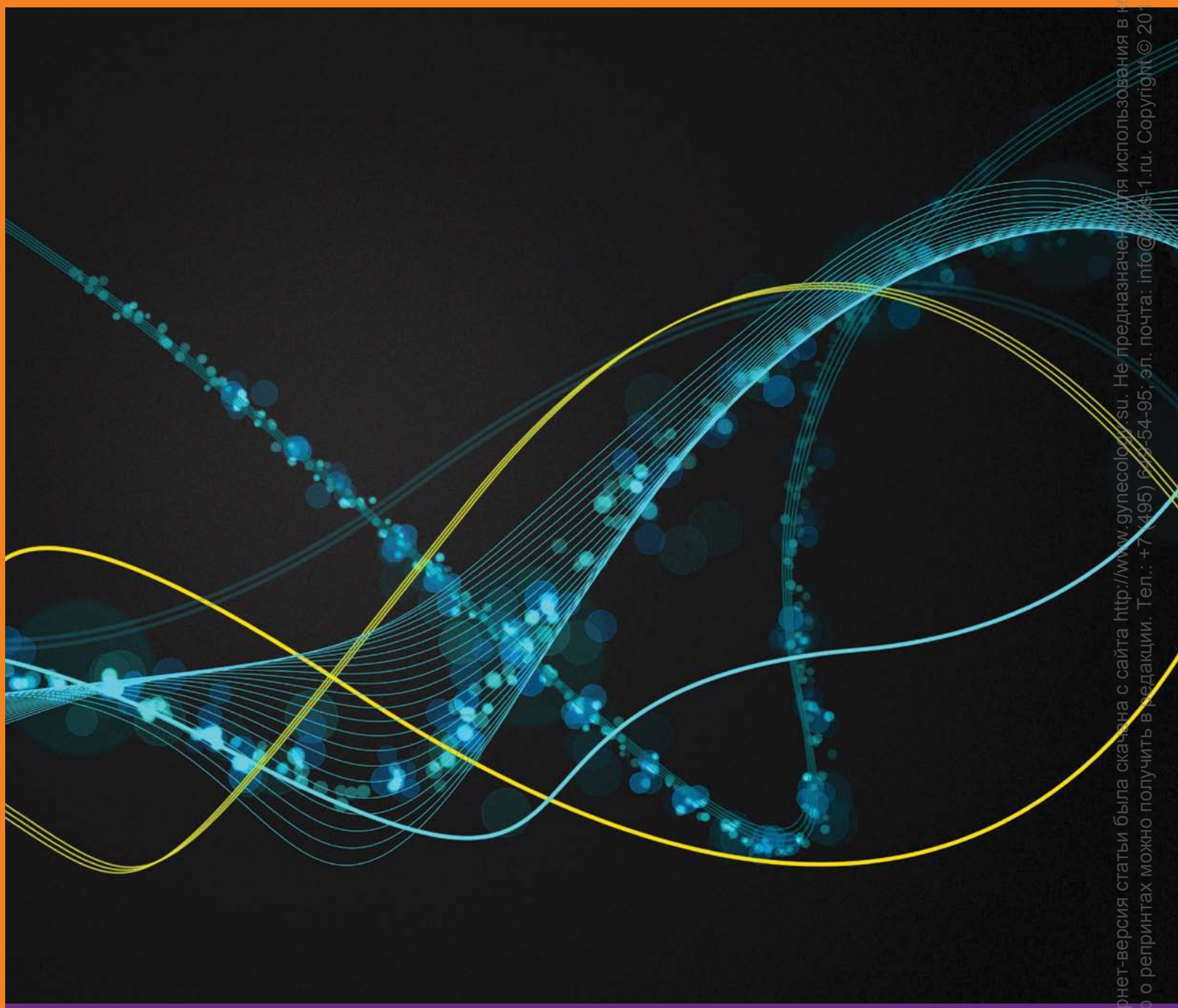
ISSN 2313-7347 (print)
ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий ВАК

2018 • Том 12 • № 4



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2018 Vol. 12 No 4

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначена для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 611-54-95; эл. почта: info@medi-1.ru. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

ISSN 2313-7347 (print)
ISSN 2500-3194 (online)

© ООО ИРБИС

DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.4.037-046

Сердечно-сосудистый риск и возможности его коррекции у женщин с преждевременной недостаточностью яичников

А.А. Позднякова[1], Л.А. Марченко[1], Н.К. Рунихина[2]

[1] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997 Москва, ул. академика Опарина, д. 4;

[2] ОСП ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации «Российский геронтологический научно-клинический центр»; Россия, 129226 Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16

Для контактов: *Анна Алексеевна Позднякова, e-mail: anna_pozd@mail.ru*

Резюме

В настоящее время активно обсуждается связь преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) с повышенным риском развития кардиоваскулярных событий и смертности от них; однако по-прежнему остается актуальным вопрос раннего выявления и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у этой категории больных. ***Цель исследования:*** *оценить относительный сердечно-сосудистый риск (ССР) до и после проведения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) у женщин с ПНЯ.* ***Материалы и методы.*** *Обследовано 170 женщин в возрасте от 18 до 40 лет, из них 85 с ПНЯ и 85 с регулярным ритмом менструаций. Проведена оценка традиционных факторов риска развития ССЗ – статус курения, уровни систолического и диастолического артериального давления, холестерина (ХС), липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой плотности, а также дополнительных биохимических (уровни аполипопротеина В – АпоВ, высокочувствительного С-реактивного белка – СРБ, мочевой кислоты, эндотелина-1) и функциональных (толщина комплекса интима–медиа – ТИМ правой и левой общей сонной артерии, показатель эндотелий-зависимой вазодилатации – ЭЗВД плечевой артерии) маркеров; проведен расчет степени ССР по относительной шкале SCORE до и после проведения ЗГТ в течение 12 мес.* ***Результаты.*** *При ПНЯ в 3,8 раза статистически чаще встречаются лица с умеренной степенью ССР по относительной шкале SCORE, в то время как среди женщин с сохраненной функцией яичников преобладают лица с низкой степенью риска. При этом у больных с ПНЯ в сравнении с женщинами с регулярным ритмом менструаций в 4 раза статистически чаще отмечается наличие дополнительных биохимических и функциональных биомаркеров ССР (повышение содержания Апо В, высокочувствительного СРБ и мочевой кислоты в плазме крови, утолщение ТИМ общей сонной артерии с обеих сторон, снижение ЭЗВД плечевой артерии). Проведение циклической ЗГТ в течение 12 мес способствует коррекции липидного профиля (снижение ХС, ЛПНП) и показателя ЭЗВД плечевой артерии, а также снижению степени относительного ССР в целом.* ***Заключение.*** *Стойкий эстрогенный дефицит при ПНЯ является независимым фактором повышенного относительного риска развития ССЗ. Проводимая ЗГТ оказывает антиатерогенный, противовоспалительный, ангиопротективный эффекты, регулирует продукцию эндотелий-зависимых факторов вазоконстрикции и вазодилатации, приводя к снижению относительного риска развития ССЗ в целом.*

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Ключевые слова: *преждевременная недостаточность яичников, сердечно-сосудистый риск, эстрогенный дефицит, заместительная гормональная терапия*

Статья поступила: 11.09.2018 г.; **в доработанном виде:** 23.11.2018 г.; **принята к печати:** 20.12.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации

Для цитирования: Позднякова А.А., Марченко Л.А., Рунихина Н.К. Сердечно-сосудистый риск и возможности его коррекции у женщин с преждевременной недостаточностью яичников. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2018;12(4):37–46. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.4.037-046.

Cardiovascular risk and the possibility of its correction in women with premature ovarian insufficiency

Anna A. Pozdnyakova[1], Larisa A. Marchenko[1], Nadezhda K. Runikhina[2]

[1] National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Health Ministry of Russian Federation; 4 Academician Oparin St., Moscow 117997, Russia;

[2] Russian Gerontology Clinical Research Center, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Health Ministry of Russian Federation; 16 First Leonov St., Moscow 129226, Russia

Corresponding author: *Anna A. Pozdnyakova, e-mail: anna_pozd@mail.ru*

Abstract

Since recently, the association of premature ovarian insufficiency (POI) with an increased risk of mortality and morbidity caused by cardiovascular diseases (CVD) has been extensively discussed in the context of early detection and prevention of CVD in these patients. ***Aim:*** *to evaluate the relative cardiovascular risk (CV risk) before and after hormone replacement therapy (HRT) in women with POI.* ***Materials and methods.*** *The study included 170 women aged from 18 to 40; among them, 85 women with POI and 85 women with regular periods. We evaluated the usual CV risk factors: smoking habits, arterial blood pressure, total cholesterol (TC), low-density lipoproteins (LDL), high-density lipoproteins; in addition, we determined apolipoprotein B (Apo B), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), uric acid, and endotelin-1, as well as the functional markers: the right and left carotid intima-media thickness (CIMT) and the brachial artery flow-mediated dilatation (FMD). The CV risk was calculated using the relative risk SCORE scale before and after HRT lasted for 12 months.* ***Results.*** *In the POI group, there were 3.8 times more women with a moderate CV risk (per the SCORE scale), whereas in the POI-free group, women with a low CV risk dominated. In addition, the levels of CV risk markers were 4-fold higher in patients with POI (high levels of Apo B, hs-CRP and uric acid, increased CIMT bilaterally, decreased FMD in the brachial artery). Cyclic HRT during 12 months contributed to the lipid profile normalization, decrease in TC, LDL and FMD in the brachial artery as well as to the decrease of relative CV risk in general.* ***Conclusion.*** *The estrogen deficiency in patients with POI is an independent factor in the increased relative risk of CVD. The HRT has anti-atherogenic, anti-inflammatory, and angioprotective effects, regulates the production of endothelium-dependent factors of vasoconstriction and vasodilation, leading to a reduction in the relative risk of CVD in general.*

Key words: *premature ovarian insufficiency, cardiovascular risk, estrogen deficiency, hormone replacement therapy*

Received: 11.09.2018; **in the revised form:** 23.11.2018; **accepted:** 20.12.2018.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

Authors contributed equally to this article.

For citation: Pozdnyakova A.A., Marchenko L.A., Runikhina N.K. Cardiovascular risk and the possibility of its correction in women with premature ovarian insufficiency. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2018;12(4):37–46 (in Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.4.037-046.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Введение / Introduction

С конца XIX века у женщин в возрасте до 40 лет прослеживается устойчивая тенденция к преждевременному старению яичников, при этом в 9 % случаев мы встречаемся с биохимическими и скрытыми формами преждевременного развития эстрогенного дефицита, а в 1 % случаев – с полной формой преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ), характеризующейся вторичной гипергонадотропной аменореей в сочетании с дефицитом продукции эстрогенов и андрогенов на фоне крайне низкого уровня антимюллерова гормона.

В настоящее время в результате многочисленных исследований показано, что ПНЯ и ранняя менопауза являются независимыми предикторами развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также смертности от них. Эти данные документально подтверждаются результатами 3 крупных метаанализов, проведенных с 2014 по 2016 гг. [1–3]. Наиболее масштабным из них является исследование, выполненное T. Muka с соавт., включившее 297496 женщин, у которых выявлено 44962 случая ССЗ и/или смерти от них [3]. Оценку относительного риска проводили с учетом вмешивающихся (возраст, курение, уровень липидов и артериального давления) и дополнительных (индекс массы тела, семейный анамнез по ССЗ и заместительная гормонотерапия) факторов. Авторами показано, что у женщин с ПНЯ и ранней менопаузой относительный риск развития ССЗ в целом составляет 1,56 (95 % ДИ = 1,08–2,26), ишемической болезни сердца (ИБС) – 1,50 (95 % ДИ = 1,28–1,76), инсульта – 1,23 (95 % ДИ = 0,98–1,53). Наряду с этим относительный риск смертности от ССЗ в целом составляет 1,19 (95 % ДИ = 1,08–1,31), от ИБС – 1,11 (95 % ДИ = 1,03–1,20), от инсульта – 0,99 (95 % ДИ = 0,92–1,07) и от всех причин – 1,12 (95 % ДИ = 1,03–1,21).

В России для скрининга сердечно-сосудистого риска (ССР) у лиц моложе 40 лет принято использовать относительную шкалу SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation – систематическая оценка коронарного риска), оценивающую 10-летний риск смерти от фатальных сердечно-сосудистых осложнений на основании данных о статусе курения, уровнях холестерина (ХС) и систолического артериального давления (АД) [4]. В последние годы активно обсуждается роль маркеров воспаления, эндотелиальной дисфункции и наличия субклинического атеросклероза в качестве дополнительных факторов ССР, в связи с чем в нашей работе мы изучали не только традиционные факторы (статус курения, уровень АД и содержание липидов), но и новые биомаркеры и методы визуализации, позволяющие выявить субклиническое поражение сердечно-сосудистой системы.

Цель исследования: оценить относительный ССР до и после проведения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) у женщин с ПНЯ.

Материалы и методы / Materials and methods

Основную группу составили 85 женщин с ПНЯ в возрасте от 18 до 40 лет. Критерии включения в исследование: вторичная аменорея в течение 6 мес и более, значения фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) ≥ 25 МЕ/л при двукратном определении с интервалом 4 нед [5]. Критерии исключения: первичная гипергонадотропная аменорея, нормогонадотропная аменорея, ятрогенные причины гипергонадотропной аменореи (операции на яичниках, химио-, лучевая терапия в анамнезе), тяжелые наследственные заболевания (галактоземия, блефарофимоз), наличие онкологических заболеваний, нарушение функции печени и/или почек, наличие тромбозов в анамнезе, осложненное течение ранее диагностированного атеросклероза, прием гормональных препаратов менее чем за 3 мес до исследования, а также прием препаратов, влияющих на липидный обмен. В контрольную группу вошли 85 здоровых женщин с регулярным менструальным циклом и уровнем ФСГ < 12 МЕ/л. Группы обследованных женщин были сопоставимы по возрасту и индексу массы тела (ИМТ).

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ.

При сборе клинико-анамнестических данных учитывали наличие отягощенного семейного анамнеза по ССЗ, статус курения расценивали как положительный при курении хотя бы 1 сигареты в сутки или бросивших курить менее 1 года назад. ИМТ рассчитывали по формуле:

$$ИМТ = масса\ тела/рост^2\ (кг/м^2).$$

Систолическое и диастолическое АД определяли с помощью автоматического электронного тонометра с соблюдением Национальных рекомендаций РМОАГ и ВНОК от 2010 г. [6]. Значение АД свыше 140/90 мм рт. ст. свидетельствовало о наличии артериальной гипертензии.

Отбор проб крови для исследования производили из локтевой вены натощак (спустя 12 ч после приема пищи) в ранней пролиферативной фазе менструального цикла.

Определение содержания ФСГ, эстрадиола (Е2) и инсулина выполняли электрохемилюминесцентным методом на автоматических анализаторах Immulite 2000, Immulite 1000 (Siemens, США) с использованием наборов реагентов фирмы Siemens (США). Полученные значения гормонов интерпретировали согласно нормативным показателям лаборатории.

При оценке традиционных маркеров ССР определяли уровни основных показателей липидного обмена – ХС, триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности спектрофотометрическим и турбидиметрическим методами на автоматических биохимических анализаторах BA-400 и A-25 (BioSystems, Испания) с использова-

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

нием реагентов фирмы BioSystems (Испания). Рассчитывали коэффициент атерогенности (КА) по формуле:

КА = (ХС – ЛПВП)/ЛПВП.

В качестве дополнительных биохимических маркеров у всех участниц исследования оценивали содержание аполипопротеина А1 (Апо А1) и аполипопротеина В (Апо В), мочевой кислоты, глюкозы и высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) спектрофотометрическим и турбидиметрическим методами на автоматических биохимических анализаторах BA-400 и A-25 (BioSystems, Испания) с использованием реагентов фирмы BioSystems (Испания), а также исследовали уровень эндотелина-1 посредством иммуноферментного анализа с применением реагентов Biomedica (Австрия). Индекс инсулинорезистентности HOMA-IR (англ. – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, гомеостатическая модель оценки резистентности к инсулину) рассчитывали по формуле:

HOMA-IR = инсулин натощак (мкЕд/мл) × глюкоза натощак (ммоль/л)/22,5.

Оценку дополнительных функциональных маркеров проводили на основе измерения показателя эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии на фоне пробы с реактивной гиперемией (увеличение интенсивности кровоснабжения органа после временного прекращения кровотока в нем) и определения толщины комплекса интима–медиа (ТИМ) правой и левой общих сонных артерий с помощью метода триплексного ультразвукового сканирования линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 5–13 МГц системы «Vivid 7 GE» (цифровой многопрофильный программируемый ультразвуковой сканер). Значение ЭЗВД определяли, измеряя диаметр плечевой артерии справа до и после (через 60 с) 5-минутной компрессии сосуда манжетой сфигмоманометра с давлением, превышающим систолическое АД на 20–30 мм рт. ст. Показатель ЭЗВД рассчитывали как процент прироста диаметра плечевой артерии после декомпрессии по отношению к исходному диаметру. ТИМ измеряли в автоматическом режиме при ультразвуковом сканировании на расстоянии 10 мм до бифуркации правой и левой общей сонной артерии.

Интерпретацию полученных результатов исследования маркеров ССР проводили в соответствии с Национальными рекомендациями «Кардиоваскулярная профилактика, 2017» и Рекомендациями ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016 г. [4, 7].

Стратификацию ССР выполняли по относительной шкале SCORE (**рис. 1**), применяемой для лиц моложе 40 лет, на основании статуса курения, уровней систолического АД и ХС. Риск считается низким, если при проекции данных о пациенте на карту SCORE он составляет < 1 %, средним – от 1 до 5 %, высоким – от 5 до 10 % и очень высоким – ≥ 10 % [4].

После первичного обследования при отсутствии противопоказаний всем женщинам с ПНЯ была рекомендована ЗГТ в циклическом режиме (первые 14 дней – 2 мг эстрадиола, затем 14 дней – 2 мг эстрадиола в сочетании с 10 мг дидрогестерона) в течение 12 мес с последующим определением гормонального статуса, значений биохимических и функциональных маркеров, а также степени ССР по относительной шкале SCORE.

Статистическую обработку полученных данных выполняли на персональном компьютере с применением пакетов прикладных программ Microsoft Excel и SPSS Statistics 21.0. Для описания количественных признаков с помощью вариационной статистики рассчитывали среднее значение (M) и среднеквадратическое отклонение (σ), результаты которых в данной работе представлены в виде M ± σ. Для качественных

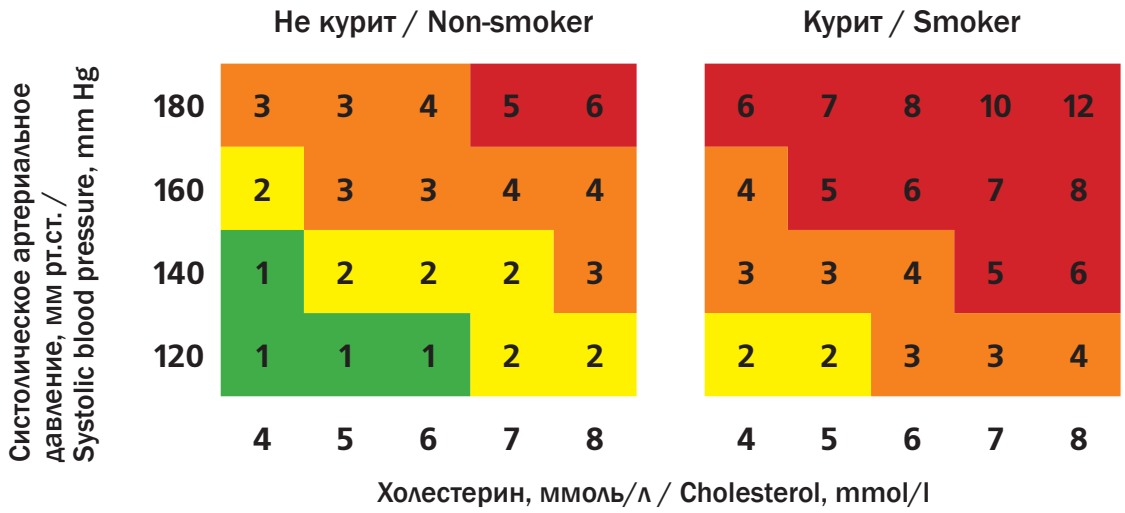


Рисунок 1. Шкала относительного риска SCORE.

Figure 1. The SCORE relative risk scale.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

данных определяли показатели частоты (%). После определения нормальности распределения переменных с помощью теста Колмогорова–Смирнова проводили сравнительный анализ количественных данных в группах. При нормальном типе распределения различия между группами оценивали с использованием параметрического t-критерия Стьюдента, при отличном от нормального – с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Межгрупповое сравнение качественных показателей осуществляли с помощью теста χ^2, выполняемого на основе построения таблиц сопряженности «2 × 2». Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты / Results

Средний возраст женщин в основной группе составил 33,1 ± 5,2 лет, в контрольной группе – 31,9 ± 4,6 лет (p = 0,098).

Высокий уровень ФСГ в сыворотке крови у больных с ПНЯ в сравнении с женщинами с регулярным ритмом менструаций (74,7 ± 35,7 МЕ/л против 6,0 ± 0,7 МЕ/л; p < 0,001) на фоне низкой концентрации эстрадиола (58,4 ± 26,7 пмоль/л против 180,9 ± 8,4 пмоль/л; p < 0,001) соответствовал функциональному состоянию гипоталамо–гипофизарно–яичниковой оси в исследуемых группах.

Все обследованные пациентки с ПНЯ предъявляли жалобы на нарушение менструального цикла по типу вторичной аменореи (100 %). Клинические проявления эстрогенного дефицита (сухость во влагалище, диспареуния, сексуальная дисфункция, психоэмоциональные расстройства, обменно-эндокринные нарушения) выявлены в 49,4 % случаев. Первичным бесплодием страдали 33 (38,8 %) пациентки, вторичным – 31 (36,5 %). У всех женщин в контрольной группе был регулярный ритм менструаций, нарушений со стороны репродуктивной системы обнаружено не было.

Оценка традиционных факторов сердечно-сосудистого риска / Assessment of traditional cardiovascular risk factors

Исследованные группы статистически не различались по ИМТ, который в среднем составил 23,2 ± 4,0 кг/м² у пациенток с ПНЯ и 22,7 ± 2,9 кг/м² у женщин с регулярным ритмом менструаций (p = 0,922), а также по доле лиц с избыточной массой тела и ожирением (ИМТ > 25 кг/м²) – 25,9 % против 13 % (p = 0,2) (**табл. 1**).

Положительный статус курения одинаково часто (p = 0,6) отмечали среди женщин основной и контрольной групп – 17 (20 %) и 14 (16,5 %). Неблагоприятный семейный анамнез по ССЗ был выявлен у 3 (3,5 %) больных с ПНЯ и у 6 (7,1 %) здоровых женщин (p = 0,6).

Средний уровень систолического АД был статистически выше в основной группе по сравнению с контрольной, составляя 117,1 ± 7,9 мм рт. ст. против 113,3 ± 5,9 мм рт. ст. (p = 0,0006); наряду с этим значения диастолического АД статистически не различались (**табл. 1**). У 5 (5,9 %) пациенток с ПНЯ отмечено высокое нормальное АД (130–139/85–89 мм рт. ст.), что не было статистически значимо в сравнении с контрольной группой.

Изучение показателей липидного профиля, рекомендуемых современными руководствами в качестве традиционных факторов риска развития ССЗ, показало, что у пациенток с ПНЯ в сравнении с женщинами

Таблица 1. Традиционные факторы сердечно-сосудистого риска.

Table 1. Traditional cardiovascular risk factors.

Фактор риска / Risk factor	Основная группа / Main group	Контрольная группа / Control group	Уровень значимости p / Level of significance p
Индекс массы тела, кг/м² / Body mass index, kg/m²	23,2 ± 4,0	22,7 ± 2,9	0,922
Доля лиц с ИМТ > 25 кг/м², % / Percentage of patients with BMI > 25 kg/m²	25,9	13	0,2
Курение, % / Smoking, %	20	16,5	0,6
Отягощенный семейный анамнез по ССЗ, % / Positive family history of CVD, %	3,5	7,1	0,6
Систолическое АД, мм рт. ст. / Systolic BP, mm Hg	117,1 ± 7,9	113.0 ± 5,9	0,0006
Диастолическое АД, мм рт. ст. / Diastolic BP, mm Hg	73,5 ± 5,9	72,4 ± 5,0	0,1
Холестерин, ммоль/л / Cholesterol, mmol/l	5,33 ± 0,98	4,74 ± 0,78	< 0,0001
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л / Low-density lipoproteins, mmol/l	2,82 ± 0,81	2,32 ± 0,56	< 0,0001
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л / High-density lipoproteins, mmol/l	1,75 ± 0,45	1,69 ± 0,34	0,311
Коэффициент атерогенности / Atherogenic index	2,22 ± 0,95	1,88 ± 0,54	0,023
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/l	1,0 ± 0,6	0,9 ± 0,4	0,983

Примечание: *ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; АД – артериальное давление.*

Note: *CVD – cardiovascular diseases; BP – blood pressure.*

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

с регулярным ритмом менструаций статистически выше уровень ХС (5,33 ± 0,98 ммоль/л против 4,74 ± 0,78 ммоль/л; p <0,0001), ЛПНП (2,82 ± 0,81 ммоль/л против 2,32 ± 0,56 ммоль/л; p < 0,0001) и КА (2,22 ± 0,95 против 1,88 ± 0,54; p = 0,023). При этом значения ТГ и ЛПВП статистически не различались (**табл. 1**).

Сердечно-сосудистый риск по относительный шкале SCORE / Cardiovascular risk according relative SCORE scale

На основании полученных результатов оценки уровней ХС, систолического АД и сведений о курении была проведена стратификация ССР по относительной шкале SCORE, которая показала, что среди пациенток с ПНЯ статистически чаще встречались лица с умеренной степенью риска (49,4 % случаев против 12,9 %; p < 0,001) и статистически меньше была доля лиц с низкой степенью риска (50,6 % против 87,1 %; p < 0,001) в сравнении с женщинами с регулярным ритмом менструаций.

Оценка дополнительных маркеров сердечно-сосудистого риска / Assessment of additional markers of cardiovascular risk

Известно, что у лиц молодого возраста с низкой и умеренной степенью риска по относительной шкале SCORE высока вероятность недооценки ССР и, как следствие, выбор неправильной тактики ведения пациента (пренебрежение необходимостью назначения ЗГТ). В связи с этим был проведен учет дополнительных (биохимических и функциональных) маркеров риска развития ССЗ.

При расширенном изучении показателей липидного обмена у больных с ПНЯ выявлено статистически значимое повышение уровня Апо В в сравнении с женщинами из контрольной группы – 90,7 ± 24,2 мг/дл и 84,6 ± 21,4 мг/дл, соответственно (p = 0,048). Также отмечено, что у женщин в основной группе статистически значимо выше, чем у женщин с регулярным ритмом менструаций, содержание биомаркера воспаления – высокочувствительного СРБ (1,35 ± 1,86 мг/л против 0,77 ± 1,09 мг/л; p = 0,001) и показателя пуринового обмена – мочевой кислоты (220,5 ± 54,0 мкмоль/л против 191,1 мкмоль/л; p = 0,002). При этом различий между группами по другим параметрам липидного (значения Апо А1) и углеводного (концентрации глюкозы и инсулина, индекс HOMA-IR) обменов, а также по уровню биомаркера эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1) не установлено (**табл. 2**).

Оценка дополнительных функциональных маркеров субклинического атеросклероза выявила статистически значимое (p < 0,0001) снижение показателя ЭЗВД плечевой артерии при ПНЯ (11,61 ± 3,93 %) в сравнении с таковым у женщин с регулярным ритмом менструаций (14,82 ± 3,77 %). Величина ТИМ с обеих сторон была статистически выше у больных в основной группе (0,61 ± 0,08 мм справа; 0,61 ± 0,09 мм слева) в сравнении с контрольной (0,55 ± 0,07 мм справа; 0,55 ± 0,08 мм слева) группой (**табл. 3**). У 3 женщин с ПНЯ обнаружены локальные однородные гипоэхогенные структуры в области бифуркации общей сонной артерии, характеризующиеся как начальная стадия формирования атеросклеротических бляшек. Во всех случаях стеноз просвета сосуда

Таблица 2. Дополнительные биохимические и функциональные маркеры сердечно-сосудистого риска.

Table 2. Additional biochemical and functional markers of cardiovascular risk.

Показатель / Parameter	Основная группа / Main group (n = 85)	Контрольная группа / Control group (n = 85)	Уровень значимости p / Level of significance p
Аполипопротеин А1, мг/дл / Apolipoprotein A1, mg/dl	174,7 ± 56,0	178,9 ± 59,3	0,628
Аполипопротеин В, мг/дл / Apolipoprotein B, mg/dl	90,7 ± 24,1	84,6 ± 21,4	0,048
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/l	5,1 ± 0,5	5,0 ± 0,5	0,477
Инсулин, мкМЕ/мл / Insulin, mcIU/ml	7,8 ± 3,4	7,9 ± 3,8	0,886
Индекс HOMA-IR / HOMA-IR index	1,8 ± 0,8	1,8 ± 0,9	0,717
Высокочувствительный С-реактивный белок, мг/л / High-sensitivity C-reactive protein, mg/l	1,35 ± 1,86	0,77 ± 1,09	0,001
Мочевая кислота, мкмоль/л / Uric acid, mcmol/l	220,5 ± 54,0	191,5±49,5	0,002
Эндотелин-1, фмоль/л / Endothelin-1, fmol/l	0,94 ± 0,86	0,54 ± 0,25	0,088
Эндотелиий-зависимая вазодилатация, % / Endothelium-dependent vasodilation, %	11,61 ± 3,93	14,82 ± 3,77	< 0,0001
Толщина комплекса интима–медиа справа, мм / Intima–media complex thickness on the right, mm	0,61 ± 0,08	0,55 ± 0,07	< 0,0001
Толщина комплекса интима–медиа слева, мм / Intima–media complex thickness on the left, mm	0,61 ± 0,09	0,55 ± 0,08	< 0,0001

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Таблица 3. Традиционные и дополнительные маркеры сердечно-сосудистого риска до и после заместительной гормональной терапии у женщин с преждевременной недостаточностью яичников.

Table 3. Traditional and additional markers of cardiovascular risk before and after hormone replacement therapy in women with premature ovarian failure.

Показатель / Parameter	Исходно / Baseline (n = 85)	Через 12 мес ЗГТ / Over 12 months of HRT (n = 52)	Уровень значимости p / Level of significance p
Систолическое АД, мм рт. ст. / Systolic BP, mm Hg	117,7 ± 7,5	114,5 ± 5,5	0,0005
Диастолическое АД, мм рт. ст. / Diastolic BP, mm Hg	74,2 ± 5,9	73,6 ± 5,4	0,049
Холестерин, ммоль/л / Cholesterol, mmol/l	5,38 ± 0,96	4,88 ± 0,99	0,002
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/l	1,0 ± 0,6	0,9 ± 0,6	0,5
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л / Low-density lipoproteins, mmol/l	2,78 ± 0,75	2,48 ± 0,64	0,009
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л / High-density lipoproteins, mmol/l	1,73 ± 0,39	1,78 ± 0,46	0,55
Коэффициент атерогенности / Atherogenic index	2,2 ± 0,96	1,87 ± 0,74	0,02
Аполипопротеин А1, мг/дл / Apolipoprotein A1, mg/dl	184,1 ± 53,3	163,0 ± 60,4	0,02
Аполипопротеин В, мг/дл / Apolipoprotein B, mg/dl	92,6 ± 26,5	80,7 ± 24,1	0,01
Высокочувствительный С-реактивный белок, мг/л / High-sensitivity C-reactive protein, mg/l	1,54 ± 2,05	1,03 ± 1,48	0,12
Мочевая кислота, мкмоль/л / Uric acid, mcmol/l	227,59 ± 48,77	217,99 ± 57,95	0,01
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/l	5,2 ± 0,5	5,0 ± 0,5	0,01
Инсулин, мкМЕ/мл / Insulin, mcIU/ml	7,97 ± 3,56	9,38 ± 4,92	0,1
Индекс HOMA-IR / HOMA-IR index	1,87 ± 0,87	2,12 ± 1,08	0,354
Эндотелиий-зависимая вазодилатация, % / Endothelium-dependent vasodilation, %	10,96 ± 4,11	12,86 ± 2,86	0,002
Толщина комплекса интима–медиа справа, мм / Intima–media complex thickness on the right, mm	0,60 ± 0,09	0,59 ± 0,09	0,09
Толщина комплекса интима–медиа слева, мм / Intima–media complex thickness on the left, mm	0,60 ± 0,09	0,59 ± 0,09	0,15

не был гемодинамически значимым. Подобной ультразвуковой картины поражения сосудов в контрольной группе выявлено не было.

Анализ частоты отклонений биомаркеров от нормативных значений, рассматриваемых в качестве дополнительных факторов ССР [4, 7], показал, что одновременное наличие биохимических и функциональных маркеров (повышение содержания Апо В, высокочувствительного СРБ и мочевой кислоты в плазме крови, утолщение ТИМ общей сонной артерии с обеих сторон, снижение ЭЗВД плечевой артерии) достоверно чаще встречалось у пациенток с ПНЯ в сравнении с женщинами с регулярным ритмом менструаций (18,8 % против 4,7 %; p = 0,007). Таким образом, у данной категории больных может быть недооценен относительный ССР, рассчитанный исходно только на основании относительной шкалы SCORE.

Проведение заместительной гормональной терапии / Hormone replacement therapy

На следующем этапе исследования оценивали лечебное воздействие циклической ЗГТ (первые 14 дней – 2 мг эстрадиола, затем 14 дней – 2 мг эстрадиола в сочетании с 10 мг дидрогестерона), которую проводили в непрерывном режиме на протяжении 12 мес, на динамику значений биохимических и функциональных маркеров ССР у женщин с ПНЯ. Из 85 участниц исследования терапию на протяжении 3 мес получили 75 (88,2 %) пациенток, 6 мес – 70 (82,4 %), 9 мес – 65 (76,5 %), и лишь 52 (61,2 %) женщины достигли конечной точки лечения и подверглись углубленному анализу эффективности проводимой ЗГТ. Основной причиной низкой приверженности к лечению в 30,3 % (10/33) случаев явилась боязнь последствий терапии гормонами (развитие онкологических заболеваний, тромбоэмболических осложнений, повышение массы тела), в 27,3 % (9/33) – редукция симптомов на фоне лечения, в 24,2 % (8/33) – необходимость ежедневного приема препарата, в 12,1 % (4/33) – высокая стоимость препарата. Две пациентки (6,1 %) не смогли дать объяснений причины самостоятельного прекращения назначенного лечения.

После первого цикла проведенной терапии все пациентки (n = 52), страдающие вторичной аменореей, отмечали наличие закономерной менструально-подобной ответной реакции; из них у одной пациентки

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

в течение первого месяца приема препарата наблюдались ациклические кровянистые выделения. На втором месяце лечения для всех больных (n = 52) было характерно исчезновение приливов и значительное повышение качества жизни – снижение тревоги, депрессии, раздражительности, повышение либидо, исчезновение сухости во влагалище.

Результаты контрольного обследования пациенток с ПНЯ показали, что проведение ЗГТ на протяжении 12 мес способствовало статистически значимому (p = 0,003) снижению уровня ФСГ (с 82,4 ± 37,6 до 49,5 ± 19,4 МЕ/л) с одновременным повышением значений эстрадиола (с 64,9 ± 27,3 до 141,7 ± 132,9 пмоль/л).

Анализ традиционных биомаркеров ССР свидетельствовал о статистически значимом снижении систолического АД (с 117,7 ± 7,5 до 114,5 ± 5,5 мм рт. ст.; p = 0,0005) и диастолического АД (с 74,2 ± 5,9 до 73,6 ± 5,4 мм рт. ст.; p = 0,049), а также снижении значений ХС (с 5,38 ± 0,96 до 4,88 ± 0,99 ммоль/л; p = 0,002), ЛПНП (с 2,78 ± 0,75 до 2,48 ± 0,64 ммоль/л; p = 0,009) и КА (с 2,2 ± 0,96 до 1,87 ± 0,74; p = 0,02). Среди дополнительных биохимических факторов отмечено снижение содержания Апо В (с 92,6 ± 26,5 до 80,7 ± 24,1 ммоль/л; p = 0,022), Апо А1 (с 184,1 ± 53,3 до 163,0 ± 60,4 ммоль/л; p = 0,036), мочевой кислоты (с 227,59 ± 48,77 до 217,99 ± 57,95 мкмоль/л; p = 0,01) и глюкозы (с 5,2 ± 0,5 до 5,5 ± 0,5 ммоль/л; p = 0,01). При этом не было выявлено статистически значимых изменений уровней высокочувствительного СРБ, инсулина и индекса HOMA (**табл. 3**).

При контрольной оценке функциональных маркеров состояния сердечно-сосудистой системы установлено статистически значимое увеличение показателя ЭЗВД с 10,96 ± 4,11 % до 12,85 ± 2,86 % (p = 0,005). Наряду с этим снижение величины ТИМ с обеих сторон не было статистически значимым (p > 0,05) (**табл. 3**).

При сравнении исходного риска развития ССЗ и на фоне проводимой ЗГТ по относительной шкале SCORE было выявлено его статистически значимое снижение у пациенток с ПНЯ. Таким образом, после лечения доля женщин с низким риском увеличилась с 48,1 до 75 % (p < 0,0001), а с умеренным риском снизилась с 51,9 до 25 % (p < 0,0001), что наглядно подтверждает целесообразность проведения ЗГТ не только с профилактической, но и лечебной целью.

Обсуждение / Discussion

Впервые в 1978 г. по результатам проведенного Фремингемского исследования T. Gordon и соавт. сообщили о влиянии возраста выключения функции яичников на риск развития ССЗ [8]. Однако в настоящее время, несмотря на доказанную роль эстрогенного дефицита в повышении заболеваемости и смертности от кардиоваскулярных событий у женщин с ранней (в возрасте до 45 лет) и своевременной естественной менопаузой, остаются ограниченными данные рандомизированных контролируемых исследований о риске развития и возможности профилактики ССЗ с помощью ЗГТ у женщин со спонтанной ПНЯ.

Несмотря на то что в систематическом обзоре 2017 г., который включил 12 исследований (4 рандомизированных клинических и 8 когортных) с участием 806 женщин с ПНЯ, обсуждается влияние ЗГТ эстрогенами на риск развития кардиоваскулярных заболеваний и патологию костной ткани, авторы приходят к заключению, что полновесные выводы об истинном влиянии экзогенно вводимых половых стероидов сделать крайне трудно из-за использования в большинстве исследований в основном суррогатных маркеров оценки кардиальных рисков, а также гетерогенности обследуемых групп и используемых препаратов, включая их дозы и пути введения [9].

В то время как крупномасштабные эпидемиологические исследования, оценивающие конечные точки ССЗ (инфаркт миокарда, инсульт и др.), позволяют судить об истинной роли длительного дефицита половых гормонов в генезе развития атеросклероза и его осложнений, одним из основных путей профилактики кардиоваскулярных событий является расчет возможного ССР, который проводится в нашей стране на основании общепринятой шкалы SCORE с учетом возраста, пола, статуса курения, уровней систолического АД и общего холестерина. Следует отметить, что согласно современным рекомендациям ведущих североамериканских, европейских и российских сообществ акушеров-гинекологов и кардиологов, стойкий эстрогенный дефицит рассматривается в качестве дополнительного фактора риска развития ССЗ [10–13].

Согласно полученным нами результатам исследования степени 10-летнего риска развития сердечно-сосудистых осложнений по относительной шкале SCORE, среди женщин с ПНЯ в 3,8 раза чаще (p = 0,001) встречаются лица с умеренной степенью ССР в сравнении с женщинами того же возраста с сохраненной функцией яичников. Подобные данные были получены J. Christ с соавт., показавшими, что у женщин с ПНЯ также значительно повышен 30-летний риск сердечно-сосудистых событий по Фремингемской шкале в сравнении с оптимальным риском [14].

Несмотря на то что современные руководства по ведению женщин с ПНЯ регламентируют длительный непрерывный прием ЗГТ по крайней мере до возраста наступления своевременной менопаузы, в нашем исследовании до конечной точки лечения дошли 61,2 % (52/85) женщин. Причины преждевременного прекращения терапии изложены выше. Подобная низкая приверженность к лечению, достигающая 53 %, наблюдается и в других исследованиях [15].

Проведенная нами в течение 12 мес ЗГТ позволила снизить почти в 2 раза (с 51,9 до 25 %) долю пациенток с умеренной степенью риска, что может быть связано со значимым снижением уровня ХС и систолического АД на фоне лечения. Данные о положительном влиянии на уровень систолического АД

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

использования натурального эстрогена в сочетании с микронизированным прогестероном в циклическом режиме в сравнении с этинилэстрадиолом в комбинации с норэтистероном в непрерывном режиме были получены в работе J.P. Langrish с соавт. По мнению авторов исследования, проведение ЗГТ снижает концентрации ангиотензина II и креатинина в крови без изменения концентрации альдостерона, что указывает на меньшую активацию системы ренин–ангиотензина с помощью ЗГТ и более благоприятное влияние на функцию почек по сравнению с комбинированными оральными контрацептивами [15]. P. Collins с соавт. также рекомендуют отдавать предпочтение назначению ЗГТ в качестве краткосрочной и долгосрочной терапии для восполнения дефицита половых стероидов [16]. Однако для женщин, нуждающихся в предохранении от беременности, следует использовать контрацептивы, в состав которых входят натуральные эстрогены [17].

Полученные нами данные о положительном влиянии проводимой ЗГТ на снижение риска развития ССЗ согласуются с результатами исследования, в котором был проведен расчет степени ССР с учетом проведения ЗГТ. Авторами показано, что прием эстрогенов приводит к снижению риска развития ССЗ на 0,16 % на каждый год проведения гормонотерапии, в то время как пренебрежение лечением повышает ССР на 0,2 % ежегодно [15].

Заключение / Conclusion

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют не только о неблагоприятных изменениях биохимических (повышение уровней ХС, ЛПНП, Апо В) и функциональных (увеличение ТИМ общих сонных артерий с обеих сторон, снижение показателя ЭЗВД) маркеров развития кардиоваскулярных заболеваний на фоне стойкого эстроген-дефицитного состояния, но и о повышении относительного 10-летнего ССР, рассчитанного по шкале SCORE (в 3,8 раза чаще встречаются лица с умеренным ССР среди больных с ПНЯ в сравнении с женщинами с регулярным ритмом менструаций). Проведение ЗГТ в течение 12 мес способствует двукратному снижению доли пациенток с умеренным долгосрочным ССР.

Литература:

1. Roeters van Lennep J.E., Heida K.Y., Bots M.L., Hoek A. Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(2):178–86.
2. Tao X.Y., Zuo A.Z., Wang J.Q., Tao F.B. Effect of primary ovarian insufficiency and early natural menopause on mortality: a meta-analysis. *Climacteric*. 2016;19(1):27–36.
3. Muka T., Oliver-Williams C., Kunutsor S. et al. 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. *JAMA Cardiol*. 2016;1(7):767–76. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.2415.
4. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(6):7–122.
5. Webber L., Davies M., Anderson R. et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2016;31(5):926–37.
6. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации российского медицинского общества по артериальной гипертонии и всероссийского научного общества кардиологов). *Системные гипертензии*. 2010;(3):5–27.
7. Catapano A.L., Graham I., De Backer G. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272.
8. Gordon T., Kannel W.B., Hjortland M.C. et al. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1978;89:157–61.
9. Burgos N., Cintron D., Latortue-Albino P. et al. Estrogen-based hormone therapy in women with primary ovarian insufficiency: a systematic review. *Endocrine*. 2017;58(3):413–25.
10. The 2017 Hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24(7):728–53.
11. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion No. 698: hormone therapy in primary ovarian insufficiency. *Obstet Gynecol*. 2017;129(5):e134–e141.
12. Vujovic S., Brincat M., Erel T. et al. European Menopause and Andropause Society position statement: Managing women with premature ovarian failure. *Maturitas*. 2010;67(1):91–3.
13. Сухих Г.Т., Сметник В.П., Юренева С.В. и др. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации. *М*., 2016. 45 с. Режим доступа: http://naonob.ru/media/2018/07/07/1241338634/Menopauza_i_klimakticheskoe_sostoyanie_u_zhenshhiny.pdf. [Дата доступа: 23.11.2018].
14. Christ J.P., Gunning M.N., Palla G. et al. Estrogen deprivation and cardiovascular disease risk in primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril*. 2018;109(4):594–600.
15. Langrish J.P., Mills N.L., Bath L.E. et al. Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure. *Hypertension*. 2009;53:805–11.
16. Collins P., Webb C.M., de Villiers T.J. et al. Cardiovascular risk assessment in women – an update. *Climacteric*. 2016;19:329–36.
17. Hamoda H. British Menopause Society and Women's Health Concern. The British Menopause Society and Women's Health Concern recommendations on the management of women with premature ovarian insufficiency. *Post Reprod Health*. 2017;23(1):22–35. DOI: 10.1177/2053369117699358.

References:

1. Roeters van Lennep J.E., Heida K.Y., Bots M.L., Hoek A. Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(2):178–86.
2. Tao X.Y., Zuo A.Z., Wang J.Q., Tao F.B. Effect of primary ovarian insufficiency and early natural menopause on mortality: a meta-analysis. *Climacteric*. 2016;19(1):27–36.
3. Muka T., Oliver-Williams C., Kunutsor S. et al. 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. *JAMA Cardiol*. 2016;1(7):767–76. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.2415.
4. Boytsov S.A., Pogosova N.V., Bubnova M.G. et al. Cardiovascular prophylaxis 2017. Russian national guidelines. [Kardiovaskulyarnaya profilaktika 2017. Rossijskie nacional'nye rekomendacii]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2018; 23 (6): 7–122 (in Russ.).
5. Webber L., Davies M., Anderson R. et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Hum Reprod. 2016;31(5):926–37.
6. Chazova I.E., Ratova L.G., Boytsov S.A. et al. Diagnosis and treatment of arterial hypertension (Recommendations of Russian Medical Society of Arterial Hypertension and the All-Russian Scientific Society of Cardiology). [Diagnostika i lechenie arterial'noj gipertenzii (Rekomendacii rossijskogo medicinskogo obshchestva po arterial'noj gipertonii i vserossijskogo nauchnogo obshchestva kardiologov)]. *Sistemnye gipertenzii*. 2010;(3):5–26 (in Russ.).
7. Catapano A.L., Graham I., De Backer G. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272.
8. Gordon T., Kannel W.B., Hjortland M.C. et al. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1978;89:157–61.
9. Burgos N., Cintron D., Latortue-Albino P. et al. Estrogen-based hormone therapy in women with primary ovarian insufficiency: a systematic review. *Endocrine*. 2017;58(3):413–25.
10. The 2017 Hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24(7):728–53.
11. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion No. 698: hormone therapy in primary ovarian insufficiency. *Obstet Gynecol*. 2017;129(5):e134–e141.
12. Vujovic S., Brincat M., Erel T. et al. European Menopause and Andropause Society position statement: Managing women with premature ovarian failure. *Maturitas*. 2010;67(1):91–3.
13. Sukhikh G.T., Smetnik V.P., Yureneva S.V. et al. Menopause and menopausal status in women. Clinical guidelines. [Menopauza i klimakterichesskoe sostoyanie u zhenshchiny. Klinicheskie rekomendacii.]. *Moskva,* 2016. 45 p (in Russ.). Available at: http://naonob.ru/media/2018/07/07/1241338634/Menopauza_i_klimakterichesskoe_sostoyanie_u_zhenshhiny.pdf. [Accessed: 23.11.2018].
14. Christ J.P., Gunning M.N., Palla G. et al. Estrogen deprivation and cardiovascular disease risk in primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril*. 2018;109(4):594–600.
15. Langrish J.P., Mills N.L., Bath L.E. et al. Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure. *Hypertension*. 2009;53:805–11.
16. Collins P., Webb C.M., de Villiers T.J. et al. Cardiovascular risk assessment in women – an update. *Climacteric*. 2016;19:329–36.
17. Hamoda H. British Menopause Society and Women's Health Concern. The British Menopause Society and Women's Health Concern recommendations on the management of women with premature ovarian insufficiency. *Post Reprod Health*. 2017;23(1):22–35. DOI: 10.1177/2053369117699358.

Сведения об авторах:
Позднякова Анна Алексеевна – аспирант отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГиП им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ. Тел.: +7(916)2764029. E-mail: anna_pozd@mail.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6854-0850.
Марченко Лариса Андреевна – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГиП им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ. Тел.: +7(495)5314444. E-mail: l.a.marchenko@yandex.ru.
Рунихина Надежда Константиновна – д.м.н., зам. директора ОСП ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ «Российский геронтологический научно-клинический центр». Тел.: +7(916)1199377. E-mail: runishi@rambler.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5272-0454. Scopus Author ID: 6507563624.

About the authors:
Anna A. Pozdnyakova – Postgraduate Student, Department of Gynecological Endocrinology, NMRC OGaP n.a. Acad. V.I. Kulakov HM of RF. Tel.: +7(916)2764029. E-mail: anna_pozd@mail.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6854-0850.
Larisa A. Marchenko – MD, PhD, Professor, Leading Researcher, Department of Gynecological Endocrinology, NMRC OGaP n.a. Acad. V.I. Kulakov HM of RF. Tel.: +7(495)5314444. E-mail: l.a.marchenko@yandex.ru.
Nadezhda K. Runikhina – MD, PhD, Deputy Director, Russian Gerontology RGCRC, N.I. Pirogov RNRMU HM of RF. Tel.: +7(916)1199377. E-mail: runishi@rambler.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5272-0454. Scopus Author ID: 6507563624.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.