

В.Б. МАКСИМЕНКО\*, В.В. СТЕБЛЮК\*\*, О.В. БУРЛАКА\*\*, М.Л. РУДЕНКО, О.В. ПОДОЛЬСЬКИЙ\*\*

## ОСОБЛИВОСТІ НЕЙРО-ЕНДОКРИННОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ЖІНОК З КАРДІОЛОГІЧНИМ АНАМНЕЗОМ В ПЕРІОДІ ПЕРИМЕНОПАУЗИ ТА ШЛЯХИ ПРОФІЛАКТИКИ КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ КАТАСТРОФ (ЧАСТИНА I)

*Проведено исследование состояние нейро-эндокринной регуляции, психо-эмоциональной сферы и липидного метаболизма у женщин перименопаузального возраста с кардиологическим анамнезом. Уточнены факторы и предложен способ определения степени риска возникновения сердечно-сосудистых катастроф у женщин данной медико-возрастной группы. Оценена эффективность раннего назначения заместительной гормональной терапии.*

**Ключевые слова:** перименопауза, сердечно-сосудистые заболевания, антимюллеров гормон, заместительная гормональная терапия.

\*\*\*

### ВСТУП

На сьогоднішній день згідно з даними ВОЗ кардіоваскулярні захворювання продовжують залишатися основною причиною смерті в країнах Європи та США.

При цьому жінки в результаті серцево-судинних катастроф вмирають частіше чоловіків (54% проти 43% випадків) [1]. Не дивлячись на досягнення сучасної кардіології, що зумовили за останні 10 років зниження смертності від інфарктів у чоловіків, у жінок відзначено навіть підвищення цього показника у віці до 55 років, а у віці до 50 років смертність у жінок в 2 рази перевищує аналогічний показник у чоловіків відповідного віку [2].

Це обумовлює необхідність пошуку нових підходів до профілактики захворювань у жінок і, зокрема, пошуку нових способів оцінки ризику кардіоваскулярних катастроф для своєчасного початку превентивного лікування, включаючи замісну гормональну терапію, у жінок, що мали епізоди підвищення артеріального тиску понад 140/90 мм.рт.ст., порушення серцевого ритму (екстрасистолії, тахікардії), синкопальні стани, болі в ділянці грудної клітини, пов'язані з фізичним чи психоемоційним навантаженням.

На сьогодні в переважній більшості для оцінки ризику серцево-судинних катастроф застосовуються різні шкали, що включають в себе такі показники як сімейний анамнез, аліментарний статус (відносно індексу маси тіла), підвищений артеріальний тиск, тютюнопаління, глікемічний профіль, рівень атерогенних ліпідів крові, рівень фізичної активності тощо [3,4].

Проте на сьогодні не існує способу оцінки ризику серцево-судинних катастроф у жінок, який би враховував особливості стану жіночої репродуктивної системи з огляду на ангіопротективні ефекти гормонального гомеостазу, що і обумовило мету даного дослідження: вивчення особливостей формування серцево-судинної патології та параморбідного фону у жінок в періоді перименопаузи, шляхом дослідження анамнестичних даних, гормонального гомеостазу, ліпідного спектру крові, з метою встановлення факторів ризику та розробки діагностично-прогностичних комплексів первинної профілактики серцево-судинних катастроф.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Було обстежено 29 жінок пізнього репродуктивного віку та пременопаузи (середній вік  $42,23 \pm 5,28$  років) з первинними ознаками естрогенного дефіциту, проявами серцево-судинної патології (епізоди підвищення артеріального тиску понад 140/90 мм.рт.ст., порушення серцевого ритму (екстрасистолії, тахікардії), синкопальні стани, болі в ділянці грудної клітини, пов'язані з фізичним чи психоемоційним навантаженням) - група А та 39 жінок відповідного віку (середній вік  $42,54 \pm 4,21$  років) з аналогічними первинними проявами естрогенного дефіциту без кардіального анамнезу – група Б. Обстежені жінки не мали порушень толерантності до глюкози, індекс маси тіла жінок групи А складав  $29,21 \pm 4,23$ , жінок групи Б –  $29,67 \pm 3,12$ .

Методи дослідження: клінічні (ЕКГ в 12 відведеннях виконувалась на апараті Шиллер АВ12, Холтерівське моніторування з використанням комплексу «Сольвейг» (Україна), оцінка варіабельності серцевого ритму («Кардіоспектр–Сольвейг» (Україна), УЗД органів жіночої репродуктивної системи), параклінічні (статистичні, анамнестичні, патофізіологічні тестування (дослідження рівню

особистої та реактивної тривожності за Спілбергером; «Визначення нервово-психічного напруження» (Т.А. Немчин, 1988)), розрахунок модифікованог менопаузального індексу- ММІ [5]), лабораторні (пролактин (ПРЛ), антимюлерівський гормон (АМГ) визначались методом імунохемолюмінісцентного аналізу з використанням реактивів фірми “Syntron bio research”, статеві стероїдні гормони – естрадіол (Е2), прогестерон (ПГ), а також АКТГ і кортизол визначались методом імунохемолюмінісценції; тригліцериди, холестерин сироватки крові визначались колориметричним ферментативним методом, холестерин ліпопротеїдів низької щільності визначався методом ультрацентрифугації).

Оцінка стану серцево-судинної системи було проведено методами ЕКГ, Холтерівського моніторування (кількість епізодів елевації та депресії сегменту ST, кількість епізодів порушень ритму (екстрасистоїї, пароксизмальні тахікардії – за період добового моніторування), кількість епізодів підвищення артеріального тиску понад 140/95 мм. рт.ст. за тиждень при дворазовому щоденному вимірюванні, кількість ангінозних атак (за ознаками болю, задишки) за тиждень. При оцінці використовувався показник частоти симптоматики  $\alpha = \frac{N}{n \cdot K}$ , де N - число спостережень хоча б одного із зазначених симптомів, n - загальна кількість пацієнтів у групі, K- кількість симптомів в шкалі.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

ЕКГ ознаки та клінічні прояви серцево-судинної патології наведені в табл. 1 – а, б, в.

**Таблиця 1-а. Частоти симптоматики за ЕКГ-ознаками серцево-судинної патології у обстежених жінок**

	Група А (n=29)	Група Б (n=34)
Вогнищеві зміни на ЕКГ	2	0
Дифузні (метаболичні) зміни на ЕКГ	27	29
Порушення внутрішньошлуночкової провідності	12	14
Порушення атріо-вентрикулярної провідності	2	0
Порушення внутрішньопередсердної провідності	4	2
Блокада правої ніжки пучка Гіса (неповна чи повна)	8	8
Блокада лівої ніжки пучка Гіса (та окремих гілок)	9	6
Гіпертрофія міокарда	10	8
<b><math>\alpha</math></b>	<b>0,31</b>	<b>0,23</b>

**Таблиця 1-б. Частоти симптоматики за даними Холтерівського моніторування**

	Група А (n=29)	Група Б (n=34)
Епізоди елевації сегменту ST понад 2 мм	9	5
Епізоди депресії сегменту ST понад 2 мм	3	0
Епізоди синусової тахікардії	27	21
Епізоди А-V тахікардії	3	0
Поодинокі шлуночкові екстрасистоли (до 100 за добу)	29	34
Поодинокі шлуночкові екстрасистоли (до 500 за добу)	25	29
Поодинокі шлуночкові екстрасистоли (понад 500 за добу)	23	11
Групові шлуночкові екстрасистоли	18	7
Подинокі суправентрикулярні екстрасистоли ( до 500 за добу)	29	34
Подинокі суправентрикулярні екстрасистоли ( понад 500 за добу)	24	21
Епізоди брадикардії	12	20
Групові шлуночкові екстрасистоли	7	5
Групові суправентрикулярні екстрасистоли	19	12
<b><math>\alpha</math></b>	<b>0,56</b>	<b>0,41</b>

**Таблиця 1-в. Частоти симптоматики за клінічними проявами та суб'єктивними даними (за тиждень, що передував оцінці)**

	Група А (n=29)	Група Б (n=34)
Ангінозні атаки при фізичному навантаженні	15	3
Ангінозні атаки в спокої	3	0
Епізоди ядухи при фізичному чи психічному навантаженні	15	3
Епізоди ядухи в спокої чи вночі	7	2
Підйоми артеріального тиску понад 140/95	25	12
<b>α</b>	<b>0,44</b>	<b>0,12</b>

Проведені обстеження показали, що у жінок групи А дійсно мають місце об'єктивні зміни серцево-судинної системи, що фактично є передвісниками ішемічної хвороби серця, а в окремих випадках є проявами цього захворювання, які були виявлені вперше. До моменту обстеження всі жінки групи А звертались до терапевта і їм було встановлено діагноз: вегето-судинна дистонія по кардіальному або гіпертонічному типу. Після проведення обстеження 18 жінкам групи А встановлено діагноз: ішемічна хвороба серця, стенокардія напруження I функціональний клас. Інтегральний показник патології по серцево-судинній системі, що визначався як  $\sum\alpha$ , у жінок групи А склав 1,31, а у жінок групи Б – 0,76, тобто у жінок першої групи був майже вдвічі вищий.

Для подальшої оцінки стану регуляторних систем та гормонального і ліпідного метаболізму було проведено ряд клініко-лабораторних досліджень.

Дослідження вираженості естрогенного дефіциту за ММІ не виявило достовірної розбіжності між показниками у жінок, проте структура проявів була дещо відмінна (табл. 2).

Так, у жінок групи А більш значущі відхилення були за показниками вегетативного балансу та метаболічними проявами, в той час як у жінок групи Б більш вагомими були психо-емоційні прояви.

**Таблиця 2. Особливості проявів естрогенного дефіциту у жінок обстежених груп за модифікованим менопаузальним індексом.**

Прояви	Група А (n=29)	Група Б (n=34)
нейро-вегетативні	5,32±1,02*	3,56±0,09
обмінно-ендокринні	3,32±0,22	1,21±0,41
психо-емоційні	2,32±1,12*	5,23±0,29
<b>ММІ (Σ)</b>	<b>10,29±3,29</b>	<b>9,98±2,28</b>

*Примітка:* \* — різниця між показниками I та II груп достовірна ( $p < 0,05$ )

Подальше дослідження стану вегетативної регуляції виявило у жінок групи А виражене переважання симпатикотонії, в той час як для жінок з групи Б характерним фоном вегетативної регуляції була ейтонія та помірна ваготонія (табл. 3, 4). Для оцінки стану вегетативної регуляції використовувались порівняльні дані, що наводяться Р.М. Баєвським [6]. Результати дослідження порівнювались з даними, отриманими при скринінговому обстеженні 50 жінок відповідної вікової групи без ознак інволютивних змін репродуктивної системи [7].

**Таблиця 3. Статистині показники вегетативної рівноваги у пацієнток обстежених груп**

Групи обстежених	ЧСС, уд/хв*	Мо, с*	АМо, %**	ВР, с**	ІН**	SDNN, мс*	pNN <sub>50</sub> , %*
Група А (n=29)	76,8±12,5	0,74±0,01	54,3±2,6	0,19±0,03	294,7±42,0	28,78±3,6	13,5±2,12
Група Б (n= 39)	68,23±2,3	0,78±0,09	45,72±4,8	0,28±0,05	163,73±24,6	33,31±3,2	16,2±3,05
Контрольна група (n=50)	64,8±5,4	0,81±2,12	45,3±3,8	0,23±0,07	109,1±56,4	30,5±3,3	15,4±1,25

*Примітка* \* — різниця між групами недостовірна ( $p > 0,05$ )

\*\* — різниця між групою А та Б достовірна ( $p < 0,05$ )

**Таблиця 4. Спектральні показники ВРС у пацієток обстежених груп**

Групи обстежених	TP мс <sup>2**</sup>	VLF, <sup>**</sup> мс <sup>2</sup>	LF, <sup>**</sup> мс <sup>2</sup>	HF, <sup>**</sup> мс <sup>2</sup>	LF/HF <sup>**</sup>
Група А (n=29)	2196,7±41,84	292,66±23,07	357,63±42,14	284,6±19,93	1,39±0,03
Група Б (n=34)	2934,78±62,13	199,61±39,43	288,76±32,42	235,32±28,7	1,01±0,063
Контрольна група (n=50)	3379,31±49,81	128,58±44,14	179,8±20,23	187,6±30,45	0,95±0,04

Примітка \* — різниця між групами недостовірна (p>0,05)

\*\* — різниця між групою А та Б достовірна (p<0,05)

В результаті дослідження отримано дані, що свідчать про напруження регуляторних механізмів вегетативної регуляції у жінок групи А, тобто виражене нервово-психічне та вегетативне напруження, що носить характер ендogenous стресорного напруження та часто являє собою передумову розвитку синдрому нервово-психічного напруження.

За даними Л.Е. Паніна, синдром психоемоційного напруження являє собою пограничний, донозологічний стан на грані норми і патології та включає 5 основних групових ознак:

- 1) клінічні – особистісна і реактивна тривожність, зниження емоційної стабільності;
- 2) власне психологічні і соціально-психологічні – зниження ступеня самооцінки, рівня соціальної адаптованості і фрустраційної толерантності;
- 3) фізіологічні – перевага тону симпатичної нервової системи над парасимпатичною, зміни гемодинамики;
- 4) ендокринні – підвищення активності симпатико-адреналової і гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи;
- 5) метаболічні – підвищення в крові транспортних форм ліпідів зі зрушенням ліпопротеїнового спектру в бік атерогенних фракцій.

Стрес-індуковані зміни серцево-судинної системи мають більш виражений характер у чоловіків, що обумовлено особливостями способу життя, професійно-соціальними факторами та генетично-запрограмованими характеристиками метаболізму. Особливості стрес-індукованих змін серцево-судинної системи у жінок обумовлені присутністю кардіопротективного впливу естрогенів. Проте ця залежність жіночого організму від статевих стероїдів поміщає її водночас на вищий щабель ризику розвитку гіпертензії та метаболічного синдрому, оскільки функція репродуктивної системи жінки дуже часто зазнає деструктивного впливу хронічного стресу. Отже, розвиток стрес-індукованої гіпертензії та стрес-індукованих дизгормональних репродуктивних розладів є взаємообтяжуючими факторами ризику виникнення кардіоваскулярних катастроф, які повинні враховуватись в процесі діагностики та лікування.

Тому при подальшому дослідженні особливу увагу було приділено вивченню рівня нервово-психічного напруження у жінок обстежених груп. Результати порівнювались з результатами контрольної групи (табл. 5).

**Таблиця 5. Оцінка рівня нервово-психічного напруження**

№ п/п.	Показник	Група А (n=29)	Група Б (n=34)	Контрольна група (n=50)
1.	Фізичний дискомфорт	2,21±0,21	2,09±0,21	1,78±0,32
2.	Больові відчуття	1,11±0,06	1,09±0,09	1,23±0,23
3.	Температурні відчуття	1,39±0,00	1,32±0,11	1,35±0,02
4.	Стан м'язового тону	1,79±0,21	1,35±0,21	1,04±0,09
5.	Координація руху	1,36±0,03	1,45±0,34	1,21±0,21
6.	Рухова активність	2,57±0,32	2,25±0,21	1,03±, -3
7.	Відчуття з боку ССС*	2,79±0,15	1,52±0,21	1,34±0,09
8.	Відчуття з боку ШКТ	1,98±0,21	1,75±0,33	1,62±0,04
9.	Прояви з боку ДС*	2,38±0,22	1,59±0,31	1,52±0,08
10.	Прояви з боку СВ*	2,34±0,22	1,38±0,38	1,26±0,43
11.	Стан потовиділення	2,22±0,17	2,07±0,42	1,31±0,04
12.	Стан слизової оболонки рота	2,48±0,32	2,44±0,31	1,33±0,32
13.	Окрас шкіри *	2,21±0,32	1,69±0,13	1,65±0,19

14.	Чутливість до зовнішніх подразників	2,11±0,31	2,16±0,13	1,53±0,42
15.	Відчуття впевненості	2,01±0,42	2,19±0,32	1,43±0,21
16.	Настрій	2,43±0,35	2,39±0,42	1,45±0,32
17.	Особливості сну	2,32±0,32	1,93±0,21	1,41±0,24
18.	Особливості емоційного стану в цілому	2,58±0,32	1,39±0,42	1,05±0,09
19.	Поміхостійкість	2,89±0,11	2,79±0,21	1,13±0,07
20.	Особливості мови	1,0	1,0	1,0
21.	Загальна оцінка психічного стану	2,49±0,32	2,58±0,14	1,57±0,43
22.	Особливості пам'яті	2,09±0,32	2,19±0,24	1,56±0,43
23.	Особливості уваги	1,79±0,21	1,89±0,43	1,12±0,33
24.	Кмітливість	1,0	1,0	1,0
25.	Розумова працездатність	2,89±0,09	2,78±0,21	1,78±0,32
26.	Явища психологічного дискомфорту	1,73±0,21	2,56±0,12	1,56±0,31
27.	Ступінь генералізованості напруження*	2,23±0,33	1,68±0,32	1,06±0,04
28.	Частота виникнення стану напруження*	2,69±0,31	1,78±0,25	1,23±0,21
29.	Тривалість стану напруження	2,56±0,32	2,25±0,33	1,67±0,35
30.	Загальний ступінь вираженості напруження	2,67±0,32	1,75±0,22	1,39±0,09
31.	Загальний рівень нервово-психічного напруження*	59,69±5,21	48,21±3,12	38,29±4,21

*Примітка:* \* - різниця між показниками групи А та групи Б достовірна ( $p < 0,05$ )

Отримані дані свідчать про виражене нервово-психічне напруження у жінок групи А, що проявляється переважно в серцево-судинній симптоматиці, порушенні видільної системи, генералізації напруження, частоті виникнення ознак психо-фізичного напруження. Нервово-психічне напруження тісно пов'язано не нейро-ендокринними механізмами регуляції серцево-судинної та репродуктивної систем, що підтверджено дослідження стресорної панелі гормонів – АКТГ, кортикотропін-рилізінг-гормону, пролактину та кортизолу (табл.6).

**Таблиця 6. Рівень гормонів стресорної панелі у обстежених жінок (лютеїнова фаза)**

Групи	Група А (n= 29 )	Група Б (n= 34 )	Контрольна група (n=50)
Пролактин (нг/мл)	33,54±3,98	32,23±3,15	11,76±3,35**
Кортизол (мг/дл)	23,75±2,12*	18,89±0,32	15,09±2,56
Кортикотропін-рилізінг-гормон (нг/мл)	0,38±0,03	0,37±0,08	0,32±0,07**
АКТГ (пг/мл)	29,78±3,56*	18,65±3,17	17,67±3,22

*Примітка:* \* - різниця між показниками груп А та Б достовірна ( $p < 0,05$ )

\*\* - різниця між показниками контрольної та дослідної груп недостовірна ( $p > 0,05$ ).

Підвищений рівень АКТГ та кортизолу у пацієток групи А свідчить про активацію симпатико-адреналової складової осі гіпоталамус-гіпофіз-наднирники. Підвищення пролактину є загалом характерним для періоду перименопаузи, який протікає з явищами гормонального дефіциту. Нормальний рівень КРГ, підвищений рівень кортизолу та АКТГ свідчить про те, що процес має хронічний характер, тобто організм перебуває в стадії «напруженої адаптації» за Г. Сельє або хронічного стресу. У випадку стану естрогенного дефіциту та серцево-судинної патології такий стан є передумовою та наслідком дизгормонально-циркуляторних порушень водночас. Подібні зміни тісно пов'язані з метаболічними порушеннями у жінок в періоді перименопаузи, а саме зі зміщенням ліпідного спектру в бік атерогенних фракцій.

Дослідження ліпідного спектру крові жінок дослідних груп вказало на мінімально підвищений рівень загального холестерину та достовірне підвищення рівня тригліцеридів, холестерину та холестерину ліпопротеїдів низької щільності. (табл. 7). Для порівняння взяті референтні значення норм для кожної методики.

**Таблиця 7. Показники ліпідного спектру сироватки крові у обстежених жінок**

	Група А (n=29)	Група Б (n=34)	Референтні значення
Тригліцериди (ммоль/л)	2,47±0,22	2,18±0,25	< 2,3
Загальний холестерин (ммоль/л)	4,98±0,79	4,52±0,52	< 5,2
Холестерин ЛПНЩ* (мг/дл)	139,56±9,11	118,21±8,29	< 130

*Примітка* \* різниця між групами достовірна ( $p < 0,05$ ).

Результати дослідження показали, що достовірна різниця між показниками в групах стосується тільки холестерину ліпопротеїдів низької щільності – основного показника атерогенності, в той час як показники тригліцеридів та загального холестерину були на межі верхнього рівня норми та вище, проте достовірної різниці між показниками груп не виявлено.

Дослідження статевих гормонів показало зниження рівнів естрадіолу та прогестерону в обох групах жінок, втім показники відповідали референтним значенням для вікової групи перименопаузи. Оскільки проведені дослідження гормонального гомеостазу не виявили достовірних розбіжностей між показниками в групах, для оцінки процесу оваріального старіння було проведено дослідження кількості антральних фолікулів та рівня антимюлерового гормону, який на сьогодні визнаний найбільш сталим маркером яєчникового резерву, що відображає морфо-функціональний стан репродуктивної системи жінки [8]. Результати наведено в табл. 8.

**Таблиця 8. Показники структурно-функціонального стану яєчників у обстежених жінок**

	Прогестерон – лютеїнова фаза (нг/мл)	Естрадіол – лютеїнова фаза (пг/мл)	АМГ (нг/мл)	Антральні фолікули
Група А (n=29)	5,78±3,22	158±35,89	0,54±0,256*	2,28±1,25
Група Б (n=34)	7,68±4,15	179,95±41,89	2,58±0,631	4,95±0,87
Референтне значення норми	1,2-15,9	21-312	> 2,5	>5

Примітка : \* різниця між показниками в групах достовірна (p<0,05)

Таким чином встановлено, що найбільш об'єктивним показником як оваріального старіння, так і маркером ризику серцево-судинних захворювань у жінок перименопаузального віку є рівень антимюлерового гормону (АМГ) в сироватці крові. Це підтвердив кореляційний аналіз показників рівня АМГ з якісними проявами серцево-судинної патології (за значенням  $\sum\alpha$  по кожній пацієнтці), рівнем нервово-психічного напруження (НПН), рівнем холестеролу ліпопротеїдів низької щільності (Х-ЛПНЦ) (табл.9).

**Таблиця 9. Коефіцієнт кореляції результатів досліджень та рівня антимюлерового гормону**

	Група А	Група Б
АМГ- $\sum\alpha$	0,783	0,621
АМГ-НПН	0,434	0,395
АМГ-Х-ЛПНЦ	0,543	0,525

Отже, рівень АМГ є адекватним маркером ризику серцево-судинних захворювань у жінок в періоді пременопаузального віку. Втім, найбільш важливим є не абсолютне значення АМГ – характеристики індивідуальної, референтне значення якої має розмиті межі, а його динаміка. Як свідчать чисельні літературні дані та власні спостереження (що базуються на результатах першої частини дослідження), найбільший ризик серцево-судинних катастроф спостерігається при різкому зниженні кардіопротективної дії яєчникових гормонів (що відбувається при хірургічній чи хімічній кастрації, синдромі передчасного виснаження яєчників). Тому нами запропоновано метод визначення ступеню ризику серцево-судинних катастроф за динамікою рівня АМГ.

Поставлене завдання вирішується наступним чином. У жінок відповідної групи проводиться дворазове дослідження з інтервалом в три місяці рівня АМГ в сироватці крові з оцінкою динаміки його зниження, при цьому відношення вихідного рівня до наступного до 2,0 оцінюється як низький ризик серцево-судинних катастроф, від 2,1 до 5,0 - як помірний ризик, більше 5,1 - як високий ризик. Жінкам, які мають помірний чи високий ризик серцево-судинних катастроф, повинна призначатись замісна гормональна терапія (за відсутності прямих протипоказань до її призначення).

Ефективність замісної естрогенної терапії у жінок з епізодами серцево-судинних захворювань була доведена в другій частині проведеного комплексного дослідження.

До дослідження увійшли жінки групи А, які були розподілені на дві підгрупи: А1 та А2. Пацієнтки підгрупи А1 (15 жінок) отримували замісну гормональну терапію препаратами естрогенів протягом 3 місяців. Жінкам підгрупи А2 за тих чи інших причин замісна гормональна терапія не призначалась.

Ефективність проведеного лікування оцінювалась за критерієм  $\Delta\alpha = \alpha_{\text{до лікування}} - \alpha_{\text{після лікування}}$ , а також за рівнем холестеролу ліпопротеїдів низької щільності (табл. 10).

**Таблиця 10. Кардіопротективні ефекти замісної гормональної терапії**

	Підгрупа А1 (n=15)	Підгрупа А2 (n=14)
Частоти кардіо-васкулярної симптоматики ( $\alpha_1$ ) – вихідні значення	0,519	0,527
Частоти кардіо-васкулярної симптоматики ( $\alpha_2$ ) – прикінцеві значення	0,265	0,426
$\Delta\alpha = \alpha_1 - \alpha_2$	0,254	0,101
Х-ЛПНЩ <sub>1</sub> (мг/дл)	130,25±7,25	129,86±5,33
Х-ЛПНЩ <sub>2</sub> (мг/дл)	98,67±5,21*	132,78±4,62

*Примітка:* \* різниця між показниками до та після лікування достовірна

Коефіцієнт ефективності К, який є відношенням  $\Delta\alpha$  першої групи до  $\Delta\alpha$  другої групи, склав 2,54, тобто кардіопротективний ефект замісної гормональної терапії забезпечив в 2,5 раза кращі показники щодо клінічних проявів, ніж у групі, яка ЗГТ не отримувала.

## ВИСНОВКИ

1. Факторами ризику серцево-судинних катастроф у жінок є: вік перименопаузи та перших років встановленої менопаузи, надмірна вага (ожиріння), порушення толерантності до глюкози (цукровий діабет), артеріальна гіпертензія, хірургічні втручання на органах репродуктивної системи, клімактеричний синдром з вираженими ознаками естрогенного дефіциту.

2. Для жінок пізнього репродуктивного віку та перименопаузи, що мають симптоматику серцево-судинних захворювань (епізоди ССЗ) характерними є підвищений рівень нервово-психічного напруження, симпатикотонія, напруження нейро-ендокринної ланки стрес-реалізуючої системи на фоні проявів естрогенного дефіциту.

3. Синдром нервово-психічного напруження у жінок з ознаками естрогенної недостатності реалізується зміщенням ліпідного спектру в бік атерогенних фракцій.

4. Найбільш об'єктивним показником як оваріального старіння, так і маркером ризику серцево-судинних захворювань у жінок перименопаузального віку є рівень антимюлерового гормону в сироватці крові.

5. Запропоновано метод визначення ступеня ризику серцево-судинних катастроф за динамікою рівня антимюлерового гормону шляхом дворазового дослідження з інтервалом в три місяці з оцінкою динаміки його зниження, при цьому відношення вихідного рівня до наступного до 2,0 оцінюється як низький ризик серцево-судинних катастроф, від 2,1 до 5,0 - як помірний ризик, більше 5,1 - як високий ризик.

6. У жінок, які мають помірний чи високий ризик серцево-судинних катастроф, повинна призначатись замісна гормональна терапія.

7. Кардіопротективний ефект замісної гормональної терапії забезпечив в 2,5 разів кращі показники щодо клінічних проявів ніж у групі, яка ЗГТ не отримувала.

## ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Враховуючи неоднозначність даних про співвідношення ризик-користь замісної гормональної терапії, перспективними є пошук немедикаментозних або комбінованих методів впливу на репродуктивну систему жінок з метою зменшення явищ естрогенного дефіциту та профілактики серцево-судинних катастроф. Результати подальшого розвитку даного напрямку будуть опубліковані в наступному номері журналу.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Allender S. et al. Health Economic Research Group, Department of Public Health, University of Oxford. European cardiovascular diseases statistics 2008.
2. EvroPREvent 2008. Favorable cardiovascular risk profile and 10 year cardiovascular incidence in women and men: results from COUPE Project.
3. Pearson T.A. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Diseases and Stroke Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Disiases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Commity/ T.A. Pearson, S.N Blair., S.R.Daniels et al.//Circulation .-2002.-Vol. 106.- 388-91
4. Кваша Е.А. Значимость факторов риска для смертности мужчин (проспективное эпидемиологическое исследование)//Украинский кардиологический журнал.- 2008.-№2.-С.83-88).
5. Венцківська, І.Б. Синдром резистентних яєчників: прогнозування діагностика, диференційна діагностика і лікування [Текст] / І.Б.Венцківська, О.С.Загородня, К.О.Венцківський // Репродуктивна ендокринологія. - 2011. - №1. - С.67-69.

6. Бурлака О.В. Роль порушень вегетативного балансу та нейро-ендокринної регуляції у формуванні дезадаптозу/Хвороби дезадаптації в практиці відновлювальної медицини / За редакцією М.В. Лободи, К.Д. Бабова, В.В. Стеблюка. — К.: Національний авіаційний університет, 2004. — 300 с.

7. О.В. Бурлака, М.П. Жданова, В.В. Стеблюк Програма психофізичної корекції в реабілітації пацієнток з стрес-індукованими розладами репродуктивного здоров'я/Здоровье женщины. -2009.- №9(45). – С.141-143.

8. La Marca A., Broekmans F. J., Volpe A. et. al . Anti-Müllerian hormone (AMH): what do we still need to know? // Human Reproduction. – 2009. – Vol. 24(9). – P. 2264–2275.

**V.B. MAXIMENKO, V.V. STEBLIUK, O.V. BURLAKA, M.L. RUDENKO, O.V. PODOLSKIY**

**FEATURES OF NEURO-ENDOCRINE REGULATION AND LIPID METABOLISM IN WOMEN WITH CARDIAC ANAMNESIS IN PERIMENOPAUSE PERIOD AND WAYS FOR CARDIOVASCULAR DISASTER PREVENTION**

The study was dedicate to the state of neuro-endocrine regulation, psycho-emotional sphere and lipid metabolism in perimenopausal women with a history of cardio-vascular events. The factors and a method for determining the degree of risk of cardiovascular catastrophe in women of this age & health group were specified.

The efficacy of early use of hormone replacement therapy.

**Keywords:** perimenopause, cardiovascular disease, anti-mullerian hormone, hormone replacement therapy.

\* ДУ “Національний інститут серцево-судинної хірургії НАМН України” - Київ,

\*\*\* ДУ УкрНДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України – Одеса

Адреса для листування: Київ 03037 Червонозоряний пр.-кт 6-д, кв.7; тел. 096-220-88-73  
Стеблюк Всеволод Володимирович

Дата поступлення: 31.05.2012 р.