировала гомогенная гипоэхогенная структура бляшек (71,4%), реже встречались гетерогенные бляшки с преобладанием гипоэхогенного (21,4%) или гиперэхогенного (7,1%) компонента. Обнаруженные бляшки имели преимущественно ровную поверхность (85,7%), изъязвленные бляшки не выявлены. Данные о ультразвуковых характеристиках атеросклеротических бляшек, обнаруженных в общих сонных артериях, показаны в таблице 3.18.

Таблица 3.18. Ультразвуковые характеристики атеросклеротических бляшек общих сонных артерий у женщин

Характеристики	Женщины с выявленным субклиническим атеросклерозом, n=26
1	2
Число больных с атеросклеротическими бляшками, n (%): - с единичными - со множественными	26 (100) 0
Локализация атеросклеротических бляшек, n (%): - односторонние <ul style="list-style-type: none"> • Слева • Справа - двухсторонние	12 (46,2) 12 (46,2) 2 (7,6)

1	2
Структура бляшки, n (%): <ul style="list-style-type: none"> • <u>гомогенная</u> -<u>гипоэхогенная</u> -<u>гиперэхогенная</u> • <u>гетерогенная</u> -с преобладанием <u>гипоэхогенного</u> компонента - с преобладанием <u>гиперэхогенного</u> компонента 	 20 (71,4) 0 6 (21,4) 2 (7,1)
Поверхность бляшки, n (%): <ul style="list-style-type: none"> - ровная - неровная 	24 (85,7) 4 (14,3)
Процента закрытия просвета сосуда атеросклеротической бляшкой: <ul style="list-style-type: none"> - справа - слева 	25,7 (22,6; 27,8) 27,5 (22,3; 31,9)

3.7 Анализ воздействия факторов риска на формирование субклинического атеросклероза у женщин перименопаузального возраста

Была проанализирована распространенность традиционных факторов риска (АГ, ожирения и избыточной массы тела, абдоминального ожирения, дислипидемии), а так же наличие ЭД и ДД, повышенного уровня провоспалительных маркеров у женщин перименопаузального возраста и их взаимосвязь с наличием субклинического атеросклероза во время динамического наблюдения. Результаты представлены в таблице 3.19.

Нами выяснено, что среди женщин с обнаруженным субклиническим атеросклерозом была выше удельная доля лиц с АГ, ожирением и избыточной массой тела, абдоминальным ожирением, повышением уровня СРБ, нарушением

структурно-геометрической модели миокарда, ЭД и ДД за год до обнаружения атеросклероза.

Таблица 3.19. Ретроспективные клинико-лабораторные показатели женщин перименопаузального возраста в зависимости от наличия субклинического атеросклероза в динамическом наблюдении

Показатель	Группа женщин с субклиническим атеросклерозом, n= 26	Группа женщин без атеросклероза, n= 52	p
1	2	3	4
Традиционные факторы риска			
АГ, n (%)	9 (34,6)	5 (9,6)	0,016
Избыточная масса тела или ожирение, n (%)	24 (92,3)	25 (48,1)	0,001
Абдоминальное ожирение, n (%)	24 (92,3)	35 (67,3)	0,023
Дислипидемия, n (%)	17 (65,4)	31 (59,6)	0,622
Менопаузальный статус			
Ранняя постменопауза, n (%)	18 (69,2)	21 (40,4)	0,016
Менопаузальный переход, n (%)	8 (30,8)	31 (59,6)	
Показатели провоспалительного статуса			
Гипергомоцистеинемия, n (%)	17 (65,4)	26 (50,0)	0,198
hsCRP выше 1 мг/л, n (%)	24 (92,3)	38 (73,1)	0,041
Показатели морфо-функционального состояния сердца и сосудов			
ЭД, n (%)	25 (96,2)	18 (34,6)	0,001

1	2	3	4
ДД, n (%)	21 (80,8)	20 (38,5)	0,001
Нарушение структурно-геометрической модели миокарда, n (%)	17 (65,4)	18 (34,6)	0,031

Примечание: p – уровень достоверности различий данных, определенный по критерию χ^2 Пирсона при ожидаемых частотах выше 10, по критерию χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса при ожидаемых частотах от 5 до 9, по точному критерию Фишера при ожидаемых частотах менее 4; межгрупповые различия достоверны при $p < 0,05$.

В таблице 3.20 представлен относительный риск значимых факторов, ассоциированных с атерогенезом у женщин в динамическом наблюдении. Наибольший риск оказался у антропометрических параметров – избыточной массы тела и ожирения (ОР 7,1 [1,8–27,9], $p = 0,001$) и абдоминального ожирения (ОР 3,9 [1,0–14,9], $p = 0,023$). Значительный риск имела и выявленная ДД (ОР 3,8 [1,6–9,0], $p = 0,001$).

Таблица 3.20. Показатели относительного риска развития субклинического атеросклероза у женщин перименопаузального возраста

Фактор	Относительный риск	95%-доверительный интервал	p
1	2	3	4
АГ	2,42	1,4–4,3	0,016
Избыточная масса тела и ожирение	7,1	1,8–27,9	0,001
Абдоминальное ожирение	3,9	1,0–14,9	0,023
Повышение уровня hsCRP выше 1 мг/л	3,4	0,9–12,5	0,041

1	2	3	4
ЭД	2,8	1,9–4,1	0,001
ДД	3,8	1,6–9,0	0,001
Ранняя постменопауза	2,3	1,1–4,6	0,016
Нарушение структурно-геометрической модели миокарда	2,3	1,2–4,6	0,031

Таким образом, на формирование атеросклероза помимо общепризнанных факторов – АГ, ожирения, избыточной массы тела, абдоминального ожирения – оказывает влияние и морфо-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, а также менопаузальный статус.

3.8 Прогнозирование атерогенеза у женщин перименопаузального возраста

Учитывая, что воздействие факторов риска и предикторов атерогенеза неизоллированно, вклад каждого отдельного фактора в общий процесс неизвестен, было решено провести прогнозирование формирования субклинического атеросклероза общих сонных артерий у женщин перименопаузального возраста. Моделирование проведено с помощью метода деревьев классификации по методу C&RT.

Для построения обобщенной качественной модели использованы следующие параметры:

- Клинические и антропометрические параметры: возраст, ИМТ, ОТ/ОБ, ОТ;
- Параметры, связанные с сопутствующими заболеваниями: степень АГ, степень ожирения;
- Гинекологические параметры: количество беременностей, родов, абортов, менопаузальный статус;
- Провоспалительные параметры: уровень hsCRP;

- Морфо-функциональные параметры сердечно-сосудистой системы: структурно-геометрическая модель миокарда, ОТС, ИММ, V_e , V_a , ВИР, наличие ЭД и ДД.

На рисунке 3.20 показаны ранги значимости использованных предикторов.

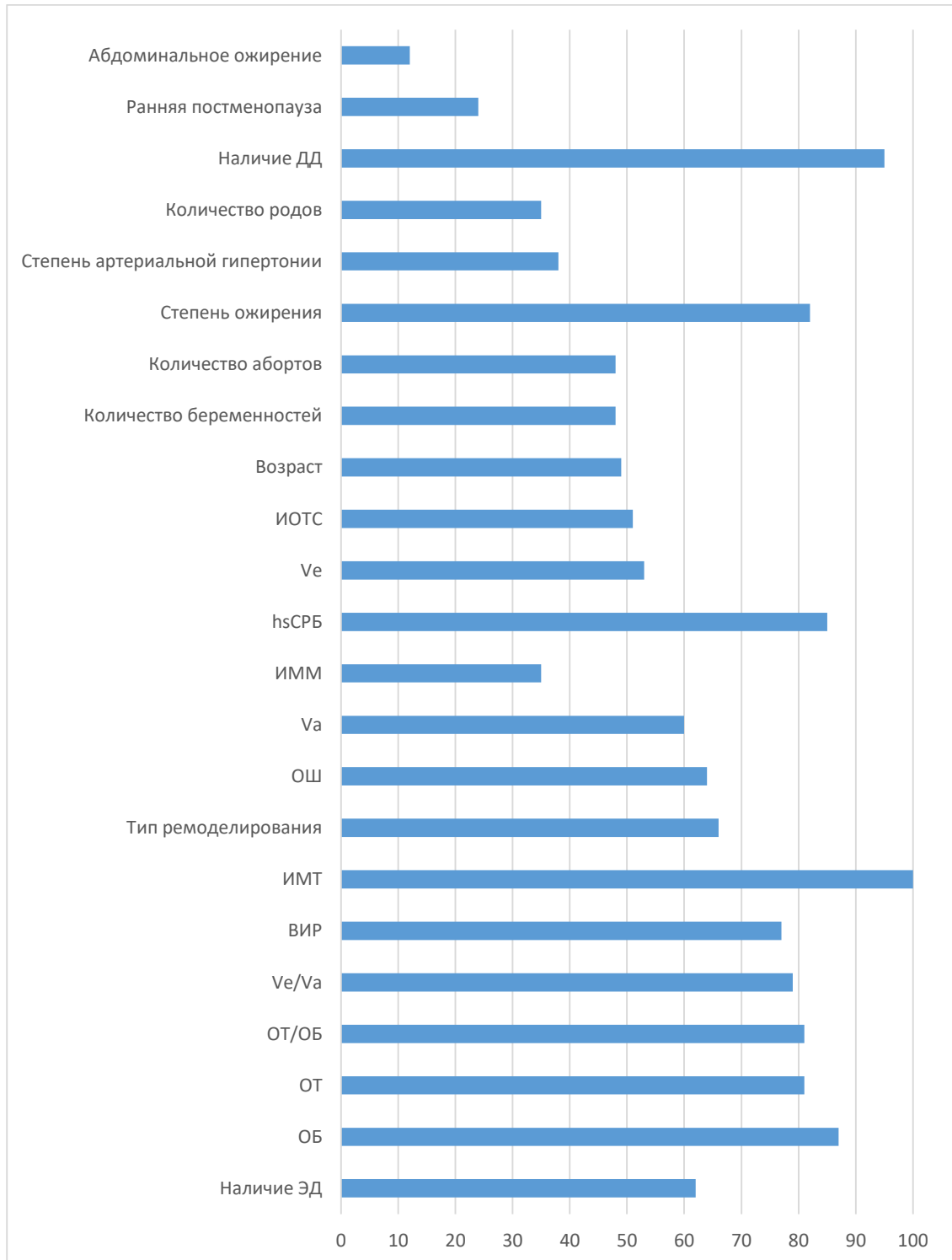


Рисунок 3.20. Ранги значимости предикторов модели

Для построения качественной модели программой использованы параметры: hsCRP, ИМТ, наличие ДД, наличие ЭД (рисунок 3.21).

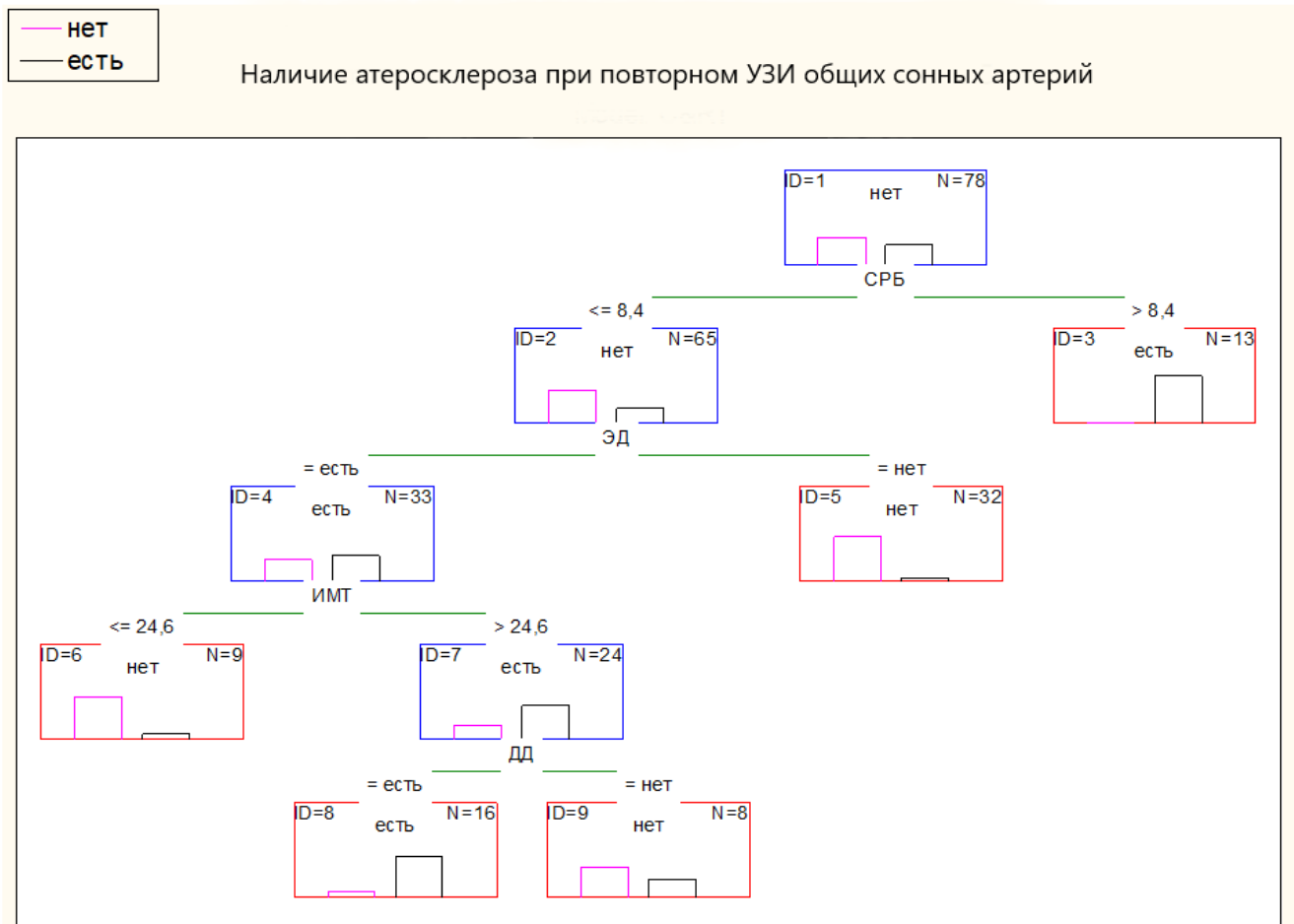


Рисунок 3.21. Обобщенная модель вероятности обнаружения атеросклероза в динамике у женщин перименопаузального возраста

Как показано на рисунке 3.21, в модели имеется 9 узлов, в том числе 5 терминальных (красные прямоугольники). Внутри узлов находятся гистограммы пациентов с атеросклерозом (обозначены черным) и без атеросклероза (обозначены розовым). Терминальные узлы дают результат, есть ли вероятность обнаружения атеросклероза у женщин в динамическом наблюдении.

Первым правилом классификации стало значение hsCRP, если оно более 8,4 мг/л, то модель переходит к первому терминальному узлу (узел №3), включающему в себя женщин с субклиническим атеросклерозом в динамическом наблюдении. Если hsCRP ниже или равен 8,4 мг/л, то модель переходит к следующему родительскому узлу (узел №2) со вторым правилом классификации, основанном на

наличии ЭД. Если ЭД не была выявлена, то модель переходит к терминальному узлу (узел № 5), включающему женщин без признаков атеросклероза в динамическом наблюдении. Если ЭД была выявлена, то модель переходит к следующему узлу (узел №4) с третьим правилом классификации. Третье правило классификации основано на значении ИМТ, если ИМТ ниже или равен $24,6 \text{ кг/м}^2$, то модель переходит к терминальному узлу (узел №6), включающему женщин без атеросклероза в динамическом наблюдении. Если ИМТ выше $24,6 \text{ кг/м}^2$, то модель переходит к узлу с четвертым правилом классификации (узел №7), основанному на наличии ДД. Если ДД была выявлена, то модель переходит к терминальному узлу (узел №8), включающему женщин с атеросклерозом, а если ДД не была выявлена, то модель переходит к терминальному узлу (узел №9), включающему женщин без атеросклероза.

Как показано в таблице 3.21, обучение модели было проведено на выборке из 78 человек. При глобальной кросс-проверке чувствительность метода составила 88,5%, специфичность – 88,5%, что отражает достаточно высокое качество модели.

Таблица 3.21. Результаты проверки обобщенной модели вероятности обнаружения параклинического атеросклероза у женщин перименопаузального возраста

Класс	Предсказанный класс	Истинный класс	
		Атеросклероз выявлен	Атеросклероз не выявлен
Атеросклероз выявлен	Атеросклероз выявлен	23	6
	Атеросклероз не выявлен	3	46

Таким образом, полученная модель позволяет прогнозировать наличие субклинического атеросклероза у женщин перименопаузального возраста в динамическом наблюдении с учетом имеющихся факторов риска.

Полученная модель легла в основу компьютерной программы «Калькулятор вероятности обнаружения параclinical атеросклероза у женщин перименопаузального возраста через 1 год». Язык программирования – JavaScript. Программа является браузерной, не требует предварительной установки. Для работы необходимо иметь интернет-ссылку на страницу с программой. Как показано на рисунке 3.22, программа выполнена в виде анкеты и позволяет автоматически оценивать вероятность выявления атеросклероза в указанной группе женщин как низкую или высокую.

Вероятность выявления атеросклероза у женщин перименопаузального возраста через 1 год

Уровень СРБ мг/л

Была ли выявлена эндотелиальная дисфункция? Да Нет

Уровень ИМТ кг/м²

Была ли выявлена диастолическая дисфункция? Да Нет

А

Вероятность выявления атеросклероза у женщин перименопаузального возраста через 1 год

Уровень СРБ мг/л

Была ли выявлена эндотелиальная дисфункция? Да Нет

Уровень ИМТ кг/м²

Была ли выявлена диастолическая дисфункция? Да Нет

Низкая вероятность выявления атеросклероза через 1 год

Б

Рисунок 3.22. Внешний вид программы в браузере при внесении информации (А) и при получении результата (Б)

3.9. Обзор клинических случаев

3.9.1. Клинический случай пациентки с субклиническим атеросклерозом

Пациентка А., 50 лет, обратилась к врачу терапевту для прохождения планового медицинского осмотра, активно жалоб не предъявляет, ранее выявленных заболеваний не имеет, медикаментозной терапии не получает. Находится в естественной менопаузе 1,5 года. Гинекологический анамнез: беременности – 3, роды – 1 естественным путем, потери беременности – 1, аборт – 1. Семейный анамнез по ССЗ не отягощен. Вредных привычек не имеет.

Антропометрические данные: ИМТ – 25,86 кг/м²; ОТ/ОБ – 0,73.

АД на правой руке 113/79 мм рт ст., АД на левой руке 114/80 мм рт ст.

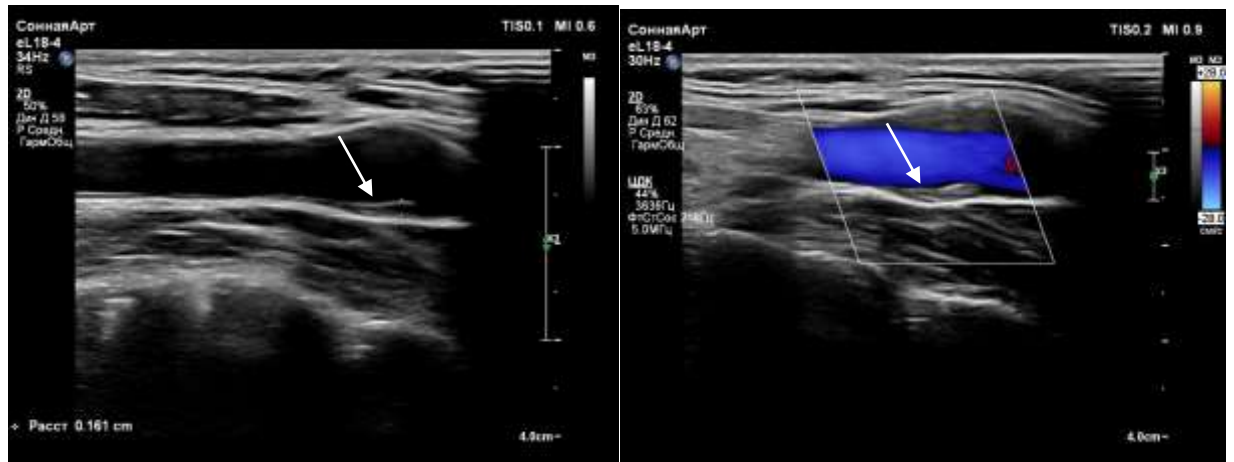
Лабораторные данные: ОХС – 4,5 ммоль/л, ЛПВП – 1,9 ммоль/л, ЛПНП – 2,53 ммоль/л, ТАГ – 1,36 ммоль/л, глюкоза крови натощак – 5 ммоль/л, гликированный гемоглобин – 5,09%, СКФ – 83,8 мл/мин/1,73м², hsCRP – 5 мг/л.

Риск по шкале SCORE – низкий.

По данным ЭхоКГ: аорта 34 мм в диаметре, не уплотнена, амплитуда раскрытия аортального клапана 19 мм; левое предсердие (поперечный размер) 30мм, правый желудочек (поперечный размер) 25 мм, правое предсердие (поперечный размер) 43 мм; КДР 46 мм, КСР 31 мм, КДО 95 мл, КСО 37 мл, ΔS 32, ФВ 61%; соотношение пик Е / пик А 0,7, ВИР 88 мс; легочная артерия 26 мм в диаметре, систолическое давление в легочной артерии 22 мм рт.ст., Среднее соотношение Е/е' 17, септальная скорость е' 5 см/сек, латеральная скорость е' 8 см/с, индекс максимального объема левого предсердия 28 мл/м², пиковая скорость трикуспидальной регургитации 3 м/с. ИОТС 39. ИММ 75,07. Выявлены признаки диастолической дисфункции с замедлением релаксации при нормальной геометрии миокарда левого желудочка и сохраненной систолической функции сердца.

По данным УЗДС общих сонных артерий выявлена атеросклеротическая бляшка в левой общей сонной артерии толщиной 1,61 мм с четкими ровными контурами, гомогенная, гипоэхогенная, стенозирующая просвет артерии на 35–

40%. Этапы выполнения УЗДС общих сонных артерий представлены на рисунке 3.23.



А

Б

Рисунок 3.23. Ультразвуковое исследование левой общей сонной артерии пациентки А.: измерение размеров атеросклеротической бляшки (А) и оценка параметров гемодинамики (Б)

На основании пробы с эндотелий зависимой вазодилатации выявлена эндотелиальная дисфункция (ЭЗВД 7%).

В данном случае у женщины перименопаузального возраста при отсутствии выраженной клинической картины ССЗ выявлены признаки субклинического атеросклероза. Данный процесс сопровождался ЭД и ДД, которые играют значимую патогенетическую роль в инициации и прогрессировании ССЗ. Приведенный клинический случай подчеркивает важность дополнительных ультразвуковых параметров в переходный – перименопаузальный периода в своевременной диагностике сердечно-сосудистой патологии.

3.9.2. Клинический случай пациентки с высоким риском развития атеросклероза

Пациентка У., 50 лет, обратилась к врачу терапевту для прохождения планового медицинского осмотра, активно жалоб не предъявляет. Находится в естественной менопаузе 1 год 3 месяца. Гинекологический анамнез: беременности

– 1, роды – 1 естественным путем. Семейный анамнез по ССЗ не отягощен. Вредных привычек не имеет.

Страдает АГ 5 лет, максимальные цифры АД – 165/95 мм рт ст. Регулярно принимает лизиноприл в дозе 10 мг в сутки. На этом фоне АД в целевом диапазоне. Инсульты, инфаркты отрицает.

Антропометрические данные: ИМТ – 28,4 кг/м²; ОТ/ОБ – 0,85.

Артериальное давление на правой руке 119/76 мм рт ст., на левой руке 118/78 мм рт ст.

Лабораторные данные: ОХС – 4,3 ммоль/л, ЛПВП – 1,1 ммоль/л, ЛПНП – 2,7 ммоль/л, ТАГ – 1,2 ммоль/л, глюкоза крови натощак – 4,7 ммоль/л, гликированный гемоглобин – 4,7%, рСКФ – 98,4 мл/мин/1,73м², hsСРБ – 6,3 мг/л.

Риск по шкале SCORE – низкий.

По данным ЭхоКГ: аорта 32 мм в диаметре, не уплотнена, амплитуда раскрытия аортального клапана 18 мм; левое предсердие (поперечный размер) 32 мм, правый желудочек (поперечный размер) 24 мм, правое предсердие (поперечный размер) 45 мм; КДР 50 мм, КСР 32 мм, КДО 98 мл, КСО 35 мл, ΔS 32, ФВ 69%; соотношение пик Е / пик А 0,79, ВИР 90 мс; легочная артерия 25 мм в диаметре, систолическое давление в легочной артерии 25 мм рт.ст., Среднее соотношение Е/е' 16, септальная скорость е' 5,7 см/сек, латеральная скорость е' 7,8 см/с, индекс максимального объема левого предсердия 29 мл/м², пиковая скорость трикуспидальной регургитации 3 м/с. ИОТС 38,6. ИММ 75,4. Выявлены признаки диастолической дисфункции с замедлением релаксации при нормальной геометрии миокарда левого желудочка и сохраненной систолической функции сердца.

По данным УЗДС общих сонных артерий особенностей не выявлено.

На основании пробы с поток-зависимой вазодилатацией выявлена эндотелиальная дисфункция (ЭЗВД 6,4%).

При повторном осмотре через 1 год жалоб не предъявляет.

Антропометрические данные: ИМТ – 26,7 кг/м²; ОТ/ОБ – 0,8.

Артериальное давление на правой руке 114/78 мм рт ст., на левой руке 115/74 мм рт ст.

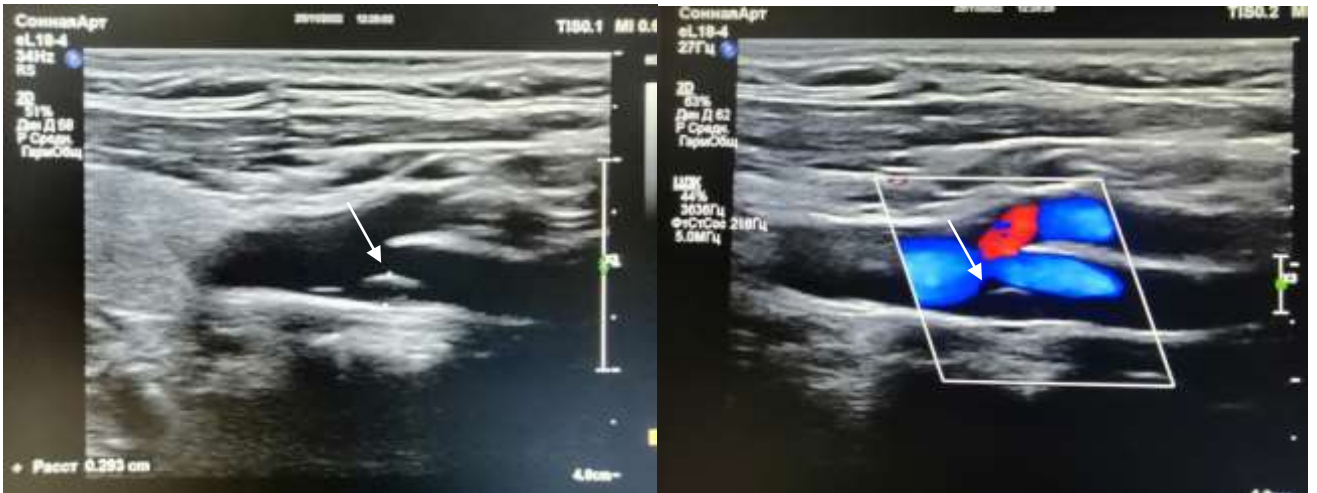
Лабораторные данные: ОХС – 4 ммоль/л, ЛПВП – 1 ммоль/л, ЛПНП – 3,2 ммоль/л, ТАГ – 1,5 ммоль/л, глюкоза крови натощак – 4,3 ммоль/л, гликированный гемоглобин – 4,5 %, рСКФ – 101,4 мл/мин/1,73м², hsСРБ – 7,3 мг/л.

Риск по шкале SCORE – низкий.

По данным ЭхоКГ: аорта 30 мм в диаметре, не уплотнена, амплитуда раскрытия аортального клапана 19 мм; левое предсердие (поперечный размер) 33 мм, правый желудочек (поперечный размер) 25 мм, правое предсердие (поперечный размер) 47 мм; КДР 51 мм, КСР 33 мм, КДО 97 мл, КСО 37 мл, ΔS 33, ФВ 70%; соотношение пик E / пик A 0,75, ВИР 90 мс; легочная артерия 23 мм в диаметре, систолическое давление в легочной артерии 22 мм рт.ст., Среднее соотношение E/e' 16, септальная скорость e' 5,7 см/сек, латеральная скорость e' 7,6 см/с, индекс максимального объема левого предсердия 29 мл/м², пиковая скорость трикуспидальной регургитации 3 м/с. ИОТС 38,6. ИММ 75,4. Выявлены признаки диастолической дисфункции с замедлением релаксации при нормальной геометрии миокарда левого желудочка и сохраненной систолической функции сердца.

По данным УЗДС общих сонных артерий выявлена атеросклеротическая бляшка в правой общей сонной артерии толщиной 2,93 мм с четкими ровными контурами, гомогенная, гипоэхогенная, стенозирующая просвет артерии на 35–39%. Визуализация атеросклеротической бляшки в правой общей сонной артерии представлена на рисунке 3.24.

При ретроспективном анализе обнаружена высокая вероятность выявления атеросклероза помощью «Калькулятора вероятности обнаруженияппараклинического атеросклероза у женщин перименопаузального возраста через 1 год» (рисунок 3.25) по данным первичного осмотра.



А

Б

Рисунок 3.24. Ультразвуковое исследование правой общей сонной артерии пациентки У. (повторное): измерение размеров атеросклеротической бляшки (А) и оценка параметров гемодинамики (Б)

Вероятность выявления атеросклероза у женщин перименопаузального возраста через 1 год

Уровень СРБ: мг/л

Была ли выявлена эндотелиальная дисфункция? Да Нет

Уровень ИМТ: кг/м²

Была ли выявлена диастолическая дисфункция? Да Нет

Высокая вероятность выявления атеросклероза через 1 год

Рисунок 3.25. Результаты оценки вероятности выявления атеросклероза пациентки У.

Данный клинический случай демонстрирует возможность точного прогнозирования высокой вероятности атеросклероза у женщин перименопаузального возраста при наличии факторов риска – повышенного уровня hsCRP и ИМТ, выявлении ЭД и ДД – с помощью «Калькулятора вероятности обнаружения параклинического атеросклероза у женщин перименопаузального возраста через 1 год».

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В данном исследовании показана связь менопаузального статуса с традиционными и нетрадиционными факторами риска атерогенеза, а так же отражен результат проспективного исследования вероятности развития субклинического атеросклероза у данной группы женщин в ходе динамического наблюдения.

Изначально среди женщин перименопаузального возраста обнаружена низкая распространенность субклинического атеросклероза без связи с менопаузальным статусом. Однако у женщин в ранней постменопаузе отмечена тенденция к повышению ТКИМ и более высокие показатели факторов риска атерогенеза, так у женщин в ранней постменопаузе больше распространено висцеральное ожирение при сходном ИМТ, что может быть объяснено перераспределением жировой ткани в данный период. Ранняя постменопауза характеризуется атерогенным сдвигом липидного спектра, уровни ОХС и ЛПНП в данной группе женщин оказались значимо выше, чем у женщин группы менопаузального перехода.

По данным нашего исследования не выявлено статистической разницы в уровне ИЛ6 и гомоцистеина у женщин группы менопаузального перехода и ранней постменопаузы, что, возможно, определяется коротким временем нахождения в менопаузе женщин второй группы. Однако нами было выявлено, что уровень hsCRP у женщин в ранней постменопаузе выше, чем у женщин в менопаузальном переходе. Точные механизмы влияния гипоестрогемии на уровень провоспалительных маркеров все еще не до конца изучены. Имеются данные, что во время менопаузы происходят функциональные изменения рецепторов эстрогенов и факторов их транскрипции, снижение активности вазоактивных веществ и изменение функции иммунных клеток [26].

При анализе данных без учета менопаузального статуса было продемонстрировано, что у женщин с ожирением концентрация ИЛ6 выше, чем без ожирения, разницы в концентрации остальных анализируемых маркеров воспаления выявлено не было. Т.И. Романцева и соавт. (2019) отмечает, что при

ожирении жировая ткань подвергается патологическому ремоделированию и гипертрофии, что ведет к выработке большого количества провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли α , ИЛ6, интерлейкин-8, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, СРБ и др. [48].

В.А. Ионин и др. (2021) показали, что концентрация воспалительных биомаркеров (СРБ, ИЛ6, TNF α) у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом выше, чем у пациентов с изолированной фибрилляцией предсердий, а концентрация СРБ положительно коррелирует с объемами правого и левого предсердий, ОТ, толщиной эпикардиальной жировой ткани, корреляция ИЛ6 и TNF α со структурными показателями миокарда отмечена в меньшей степени [24]. В нашей работе уровень hsСРБ так же положительно коррелировал со структурными показателями ЛЖ.

У женщин в ранней постменопаузе уже выше распространенность ЭД по сравнению с женщинами менопаузального перехода. В нашем исследовании продемонстрирована взаимосвязь между функциональным состоянием сосудов и антропометрическими данными. Аналогичные результаты получены в работе М. Л. Лындиной и соавт. (2018) на основании данных 108 пациентов (90 женщин и 18 мужчин) с ожирением и метаболическим синдромом, было установлено, что ожирение может являться независимым фактором прогрессирования ЭД [32]. Но выводов отдельно для женщин и их корреляции с менопаузальным статусом ранее сделано не было. По данным Е.Н. Смирновой и соавт. (2017) у женщин с ожирением в раннем постменопаузальном периоде чаще выявляется дисфункция эндотелия в виде снижения индекса тепловой вазодилатации в эндотелиальном диапазоне по сравнению с фертильными женщинами, а наличие ожирения коррелирует с повышением уровней маркеров ЭД (эндотелина-1, васкуло-эндотелиальный фактор роста) [50]. В нашей работе уровень hsСРБ был выше у женщин с ЭД, корреляционный анализ подтвердил наличие взаимосвязи ЭЗВД с уровнем СРБ, корреляции с иными изученными провоспалительными маркерами не выявлены.

Полученные нами данные согласуются с рядом работ, в которых указывается на нарушение эндотелиальной функции по результатам теста с ЭЗВД у женщин в менопаузе, однако нами получены данные для женщин перименопаузального перехода. С.Н. Толстов и соавт. (2017) отмечает дисфункцию эндотелия у женщин в ранней постменопаузе, а так же корреляцию наличия ЭД со снижением уровня стабильных метаболитов оксида азота (NO) и повышением концентрации асимметричного диметиларгинина и эндотелина 1 [52]. Н.А. Корягина и соавт. (2017) показали, что ЭД и увеличение ТКИМ встречается чаще у женщин в менопаузе с АГ по сравнению со здоровыми женщинами [29]. В нашем исследовании взаимосвязи между ЭД и наличием АГ, ТКИМ выявлено не было. По данным В.И. Подзолкова и соавт. (2019) установлено значимое повышение концентрации асимметричного диметиларгинина (маркера ЭД) у пациентов с контролируемой и неконтролируемой АГ, а так же выявлена корреляционная связь у пациентов с неконтролируемой АГ между уровнем асимметричного диметиларгинина и прогрессированием стеноза брахиоцефальных артерий [43]. В данном исследовании принимали участие пациенты со средним возрастом 61 (53–67) и 59 (52–64) лет и с длительностью АГ 10 (4,0–19,0) лет. Отсутствие связи ЭД с АГ в нашем исследовании может быть объяснено более низким возрастом и меньшей длительностью АГ, адекватной антигипертензивной терапией у исследуемых нами женщин.

По результатам нашей работы у женщин обеих групп преобладала нормальная геометрия миокарда, а наличие ранней постменопаузы связано с гипертрофией миокарда по данным ЭхоКГ. Показатели гипертрофии миокарда (ММ, ИММ, ТЗСЛЖ, ТМЖП) оказались связаны не только непосредственно с антропометрическими показателями, но и с состоянием липидного обмена, АД, нагрузкой на миокард, диастолической функций. У женщин в ранней постменопаузе указанные факторы ведут к снижению адекватности нагрузки на миокард и провоцирует дальнейшее его ремоделирование и последующее нарушение функций.

Обращает на себя внимание, что распространенность АГ, признанного фактора ремоделирования миокарда, ниже, чем распространенность нарушений структурно-геометрической модели миокарда. Сходные результаты получены Е.Б. Прокофьевой и соавт. (2011), по данным их работы менопауза является самостоятельным фактором риска гипертрофии ЛЖ у женщин с АГ и без неё для женщин в до- и пост-менопаузальном периоде [44]. Влияние гормонального профиля показано в исследовании З.М. Пустотиной и соавт. (2013), нарушение геометрии ЛЖ чаще встречалось в группе женщин после овариэктомии по сравнению с группой женщин после гистерэктомии и группой женщин, принимавших заместительную гормональную терапию, а прием заместительной гормональной терапии способствовал сохранению нормальной архитектуры миокарда [45].

Выявлена связь между наличием избыточной массы тела и ожирения и ремоделированием миокарда у женщин вне зависимости от менопаузального статуса. Эти данные подтверждаются наличием прямой корреляции между ИМТ и структурными (ОТС) и функциональными (МС) показателями миокарда. Согласно концепции R. S. Vasan (2003), у лиц с ожирением рост преднагрузки за счет увеличения притока крови, а также рост постнагрузки за счет увеличенного периферического сопротивления в совокупности с повышением тонуса симпатoadреналовой системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, инсулинорезистентностью, активацией провоспалительных и протромботических факторов, ведут к гипертрофии ЛЖ [166].

Аналогично в исследовании А.Н. Шишкина и соавт. (2013) у женщин перименопаузального возраста гипертрофия ЛЖ была тесно связана с ИМТ, с увеличением степени ожирения увеличивалась частота встречаемости концентрической гипертрофии миокарда [59].

По нашим данным у женщин в ранней постменопаузе чаще встречается ДД, не всегда объяснимая традиционными этиологическими факторами, такими как АГ и ожирение. Показатели диастолической функции коррелируют с возрастом, количеством беременностей, антропометрическими данными, липидным

профилем, показателями метаболического и провоспалительного статуса, а так же с функциональными параметрами сосудов и маркерами гипертрофии миокарда. По данным последних лет в основе диастолической дисфункции лежит нарушение транспорта кальция, сбой в регуляции синтеза и деградации фибриллярного коллагена, активация провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α , ИЛ 1, 6, 8 и др), увеличение жесткости цитоскелета кардиомиоцитов, активация системы комплемента и белков острой фазы [16]. Van Heerebeek L. and al. (2012) отмечает, что избыточная стимуляция системы цитокинов, приводит к снижению биодоступности оксида азота, уменьшению содержания циклического гуанозинмонофосфата и активности протеинкиназы G в кардиомиоцитах, что через генетические механизмы ведет к экспрессии более жесткой изоформы белка титина, способствуя высокой диастолической жесткости миокарда левого желудочка [165]. Многие из указанных патологических механизмов характерны для менопаузального периода у женщин. Так, известно, что эстрогены моделируют диастолическую функцию левого желудочка, регулируя функции митохондрий, внутриклеточную транспортировку кальция, экспрессию изоформ титина, выработку провоспалительных медиаторов [178]. В нашем исследовании так же выявлена корреляционная связь между параметрами функции диастолы и уровнем СРБ.

Мы обратили внимание на связь между функциональным состоянием сердца и сосудов – связь между ЭД и ДД. Для отражения связи между жесткостью миокарда и жесткостью артерий был введен термин сердечно-сосудистое сопряжение. Поддержание сердечно-сосудистого сопряжения в приемлемом диапазоне позволяет ССС эффективно выполнять свою функцию [35]. Одним из механизмов взаимовлияния сердца и сосудов является центральное АД. Увеличение центрального АД в условиях повышенной ригидности сосудов эластического и мышечно-эластического типа влечет увеличение постнагрузки на ЛЖ, приводя к концентрическому ремоделированию миокарда – главной детерминанте ДД [18]. В данных условиях прогрессирует субэндокардиальная ишемия миокарда, что ведет к дальнейшему нарушению процессов расслабления

ЛЖ и его фиброзированию, что, в свою очередь, определяет дальнейшее нарушение диастолы [136]. По данным исследований, увеличение жесткости артерий у лиц с АГ и без неё служит независимым предиктором ДД, а у лиц с ДД с сохранной фракцией выброса ЛЖ артериальная жесткость и систолическая дисфункция прогрессируют с возрастом и/или с утяжелением АГ [35, 136]. Установлено значимое увеличение сосудистого сердечно-лодыжечного индекса в группе лиц с нарушением диастолической функции, а также определена его тесная взаимосвязь с ультразвуковыми параметрами ДД [51]. Таким образом, повышенная жесткость артерий, зачастую запускает процессы ремоделирования ЛЖ и способствует ДД еще до развития клинически значимой сердечной недостаточности.

Все указанные процессы в комплексе влияют на процессы атерогенеза у женщин, что отражено в результатах настоящей работы. Уже через 1 год наблюдения у значительной части обследованных без предшествующих изменений стенки сонных артерий была выявлена атеросклеротическая бляшка, преимущественно односторонняя, но нами отмечены 2 случая и двустороннего поражения артерий. Значимый вклад в формирование субклинического атеросклероза внесли процессы, ассоциированные с менопаузой – избыточная масса тела и ожирение, абдоминальное ожирение, ЭД и ДД.

Как видно из результатов нашего исследования, менопауза с одной стороны ассоциирована с большей распространенностью ряда традиционных факторов риска – абдоминального ожирения, дислипидемии, с другой стороны, она запускает субклиническое воспаление и увеличивает жесткость миокарда и сосудов. Совокупность неблагоприятных факторов может быть реализована в течение 1 года в виде параклинического атеросклероза. Комплексное воздействие, взаимоутяжеление факторов риска атерогенеза у женщин перименопаузального возраста требуют определения новых маркеров риска, а так же оптимизации мер первичной профилактики ССЗ и их осложнений у данной группы населения.

ВЫВОДЫ

1. У женщин перименопаузального возраста с низким риском по шкале SCORE ранняя постменопауза связана со значительными негативными изменениями традиционных факторов риска (повышением уровня общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, учащением случаев висцерального ожирения), ростом С-реактивного белка (измеренного высокочувствительным методом), и сопровождается повышением распространенности эндотелиальной дисфункции, нарушения диастолической функции левого желудочка, появлением признаков ремоделирования миокарда. Установлена связь между повышением уровня С-реактивного белка (измеренного высокочувствительным методом) и возрастом, увеличением антропометрических параметров: индекса массы тела, окружности талии, окружности бедер, отношением окружности талии к окружности бедер, возрастанием концентрации липопротеинов очень низкой плотности, триацилглицеридов, снижением концентрации липопротеинов высокой плотности.

2. Выявлена связь менопаузального статуса со структурно-функциональным состоянием сердечно-сосудистой системы у женщин перименопаузального возраста: у женщин в ранней постменопаузе эндотелиальная дисфункция встречается в 75% случаев. Функциональная способность эндотелия имеет взаимосвязь с антропометрическими параметрами (индексом массы тела, окружностью талии, окружностью шеи, отношением окружности талии к окружности бедер) и распространенностью ожирения. У женщин в периоде ранней постменопаузы выше распространенность диастолической дисфункции по сравнению с женщинами в периоде менопаузального перехода. Диастолическая функция миокарда у женщин ухудшается с возрастом, с увеличением индекса массы тела и прогрессированием висцерального ожирения, а так же с нарастанием массы миокарда и его гипертрофией.

3. У женщин в периоде ранней постменопаузы признаки субклинического атеросклероза в виде атеросклеротической бляшки по данным ультразвукового исследования общих сонных артерий в процессе динамического наблюдения

встречаются чаще, чем у женщин в периоде менопаузального перехода. Значимыми предикторами атеросклероза, наряду с общепринятыми факторами, являются повышение уровня С-реактивного белка (измеренного высокочувствительным методом), наличие эндотелиальной дисфункции и нарушение диастолической функции левого желудочка, что легло в основу создания алгоритма прогнозирования выявления параклинических признаков атеросклероза сонных артерий через 1 год.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Женщинам перименопаузального возраста, помимо оценки традиционных факторов риска и риска по шкале SCORE, рекомендуется измерение С-реактивного белка высокочувствительным методом, проведение ультразвукового исследования сердца и оценка эндотелиальной функции сосудов для более точной оценки состояния сердечно-сосудистой системы и проведения своевременных профилактических мероприятий.

2. Для более точной оценки прогноза атеросклероза у женщин перименопаузального возраста с низким риском по шкале SCORE следует использовать программу «Калькулятора вероятности обнаружения параклинического атеросклероза у женщин перименопаузального возраста через 1 год».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аймагамбетова, А.О. Атерогенез и воспаление. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. – 2016. – №1. – С. 24–39.
2. Алуханян, О.А. Показатели антиоксидантной системы крови в дифференциальной диагностике облитерирующего атеросклероза и облитерирующего тромбангиита нижних конечностей/ О.А. Алуханян, Ю.Г. Абрамов, С.П. Корочанская// Ангиология и сосудистая терапия. – 2007. – №13(1). – С. 25–30.
3. Аничков, Д.А. Менопауза и сердечно–сосудистый риск / Д.А. Аничков, Н.А. Шостак, А.Д. Журавлева // Рациональная фармакотерпия в кардиологии. – 2005. – №1. – С.37–42.
4. Белоцерковская, М.А. Эндотелий зависимая вазодилатация и гомоцистеин как маркеры эндотелиальной дисфункции у больных со стенотическими поражениями сонных артерий / М.А. Белоцерковская, Ю.В. Родин, Р.Ю. Юсупов // Международный неврологический журнал. – 2014. – №8(70). – С. 24–41.
5. Бериханова, Р.Р., Миненко, И.А. Особенности структуры экстрагенитальной заболеваемости у пациенток с метаболическим синдромом в перименопаузе // Новая наука: от идеи к результату. – 2016. – С. 21–23.
6. Берштейн, Л.Л. Индивидуальное прогнозирование риска развития ишемической болезни сердца в рамках первичной профилактики / Л.Л. Берштейн, Н.О. Катамадзе, С.С. Лазнам и др.//Кардиология. – 2012. – Т. 52. – №. 10. – С. 65–74.
7. Бойцов, С. А. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации / С.А. Бойцов, Погосова Н.В., Бубнова М.Г. и др. // Российский кардиологический журнал. – 2018. – №. 6. – С. 7–122.
8. Бокерия, О.Л. Заболеваемость сердечно–сосудистыми заболеваниями среди женщин в перименопаузе– современное состояние проблемы и собственный опыт / О.Л. Бокерия // Бюллетень НЦСС им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно–сосудистые заболевания. – 2017. – Т.18. – S6.–195.

9. Бутина, Е.К. Значение субклинического атеросклероза сонных артерий для первичной профилактики сердечно–сосудистых заболеваний. Обзор основных международных исследований / Е.К. Бутина, Е.В. Бочкарева // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – №12(5). – С. 558–566.
10. Васина, Л.В. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор) / Л.В. Васина, Т.Д. Власов, Н.Н. Петрищев // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23, № 2. – С. 88–102.
11. Васина, Л.В. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры / Л.В. Васина, Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т.16(1). – С.4–15.
12. Власов, Т.Д. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? / Т.Д. Власов, И.И. Нестерович, Д.А. Шиманьски // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2019. – Т.18(2). – С.19–27.
13. Гайсенек, О.В. Толщина интима–медиа — предиктор выявления ишемической болезни сердца и независимый фактор риска развития сердечно–сосудистых событий / О.В. Гайсенек, С.Ю. Марцевич // Клиницист. – 2011. –№ 4. – С. 5–9.
14. Голухова, Е.С. Эндотелин – современный биомаркер сердечно–сосудистых заболеваний / Е.С. Голухова, А.М. Алиева, Т.Т. Какучая и др. // Креативная кардиология. – 2011. – №2. – С. 97–103.
15. Дедов, И.И. Ожирение / И.И. Дедов, Н.Г. Мокрышева, Г.А. Мельниченко и др. // Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23. – №. 4. – С. 311–325.
16. Драпкина, О.М. Новые акценты в изучении патогенеза хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: Рфокус на маркеры воспаления / О.М. Драпкина, Л.О. Палаткина // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2014. – №10(3). – С. 317–321.
17. Древаль, А.В. Менопауза // РМЖ. – 2018. – Т. 26. – №. 1–1. – С. 3–7.
18. Дружилов, М.А. Артериальная жесткость как фактор структурно–функционального ремоделирования сердца при ожирении / М.А. Дружилов, Т.Ю.

Кузнецова // Российский кардиологический журнал. – 2020. – №25(5). – С. 24–29.
DOI:10.15829/1560–4071–2020–5–3579

19. Дубоссарская Ю. А., Дубоссарская З. М. Гендерные различия факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2017. – Т. 1. – №. 106. – С. 15–23.

20. Дунаевская, С.С. Развитие эндотелиальной дисфункции при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей и маркеры прогнозирования течения заболевания / С.С. Дунаевская, Ю.С. Винник // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – № 16 (1). – С. 108–118.

21. Ершова, А.И. Ультразвуковые маркеры доклинического атеросклероза сонных и бедренных артерий в оценке сердечно-сосудистого риска. / А.И. Ершова, С.А. Бойцов, О.М. Драпкина и др. // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т.23, №8. – С. 92–97

22. Женщины и мужчины России. 2018: Стат.сб. / Ж56 Росстат. – М., 2018. –241 с.

23. Здравоохранение в России 2019: Стат.сб. / Росстат. – М., 2019. – 170с.

24. Ионин, В.А. Какова роль профибротических и провоспалительных факторов в развитии фибрилляции предсердий, ассоциированной с компонентами метаболического синдрома? / В.А.Ионин, Е.И. Барашкова, В.А. Павлова и др. // Российский кардиологический журнал. – 2021. – №26(11). – С. 47–52. DOI: 10.15829/1560–4071–2021–4752

25. Исаева, А. С. Сердечно-сосудистый риск и его связь с гормональным статусом у пациенток в период перименопаузы / А.С. Исаева, А.В. Мартыненко, В.И. Волков // Український кардіологічний журнал. – 2013. – №. 6. – С. 82.

26. Карагодин, В.П. Воспаление, иммунокомпетентные клетки, цитокины — роль в атерогенезе / В.П. Карагодин, Ю.В. Бобрышев, А.Н. Орехов // Патогенез. – 2014. – Т.12, №1. – С. 21–35

27. Кобалава, Ж. Д. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж.Д. Кобалава, АО Конради, СВ Недогода и др. // Российский кардиологический журнал. – 2020. – №. 3.– С.149–206.

28. Ковалев, И.А. Дисфункция эндотелия у лиц с отягощенной по атеросклерозу наследственностью / И.А. Ковалев, Г.И. Марцинкевич, Т.Е. Суслова и др. // Кардиология. – 2004. – Т.44. – №1. – С. 39–42.
29. Корягина, Н.А. Функциональное состояние эндотелия у женщин среднего возраста / Н.А. Корягина, О.Б. Мелехова, А.А. Шадрин и др. // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. – 2017. – № 8. – С. 12–16
30. Кузнецов, В.А. Роль ультразвука в выявлении суррогатных маркеров атеросклероза / В.А. Кузнецов, Е.И. Ярославская // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2011. – № 1. – С. 98–104.
31. Кухарчук, В. В. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК) / Национального общества по изучению атеросклероза (НОА, Россия) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020) / В. В. Кухарчук, М. В. Ежов, И. В. Сергиенко. // Евразийский кардиологический журнал. – 2020. – №2. – Р.6–29. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-2-6-29>
32. Лындина, М.Л. Сосудистые нарушения при ожирении: факторы риска и клинические особенности / М.Л. Лындина, А.Н. Шишкин // *Juvenis scientia*. – 2018. – № 2. – С. 9–13.
33. Малинин, В.В. Факторы роста и молекулы адгезии эндотелия сосудов как молекулярные мишени для создания пептидных лекарственных препаратов против атеросклероза / В.В.Малинин, А.О.Дурнова, В.О.Полякова // Молекулярная медицина. – 2013. – №3. – С.53–55.
34. Марков, Х.М. Оксид азота и атеросклероз. Оксид азота, дисфункция сосудистого эндотелия и патогенез атеросклероза // Кардиология. – 2009. – № 49 (11). – С. 64–74.
35. Михайлов, Г.В. Сердечно–сосудистое сопряжение: клиническое значение, методы оценки и возможности медикаментозной коррекции / Г.В. Михайлов, Я.А. Орлова, Ф.Т. Агеев // Сердечная недостаточность. – 2012. – Т. 13. – №2. – С. 111–117.

36. Морозова, Е.А. Яичники: онтогенез и старение / Е.А. Морозова, Н.С. Линькова, В.О. Полякова и др. // Успехи геронтологии. – 2011. – Т. 24. – № 3. – С. 393–396
37. Нагорнев, В.А. Патогенез атеросклероза. — СПб.: ЗАО «Хромис», 2006. – 237 с.
38. Недогода, С.В. Метаболические нарушения у женщин в постменопаузе и способы их коррекции / С.В. Недогода, И. Н. Барыкина, В. Ю. Хрипаева и др. // Лекарственный вестник. – 2014. – №3 (55). – Т. 8. – С. 10–18.
39. Никитин, Ю.П. Некоторые молекулярно-биологические механизмы атеросклероза / Ю.П. Никитин, М.И. Душкин, Ю.И. Рагино и др. // Атеросклероз. – 2008. – № 1. – С 3–10.
40. Петрищев, Н.Н. Типовые формы дисфункции эндотелия / Н.Н. Петрищев, Л.В. Васина, Т.Д. Власов и др. // Клинико-лабораторный консилиум. – 2007. – №18. – С. 31–35.
41. Пизов, Н.А. Эндотелиальная функция в норме и при патологии / Н.А. Пизов, А.В. Пизов, О.А.Скачкова и др. // Медицинский совет. – 2019. – № 6.– С. 154–159.
42. Подзолков, В.И. Менопаузальный метаболический синдром после гистерэктомии / В.И. Подзолков, Л.Г. Можарова, Ю.В. Хомицкая // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – № 4(6). – ч. I. – С. 76–81.
43. Подзолков, В.И. Эндотелиальная дисфункция у больных с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией / Подзолков В. И., Сафронова Т. А., Наткина Д. У. / Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91. – №. 9. – С. 108–114. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000344
44. Прокофьева, Е.Б. Гипертрофия левого желудочка у женщин с артериальной гипертензией и без нее в до- и постменопаузальный периоды / Е.Б. Прокофьева, А.Г. Авантадилов // Проблемы женского здоровья. – 2011. – №6(2). – С. 16–21.

45. Пустотина, З.М. Ремоделирование левого желудочка у женщин с хирургической менопаузой/ З.М. Пустотина, Н.В. Ларева // Сердечная недостаточность. – 2013. – №1(75). – С. 29–33.

46. Родионов, Ю.Я. Эндотелий как интегратор биофизических и нейрогуморальных сигналов, участвующих в регуляции сосудистого тонуса. Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования: Материалы IX Международ. науч.-практ. конф. Витебск, 27 мая 2016 г. / Вит. гос. мед. ун–т; редкол.: Лазуко С. С. (гл. ред.) [и соавт.]. – Витебск: ВГМУ, 2016. – С. 214–222.

47. Родионов, Ю.Я. Эндотелий является сенсором (датчиком) изменений кровотока / Ю.Я. Родионов // Кардиология в Беларуси. 2011. – № 5(18).– С. 376.

48. Романцова, Т.И. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении/ Т.И. Романцова, Ю.П. Сыч // Ожирение и метаболизм. – 2019. – №16(4). – С. 3–17. DOI: 10.14341/omet12218

49. Сметник, В.П. Системные изменения у женщин в климактерии // Русский медицинский журнал. – 2001. – № 9. – С. 354–358.

50. Смирнова, Е. Н. Дисфункция эндотелия у женщин с ожирением в раннем постменопаузальном периоде / Е.Н. Смирнова, О.Н. Турунцева, С.Г. Шулькина // Вятский медицинский вестник. – 2017. – Т.1, №53. – С. 23–27.

51. Терегулов, Ю.Э. Изменения эластических свойств артерий и гемодинамические процессы / Ю.Э. Терегулов, С.Д. Маянская, Е.Т. Терегулова // Практическая медицина. 2017. – №2 (103). – С. 14–20.

52. Толстов, С.Н. Нарушения функциональной активности эндотелия и возможности их коррекции у женщин в ранней постменопаузе / С.Н. Толстов, И.А. Салов, А.П. Ребров // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2017. – Т.13, №2. – С. 191–196. doi: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-191-196>.

53. Соколов, Е.И. Влияние фактора Виллебранда и эндотелина-1 на формирование тромботического статуса при ишемической болезни сердца / Е.И. Соколов, Т.И. Гришина, С.Р. Штин // Кардиология. – 2013. – №3. – С. 25–30.

54. Таинкин, А.А., Особенности поражения сердечно–сосудистой системы у женщин в перименопаузе / А.А. Таинкин, Ю.И. Скворцов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – №2. – С. 269–276.
55. Уразалина, С. Ж. Параклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений / С.Ж. Уразалина, А.Е. Семенова, И.В. Сергиенко и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т.11, №3 – С. 82–86.
56. Ханюков, А. А. Состояние системы цитокинов и уровень С-реактивного белка плазмы крови у пациентов в мультифокальным атеросклерозом, которым планировалось проведение реконструктивных оперативных вмешательств на сосудах нижних конечностей // Буковин. мед. Вестник. – 2012. – Т. 16. – № 1. – С. 93–96.
57. Чазова, И.Е. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов / И.Е. Чазова, В.П. Сметник, В.Е. Балан // Системные гипертензии. – 2008. – №. 3. – С. 26–39.
58. Шевченко, А.О. Маркер неоартериогенеза PLGF коррелирует с толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии и отдаленным прогнозом у больных ИБС / А.О.Шевченко, О.П.Шевченко, С.Эль–Бустани и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – Т. 6. – №5. – С. 340–341.
59. Шишкин, А.Н. Влияние ожирения на ремоделирование миокарда у женщин в перименопаузе / А.Н. Шишкин, Н.В. Худякова, Н.В. Темная и др. // Вестник Санкт–Петербургского университета. Медицина. – 2013. – №4. – С. 13–22.
60. Юрьева, Э.А. Атеросклероз: гипотезы и теории / Э.А. Юрьева, В.С. Сухоруков, Е.С. Воздвиженская, Н.Н. Новикова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – № 59 (3). – С. 6–16.
61. 10 ведущих причин смерти в мире / Всемирная организация здравоохранения. 2019. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (дата обращения: 21.04.2022).

62. Aicher, A. Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cells / A. Aicher, C. Heeschen, C. Mildner-Rihm, et al. // *Nat Med.* – 2003. – №9 (11). – P. 1370–1376.
63. Aird, W.C. Discovery of the cardiovascular system: from Galen to William Harvey // *J Thromb Haemost.* – 2011. – Vol. 9 (Suppl 1). – P.118–129.
64. Aird, W.C. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I. Structure, function, and mechanisms // *Circ Res.* – 2007. – Vol. 100 (2). – P. 158–73.
65. Ajani, U.A. Has the risk for coronary heart disease changed among US adults/ U.A. Ajani, E.S. Ford // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. – №48. – P.1177—1182.
66. Andrae, J. Role of plateletderived growth factors in physiology and medicine / J.Andrae, R.Gallini, C.Betsholtz // *Genes Dev.* – 2008. – Vol. 22. – №10. – P. 1276 – 1312.
67. Arnett, D. K. Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease / D. K. Arnett et all. // *Journal of The American College of Cardiology.* – 2019. – Vol. 74. – № 10. – P. 177– 232.
68. Baeyens, N. Endothelial fluid shear stress sensing in vascular health and disease / N. Baeyens, C. Bandyopadhyay, B. Coon et al. // *J Clin Invest.* – 2016. – Vol.126. – № 3. – P. 821–828.
69. Blann, A. D. Endothelial cell activation, injury, damage and dysfunction: separate entities or mutual terms? // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* – 2000. – Vol. 11. – №7. – P. 623–30.
70. Bonetti, P.O. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk/ P.O. Bonetti, L.O. Lerman, A. Lerman // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* – 2003. – 23. – P. 168–75.
71. Boomsma, D. Review of current research on the effects of progesterone / D. Boomsma, J.A. Paoletti // *Int. J. Pharm. Compd.* – 2002. – Vol.6. – №4. – P.245–250.
72. Camaré, C. Angiogenesis in the atherosclerotic plaque / C. Camaré, M. Pucelle, A. Nègre–Salvayre et al. // *Redox. Biol.* – 2017. – №12. – P. 18–34.
73. Campuzano, R. Endothelial dysfunction, intima–media thickness and coronary reserve in relation to risk factors and Framingham score in patients without

clinical atherosclerosis / R. Campuzano, J.L. Moya, A. García-Lledó et al. // *J. Hypertens.* – 2006. – Vol.24(8). – P.1581–1588. DOI: 10.1097/01.hjh.0000239294.17636.27

74. Celermajer, D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch et al. // *Lancet.* – 1992. – Vol. (340) (8828). – P. 1111– 1115. DOI: 10.1016/0140–6736(92)93147–f

75. Chambless L.E. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993 / L.E. Chambless, G. Heiss, A.R. Folsom et al. // *Am. J. Epidemiol.* – 1997. – Vol.146. – P. 483–494. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009302

76. Chedraui, P. Nitric oxide and pro-inflammatory cytokine serum levels in postmenopausal women with the metabolic syndrome / P. Chedraui, G.S. Escobar, C. Ramírez et al. // *Gynecol. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 28 (10). – P. 787–791.

77. Chung, E. Akt and MAPK signaling mediate pregnancy-induced cardiac adaptation / E. Chung, F. Yeung, L.A. Leinwand // *J Appl Physiol.* – 2012. – Vol. 112. – P.1564– 1575. DOI: 10.1152/jappphysiol.00027.2012.

78. Cioffi, M. Cytokine pattern in postmenopause / M. Cioffi, K. Esposito, M. Vietri et al. // *Maturitas.* – 2002. – Vol. 41(3). – P. 187–92.

79. Cipollone, F. Elevated circulating levels of monocyte chemoattractant protein-1 in patients with restenosis after coronary angioplasty / F. Cipollone, M. Marini, M. Fazio et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2001. – Vol.21. – P.327–34.

80. Collins, P. Management of cardiovascular risk in the perimenopausal women: a consensus statement of European cardiologist and gynecologists / P. Collins, G. Rosano, C. Casey et al. // *Eur Heart J.* – 2007. – № 28. – P. 2028–2040.

81. Collins, P. 17 β -estradiol attenuates acetylcholine-induced coronary arterial constriction in women but not men with coronary heart disease // *Circulation.* – 1995. – Vol. 92. – P. 24–30.

82. Connie, W. The Framingham Heart Study: past, present and future / W. Connie Tsao, S. Ramachandran Vasan // *International Journal of Epidemiology.* – 2015. – Vol. 44 (6). – P.1763–1766. DOI: 10.1093/ije/dyv336

83. del Ghianda, S. Thyroid and menopause / S. del Ghianda, M. Tonacchera, P. Vitti // *Climacteric*. – 2014. – Vol.17. – P. 225–34
84. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). The absence of a glycemic threshold for the development of longterm complications, the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial// *Diabetes*. – 1996. – 45. – P.1289–1298.
85. Eastwood, J.A. Premature atherosclerosis in premenopausal women: does cytokine play a role / J.A. Eastwood, D.A. Taylor, B.D. Johnson et al. // *Medical Hypotheses*. – 2007. – №109. – P.38–41.
86. Eltoft, A. Interleukin-6 is an independent predictor of progressive atherosclerosis in the carotid artery: The Tromso Study / A. Eltoft, K.A. Arntzen, T. Wilsgaard et al. // *Atherosclerosis*. – 2018. – Vol. 277. – P. 229.
87. Enderle, M.D. Comparison of peripheral endothelial dysfunction and intimal media thickness in patients with suspected coronary artery disease / M.D. Enderle, S. Schroeder, R. Ossen et al. // *Heart*. – 1998/– Vol. 80(4). – P. 349–354. DOI: 10.1136/hrt.80.4.349
88. Feletou, M. Nitric oxide: orchestrator of endothelium-dependent responses / M. Feletou, R. Kohler, P.M. Vanhoutte // *Ann Med*. – 2012. – №44(7). – P.694–716.
89. Fernández-Friera, L. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study / L. Fernández-Friera, J.L. Peñalvo, A. Fernández-Ortiz et al. // *Circulation*. – 2015 – Vol.131, №24. – P. 2104–2113. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014310.
90. Gimbrone, M.A.Jr. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis / M.A. Jr. Gimbrone, G. García-Cardena // *Circ. Res*. – 2016. – 118(4). – P. 620–636.
91. Go A.S. Heart disease and stroke statistics—2013 update: a report from the American Heart Association / A.S. Go, D. Mozaffarian, V.L. Roger et al. // *Circulation*. – 2013. – Vol.127. – P.e6–e245.
92. Gokce, N. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study / N. Gokce, J.F. Jr

Keaney, L.M. Hunter et al. // *Circulation*. 2002; 105: 1567–1572. DOI: 10.1161/01.cir.0000012543.55874.47

93. Groyer, E. Immunological aspects of atherosclerosis / E. Groyer, G. Caligiuri, J. Laschet–Khallou, A. Nicoletti // *Press. Med.* – 2006. – Vol. 35. – № 1–2. P. 475–486.

94. Endemann, D.H. Endothelial dysfunction / D.H. Endemann, E.L. Schiffrin // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2004. – Vol. 15. – № 8. – P. 1983–92.

95. Gimbrone, M.A. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis / M.A. Jr. Gimbrone, G. García–Cardeña // *Circ Res.* – 2016/– Vol. 118(4). – P. 620–636.

96. Hansson, G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352. — P. 1685—1695.

97. Hansson, G.K. The immune response in atherosclerosis: A double–edged sword / G. K. Hansson, P. Libby // *Nat. Rev. Immunol.* — 2006. — Vol. 6. — P. 508—519.

98. Haraki, T. Carotid artery intima–media thickness and brachial artery flow–mediated vasodilation in asymptomatic Japanese male subjects amongst apolipoprotein E phenotypes / T. Haraki, T. Takegoshi, C. Kitoh et al. // *J. Intern. Med.* – 2002. – Vol. 252(2). – P. 114–120. DOI: 10.1046/j.1365–2796.2002.01011.

99. Harlow, S.D. STRAW + 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging / S.D. Harlow, M. Gass, J.E. Hal, et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2012. – Vol. 97 (4). P. – 1159–68. DOI: 10.1210/jc.2011–3362.

100. Held, C. Inflammatory biomarkers Interleukin–6 and C–reactive protein and outcomes in Stable Coronary Disease: experiences from the SABILITY (Stabilization of atherosclerotic plaque by initiation of darapladib therapy) trial / C. Held, H.D. White, R.A.H. Stewart et al. // *Journal of The American Heart Association.* – 2017. – № 6. – P. 1–13.

101. Held, C. Prognostic implications of intima–media thickness and plaques in the carotid and femoral arteries in patients with stable angina pectoris / C. Held, P.

Hjemdahl, S.V. Eriksson et al. // *Eur Heart J.* – 2001 – Vol.22, №1. – P. 62–72.
DOI:10.1053/euhj.1999.2006

102. Hollowell, J.G. Serum TSH, T, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) / J.G. Hollowell, N.W. Staehling, W.D. Flanders, et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2002. – Vol.87. – P.489–99.

103. Hossain, M. Inhibition of nitric oxide synthesis enhances leukocyte rolling and adhesion in human microvasculature/ M. Hossain, S.M. Qadri, L. Liu // *J Inflamm (Lond).* – 2012. – №9(1). – P. 28.

104. Jönsson Rylander, A.C. Fibrinolysis inhibitors in plaque stability: a morphological association of PAI–1 and TAFI in advanced carotid plaque / A.C. Jönsson Rylander, A. Lindgren, J. Deinum et al. // *J. Thromb. Haemost.* – 2017. – 15(4). – P. 758–769.

105. Juonala, M. Interrelations Between Brachial Endothelial Function and Carotid Intima–Media Thickness in Young Adults: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study / M. Juonala, S.A. Jorma Viikari et al. // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110(18). – P. 2918–2923. DOI: 10.1161/01.CIR.0000147540.88559.00

106. Kalinina, N. Smad expression in human atherosclerotic lesions: evidence for impaired TGFbeta / Smad signaling in smooth muscle cells of fibrofatty lesions / N. Kalinina, A. Agrotis, Y. Antropova // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – Vol. 24. – № 8. – P. 1391–1396.

107. Katz, S.D. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure / S.D. Katz, K. Hryniewicz, I. Hriljac et al. // *Circulation.* – 2005. – V.111. – P. 310–314.

108. Keskin, M. Relation of the number of parity to left ventricular diastolic function in pregnancy / M. Keskin, Ş. Avşar, M.İ. Hayıroğlu et al. // *Am J Cardiol.* – 2017. – Vol.120. – P.154–159. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.03.244.

109. Khan, Z.A. Serial studies in subclinical atherosclerosis during menopausal transition (From the Study of Women’s Health Across the Nation) / Z.A. Khan, I. Janssen,

J.K. Mazzei et al. // *The American Journal of Cardiology*. – 2018. – Vol.122. – №7. – P. 1161– 1168.

110. Khoudary, S.R. Increase HDL–C level over the menopausal transition is associated with greater atherosclerotic progression / S.R.El Khoudary, L.Wang, M. Brooks et al. // *Journal of clinical lipidology*. – 2016. – №10 (4). – P. 962– 969.

111. Kobayashi, K. Interrelationship between non–invasive measurements of atherosclerosis: flow–mediated dilation of brachial artery, carotid intima–media thickness and pulse wave velocity / K. Kobayashi, M. Akishita, W. Yu et al. // *Atherosclerosis*. – 2004. – Vol. 173(1). – P. 13–18. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis. 2003.10.013

112. Korkmaz, H. The relation of intima–media thickness with endothelial function and left ventricular mass index / H. Korkmaz, M. Akbulut, Y. Özbay et al. // *Anatol. J. Cardiol*. – 2010. – №10(3). – P. 220–225. DOI: 10.5152/akd.2010.061

113. Kotchen, J.M. Impact of female hormones on blood pressure: review of potential mechanisms and clinical studies / J.M. Kotchen, T.A. Kotchen // *Curr Hypertens Rep*. – 2003. – №5. – P. 505–512.

114. Laakso, S.P. Does NIDDM increase the risk for coronary heart disease similarly in both low– and highrisk populations? / S.P. Laakso, T. Ronnema, S. Lehto et al. // *Diabetologia*. – 1995. – № 38. – P. 487–93.

115. Lang, R.M. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R.M. Lang, L.P. Badano, V. Mor–Avi et al. // *J Am Soc Echocardiogr*. – 2015. – Vol.28. – P.1–39. DOI: 10.1093/ehjci/jev014

116. Levin, A. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease / A. Levin, P.E. Stevens, R.W. Bilous et al. // *Kidney inter., Suppl*. – 2013. – Vol. 3. – № 1. – P. 1–150.

117. Libby, P. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis / P. Libby, P.M. Ridker, G.K. Hansson // *Nature*. — 2011. — Vol. 473(7347). — P. 317—325.

118. Lip, G.Y.H. Increased markers of thrombogenesis in chronic atrial fibrillation: effects of warfarin therapy / G.Y.H. Lip, G.D.O. Lowe, A. Rumley et al. // *Br. Heart J.* – 1995. – Vol. – 73. – №6. – P. 527–33.

119. Liu, X. The roles of nitric oxide and hydrogen sulfide in the anti-atherosclerotic effect of atorvastatin/ X. Liu, D. Ma, S. Zheng et al. // *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. – 2015. – Vol.16(1). – P.22–28.

120. Lorenz, M.W. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS) / M.W. Lorenz, S. Von Kegler, H. Steinmetz et al. // *Stroke*. – 2006. – № 37(1). – P. 87–92.

121. Loscalzo, J. Nitric oxide insufficiency, platelet activation, and arterial thrombosis // *Circ Res.* – 2001. – №88(8). – P.756–762.

122. Lozano, R. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / R. Lozano, M. Naghavi, K. Foreman et al. // *Lancet*. – 2012. – Vol.380(9859). – P.2095–2128. DOI: 10.1016/S0140–6736(12)61728–0.

123. Ma, S. E-selectin-targeting delivery of microRNAs by microparticles ameliorates endothelial inflammation and atherosclerosis / S. Ma, X.Y. Tian, Y. Zhang et al. // *Sci. Rep.* – 2016. – №6. – P. 229– 230.

124. Matsushima, Y. Comparative predictive and diagnostic value of flow-mediated vasodilation in the brachial artery and intima media thickness of the carotid artery for assessment of coronary artery disease severity / Y. Matsushima, B. Takase, A. Uehata et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2007. – Vol.117(2). – P. 165–172. DOI: 10.1016/j.ijcard.2006.04.063

125. Melchiorre, K. Cardiovascular implications in preeclampsia: an overview / K. Melchiorre, R. Sharma, B. Thilaganathan // *Circulation*. – 2014. – Vol.130. – P.703–714. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003664.

126. Mendelsohn, M.E. Protective effects of estrogen on the cardiovascular system // *Am. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 89 (Suppl. 12). – P. 12–17

127. Meyer, P.M. A population-based longitudinal study of cognitive functioning in the menopausal transition / P.M. Meyer, L.H. Powell, R.S. Wilson et al. // *Neurology*. – 2003. – Vol. 61(6). – P. 801–806

128. Mizuguchi, Y. Arterial stiffness is associated with left ventricular diastolic function in patients with cardiovascular risk factors: early detection with the use of cardio-ankle vascular index and ultrasonic strain imaging / Y. Mizuguchi, Y. Oishi, H. Tanaka et al. // *J. Card. Fail.* – 2007. – Vol. 13(9). – P. 744 – 751.

129. Montoro-García, S. Potential value of targeting von Willebrand factor in atherosclerotic cardiovascular disease / S. Montoro-García, E. Shantsila, G.Y.H. Lip // *Expert Opin. Ther. Targets*. – 2014. – Vol. 18. – № 1. – P. 43–53.

130. Muka, T. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis / T. Muka, C. Oliver-Williams, S. Kunutsor et al. // *JAMA Cardiol.* – 2016. – №1(7). – P.767–76. DOI: [10.1001/jamacardio.2016.2415](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.2415).

131. Nagueh, S.F. Appleton et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S.F. Nagueh, O.A. Smiseth, C.P. Appleton et al. // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2016. – Vol.29. – P.277–314. DOI: 0.1016/j.echo.2016.01.011

132. Ness, R.B. Number of pregnancies and the subsequent risk of cardiovascular disease / R.B. Ness, T. Harris, J. Cobb et al. // *N Engl J Med.* – 1993. – Vol. 328 (21). – P.1528–1533.

133. O’Leary, D.H. Imaging of atherosclerosis: carotid intima-media thickness / D.H. O’Leary, M.L. Bots // *Eur Heart J.* – 2010. – № 31. – P. 1682–1689.

134. Olson, N.E. Intimal smooth muscle cell proliferation after balloon catheter injury: the role of basic fibroblast growth factor / N.E. Olson, S.Chao, V.Lindner et al. // *Am. J. Pathol.* – 1992. – Vol.140. – P.1017–1023.

135. Oz, F. Relationship Between Brachial Artery Flow–Mediated Dilation, Carotid Artery Intima–Media Thickness and Coronary Flow Reserve in Patients With Coronary Artery Disease / F. Oz, A. Elitok, A.K. Bilge et al. // *Cardiol. Res.* – 2012. – № 3(5). – P. 214– 221. DOI: 10.4021/cr219w
136. Palmieri, V. Pulse pressure/stroke index and left ventricular geometry and function: the LIFE Study / V. Palmieri, J.N. Bella, M.J. Roman et al. // *J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 21(4). – P. 781 – 787.
137. Papaleontiou, M. Approach to and treatment of thyroid disorders in the elderly / M. Papaleontiou, M.R. Haymart // *Med Clin North Am.* – 2012. – Vol.96. – P. 297–310.
138. Parikh, N.I. Association of pregnancy complications and characteristics with future risk of elevated blood pressure: the Västerbotten Intervention Program / N.I. Parikh, M. Norberg, E. Ingelsson et al. // *Hypertension.* – 2017. – Vol.69(3). – P. 475–483. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08121
139. Parikh, N.I. Reproductive risk factors and coronary heart disease in the Women’s Health Initiative Observational Study / N.I. Parikh, R.P. Jeppson, J.S. Berger et al. // *Circulation.* – 2016. – Vol.133(22). – P. 2149– 2158. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017854.
140. Petisco, A.C.G.P. High prevalence of subclinical atherosclerosis in Brazilian postmenopausal women with low and intermediate risk by Framingham score / A.C.G.P. Petisco, J.E. Assef, C.A. de Jesus, et al. // *The International Journal of Cardiovascular Imaging.* – 2017. – №33. – P.401– 410.
141. Pfeilschifter, J. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause / J. Pfeilschifter, R. Koditz, M. Pfohl et al. // *Endocr Rev* 2002. – №23. – P. 90–119.
142. Piepoli, M.F. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / M.F. Piepoli, A.W. Hoes, S. Agewall et al. // *European Heart Journal.* – 2016. – V. 37. – P. 2315– 2381.
143. Pitha, J. Lost in menopausal transition / J. Pitha // *Physiological research.* – 2017. – №66 (Supl.1). – P.39– 45.

144. Pober, J.S. Activation and injury of endothelial cells by cytokines // *Pathol. Biol.* – 1998. – Vol. 46. – P. 159– 63.

145. Polonsky, T.S. CVD screening in low-risk, asymptomatic adults: clinical trials needed / T.S. Polonsky, P. Greenland // *Nat Rev Cardiol.* – 2012 – Vol.9, №10 – P. 599– 604. DOI:10.1038/nrcardio.2012.114.

146. Prati, P. Carotid intima media thickness and plaques can predict the occurrence of ischemic cerebrovascular events / P. Prati, A. Tosetto, D. Vanuzzo, et al. // *Stroke.* – 2008. – № 39(9). – P. 2470– 2476.

147. Przybylski, M. A review of the current research on the role of bFGF and VEGF in angiogenesis // *J. Wound Care.* – 2009. – Vol. 18. – № 12. – P. 516–519.

148. Ramji, D.P. Cytokines in atherosclerosis: Key players in all stages of disease and promising therapeutic targets / D.P.Ramji, T.S. Davies // *Cytokine & Growth Factor Reviews.* – 2015. – Vol. 26 (6). – P. 673– 685.

149. Rich-Edwards, J.W. Pregnancy characteristics and women's future cardiovascular health: an underused opportunity to improve women's health? / Rich-J.W. Edwards, A. Fraser, D.A. Lawlor et al. // *Epidemiologic reviews.* – 2013. – Vol.36(1). – P.57–70. DOI:10.1093/epirev/mxt006

150. Ridker, P.M. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women / P.M. Ridker, J.E. Buring, N.R. Cook et al. // *Circulation.* – 2003. – №107. – P.391–397.

151. Rosental, T. Hypertension in women / T. Rosental, S. Oparil // *J Hum Hypertens.* – 2000. – №14. – P. 691– 704.

152. Rossouw, J.E. Writing Group for the women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial / J.E. Rossouw, G.L. Anderson, R.L. Prentice et al. // *JAMA.* – 2002. – Vol. 288. – P. 321–3.

153. Rosvall, M. Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima-media thickness / M. Rosvall, L. Janzon, G. Berglund et al. // *J Intern Med.* – 2005. – № 257(5). – P. 430–437.

154. Ryliškytė, L. Association of aortic stiffness, carotid intima–media thickness and endothelial function with cardiovascular events in metabolic syndrome subjects / Ryliškytė L., Navickas R., Šerpytis P. et al. // *Blood Press.* – 2019. – №28(2). – P. 131–138. DOI: 10.1080/08037051.2019.1569461

155. Sabia, S. Risk factors for onset of menopausal symptoms: results from a large cohort study / S. Sabia, A. Fournier, S. Mesrine et al. // *Maturitas.* – 2008. – Vol. 60(2). – P. 108–121.

156. Savoiu, G. Prognostic value of brachial artery flow—mediated dilation and carotid artery intima–media thickness in hypertensive patients / G. Savoiu, S. Drăgan, T. Nicola et al. // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* – 2008. – Vol. 112(2). – P. 331–336.

157. Shechter, M. Long–term association of brachial artery flow–mediated vasodilation and cardiovascular events in middle aged subjects with no apparent heart disease / M. Shechter, A. Issachar, I. Marai et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2009/– Vol. 134. – P. 52–58. DOI: 10.1016 / j.ijcard.2008.01.021

158. Sherman, B.M. Hormonal characteristics of the human menstrual cycle throughout reproductive life / B.M. Sherman, S.G. Korenman // *J. Clin. Invest.* – 1975. – Vol.55. – P. 699–706.

159. Simon, J.A. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: The Heart and Estrogen Progestin Replacement Study (HERS) / J.A.Simon, J. Hsia, J.A. Cauley et al. // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 638–642.

160. Simon, T. Hormone replacement therapy in postmenopausal women at cardiovascular risk: epidemiology and clinical trials / T. Simon, P. Jailon // *Eur Heart J.* – Suppl. 2000. – P. G2–G6.

161. Spence, JD. Noninvasive phenotypes of atherosclerosis: similar windows but different views / J.D. Spence, R.A. Hegele // *Stroke.* – 2004. – Vol.35, №3. – P. 649–653. DOI:10.1161/01.STR.0000116103.19029.DB.

162. Tatsumi, K. Tissue Factor and Atherothrombosis / K. Tatsumi, N. Mackman // *J. Atheroscler Thromb.* – 2015. – 22(6). – P. 543–549.
163. Tzoulaki, I. C-reactive protein, interleukin-6, and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population: Edinburgh artery study / I. Tzoulaki, G.D. Murray, A.J. Lee et al. // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112. – P. 976–983.
164. UK Prospective Diabetes Study (UKPES) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPIDS 33). – *Lancet.* – 1998. – 352. – P. 837–853.
165. van Heerebeek, L. Molecular and cellular basis for diastolic dysfunction / L. van Heerebeek, C.P. Franssen, N. Hamdani, et.al. // *Curr Heart Fail Rep.* – 2012. – Vol.9(4). – P. 293–302. DOI: 10.1007 / s11897-012-0109-5.
166. Vasan, R. S. Cardiac function and obesity // *Heart.* – 2003. – Vol.89. – P. 1127–29
167. Vega, G.L. Obesity, the metabolic syndrome and cardiovascular disease // *Am Heart J.* – 2001. – № 142. – P. 1108–1116.
168. Verit, F.F. Low antimullerian hormone levels may be associated with cardiovascular risk markers in women with diminished ovarian reserve / F.F. Verit, H. Akyol, M.N. Sakar // *Gynecol Endocrinol.* – 2016. – Vol.32(4). – P. 302–305. DOI:10.3109/09513590.2015.1116065.
169. Vilecco, A.S. Plasma catecholamines in pre- and postmenopausal women with mild to moderate essential hypertension / A.S. Vilecco, D. de Aloyso, D. Radi et al. // *J Hum Hypertens.* – 1997. – №11. – P. 152–62.
170. Walsh, T. Impaired endothelial nitric oxide bioavailability: a common link between aging, hypertension, and atherogenesis? / T. Walsh, T. Donnelly, D. Lyons // *J Am Geriatr Soc.* – 2009. – №57(1). – P. 140–145.
171. Witteman, J.C. Increased risk of atherosclerosis in women after the menopause / J.C. Witteman, D.E. Grobbee, F.J. Kok et al. // *BMJ.* – 1989. – №298. – P.642–664.

172. Wong, K.A. 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.

173. Wu, P. Preeclampsia and future cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis / P. Wu, R. Haththotuwa, C.S. Kwok et al. // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* – 2017. – 10:e003497. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003497

174. Yan, R.T. Relationship between carotid artery intima-media thickness and brachial artery flow-mediated dilation in middle-aged healthy men / R.T. Yan, T.J. Anderson, F. Charbonneau et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol.45(12). – P. 1980–1986. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.12.079

175. Yao, F. Sex differences between vascular endothelial function and carotid intima-media thickness by Framingham Risk Score / F. Yao, Y. Liu, D. Liu et al. // *J. Ultrasound. Med.* – 2014. – Vol. 33(2). – P. 281–286. DOI: 10.7863/ultra.33.2.281

176. Yeboah, J. Relationship between brachial flow-mediated dilation and carotid intima-media thickness in an elderly cohort: The Cardiovascular Health Study / J. Yeboah, G.L. Burke, J.R. Crouse et al. // *Atherosclerosis.* – 2008. – Vol. 197(2). – P. 840–845. DOI: 10.1016 / j.atherosclerosis.2007.07.032

177. Yudkin, J.S. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? / J.S. Yudkin, M. Kumari, S.E. Humphries et al. // *Atherosclerosis.* – 2000. – Vol. 148 (2). – P. 209–214.

178. Zhao, D. Endogenous Sex Hormones and Incident Cardiovascular Disease in Post-Menopausal Women / D. Zhao, E. Guallar, P. Ouyang et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2018. – Vol.71(22). – P.2555–66. DOI:10.1016/j.jacc.2018.01.083

СПИСОК ПРИЛОЖЕНИЙ

Приложение А

СТАДИЙНЫЕ КРИТЕРИИ STRAW+10, 2011 год

Стадия	Менархе				ПМ (0)					
	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2
Терминология	РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПЕРИОД				ПЕРЕХОДНЫЙ ПЕРИОД		ПОСТМЕНОПАУЗА			
	Ранний	Расцвет	Поздний		Ранний	Поздний	Ранний			Поздний
Продолжительность	<i>различная</i>				<i>различная</i>	1 – 3 года	2 года (1 + 1)	3 – 6 лет	<i>Остальной период жизни</i>	
ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ										
Менструальный цикл	Различный или регулярный характер	Регулярный	Регулярный	Незначительные изменения по обильности/продолжительности	Различная продолжительность, стабильные (от 7 дней и выше) колебания по продолжительности последовательных циклов	Продолжительность аменореи от 60 дней и более				
ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ КРИТЕРИИ										
Эндокринные ФСГ АМГ Ингибин В			Низкий <i>Низкий</i>	Различный* Низкий <i>Низкий</i>	↑Различный* Низкий <i>Низкий</i>	↑ > 25 МЕ/л ** Низкий <i>Низкий</i>	Различный* Низкий <i>Низкий</i>	Стабильный Очень низкий Очень низкий		
Число антральных фолликулов			Низкое	Низкое	Низкое	Низкое	Очень низкое	Очень низкое		
ОПИСАТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ										
Симптомы						Вазомоторные симптомы <i>Вероятно</i>	Вазомоторные симптомы <i>Весьма вероятно</i>			<i>Усугубление</i> симптомы атрофии мочевого тракта