

## Кардиоренальные взаимоотношения у женщин переходного менопаузального периода

Толстов С. Н.<sup>1\*</sup>, Мычка В. Б.<sup>2</sup>, Салов И. А.<sup>1</sup>, Прохорова Ю. В.<sup>3</sup>, Вышиванюк В. А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский институт». Саратов; <sup>2</sup>НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс».

Москва; <sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет». Москва, Россия

**Цель.** Выявить ранние нарушения функционального состояния почек, изучить взаимосвязи функционального состояния почек с показателями ремоделирования сосудов; уточнить вклад метаболических и гемодинамических расстройств в формирование кардиоренального синдрома у женщин переходного возраста; изучить возможности ЗГТ (1 мг 17 $\beta$ -эстрадиола и 2 мг дроспиренона) в коррекции выявленных нарушений.

**Материал и методы.** 69 женщин переходного периода, которые с учетом менопаузального статуса были разделены на две группы (гр.): I гр. – 26 женщин в пременопаузе, II гр. – 43 женщины в ранней постменопаузе. Возраст в I гр. составил 49,0 (48,0;51,0) лет, во II гр. 54,0 (50,0;56,0) лет ( $p < 0,01$ ). Возраст наступления менопаузы 50,3 (48,0;52,0) лет, медиана длительности менопаузы 3,5 (2,0;5,0) лет. Всем участницам исследования проводилось определение креатинина (Кр), мочевой кислоты (МК), липидного профиля и проведение теста толерантности к глюкозе (ТТГ). Для оценки ремоделирования крупных эластических артерий вычисляли толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) общей сонной артерии (ОСА); вазорегулирующую функцию эндотелия оценивали неинвазивным методом с определением эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии (ПА) в пробе с реактивной гиперемией (РГ). Функциональное состояние почек оценивали расчетными методами с определением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и клиренса Кр (ККр). МАУ оценивали качественным методом с использованием тест-полосок. Постменопаузальные женщины разделены на 2 гр.: 23 пациентки активного лечения ЗГТ с использованием 1 мг 17 $\beta$ -эстрадиола и 2 мг дроспиренона (Анжелик) и 20 пациенток без ЗГТ составили гр. контроля; по окончании исследования через 12 мес. проведено повторное изучение метаболического статуса, динамики массы тела, оценка вазорегулирующей функции эндотелия и ТКИМ ОСА.

**Результаты.** У большинства женщин в постменопаузальном периоде наблюдались неблагоприятные метаболические изменения липидного и углеводного гомеостаза, характерные для метаболического синдрома (МС). Нарушения липидного обмена

выявлялись достаточно рано – уже в пременопаузе, но наибольшей выраженности достигали в периоде ранней постменопаузы. У женщин в постменопаузе по сравнению с пременопаузальными женщинами имели место достоверно более высокие значения уровней тощаковой и постпрандиальной глюкозы крови. Структурно-функциональные изменения сосудистой стенки были выражены в большей степени у женщин в постменопаузальном периоде, по сравнению с женщинами, находящимися в пременопаузе. У постменопаузальных женщин наблюдались существенно более высокие значения ТКИМ по сравнению с женщинами в пременопаузе ( $p < 0,001$ ). При сравнимой скорости кровотока во время РГ у лиц обеих гр., у постменопаузальных женщин не происходило соразмерного возрастания ЭЗВД ПА, по сравнению с женщинами в пременопаузальном периоде, что может указывать на сниженную чувствительность ПА к напряжению сдвига на эндотелий у этой категории женщин. Снижение СКФ наблюдалось только в гр. постменопаузальных женщин, при этом МАУ определяли как у женщин в пременопаузе с сохранной СКФ, так и у постменопаузальных женщин. Данные о самостоятельном значении МАУ и сниженной СКФ позволяют расширить гр. женщин с признаками субклинического поражения почек как органа-мишени.

**Заключение.** Установлены взаимные корреляционные связи между показателями, отражающими структурно-функциональное состояние сосудов и функциональное состояние почек с основными компонентами МС. Отмечено позитивное влияние ЗГТ 1 мг 17 $\beta$ -эстрадиола и 2 мг дроспиренона на динамику АД, висцеральное ожирение, метаболический статус, структурно-функциональное состояние артерий.

**Ключевые слова:** перименопауза, метаболический профиль, эндотелиальная дисфункция, интима-медиаальный комплекс, субклиническое поражение почек, дроспиренон.

Поступила 05/04-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(3): 16-29

### Cardiorenal disturbances in perimenopausal women

Tolstov S. N.<sup>1\*</sup>, Mychka V. B.<sup>2</sup>, Salov I. A.<sup>1</sup>, Prokhorova Yu. V.<sup>3</sup>, Vyshivanyuk V. A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Saratov State Medical Institute. Saratov; <sup>2</sup>A. L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow; <sup>3</sup>Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

**Aim.** To identify early signs of renal dysfunction; to investigate the associations between renal function and vascular remodelling; to

evaluate the role of metabolic and hydrodynamic disturbances in the development of cardiorenal syndrome among perimenopausal women;

©Коллектив авторов, 2012

E-mail: TolstovSN@mail.ru;

victoria-mychka@yandex.ru

Тел.: +7(495) 414 66 96

[\*Толстов С.Н. («контактное лицо») – заведующий кардиологическим отделением МУЗ \*1-я Городская клиническая больница им. Ю.Я. Гордеева», г. Саратов, <sup>2</sup>Мычка В.Б. – в.н.с. отдела системных гипертензий, <sup>1</sup>Салов И.А. – заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, <sup>3</sup>Прохорова Ю.В. – аспирант кафедры клинической фармакологии, фармакотерапии и скорой медицинской помощи, <sup>3</sup>Вышиванюк В.А. – аспирант кафедры госпитальной терапевтической стоматологии, пародонтологии и гериатрической стоматологии]

and to assess the potential of hormone replacement therapy (17 $\beta$ -estradiol 1 mg and drospirenone 2 mg) for the correction of the above-mentioned disturbances.

**Material and methods.** In total, 69 perimenopausal women were divided into two groups. Group I included 69 premenopausal women, while Group II consisted of 43 women in early postmenopause. Mean age in Group I was 49,0 years (95% CI 48,0-51,0 years); in Group II, it was 54,0 (50,0-56,0) years ( $p < 0,01$ ). Age at menopause reached 50,3 (48,0-52,0) years, with median duration of menopause of 3,5 (2,0-5,0) years. All participants underwent biochemical blood tests (creatinine (Cr), uric acid (UA), lipid profile, and glucose tolerance test (GTT)). Large elastic artery remodelling was assessed by intima-media thickness (IMT) of common carotid artery (CCA). Non-invasive assessment of endothelial vasoregulatory function involved the measurement of brachial artery (BA) endothelium-dependent vasodilatation (EDVD) in the reactive hyperemia test (RHT). Renal function was assessed by glomerular filtration rate (GFR) and Cr clearance (CrC). Monoalbuminuria (MAU) was qualitatively assessed with a urine strip test. Postmenopausal women were additionally divided into two groups: 23 patients were administered HRT (17 $\beta$ -estradiol 1 mg and drospirenone 2 mg; Angelique medication), while 20 women not receiving HRT comprised a control group. At the end of the study, after 12 months, the assessment of metabolic status, body mass dynamics, endothelial vasoregulatory function, and CCA IMT was repeated.

**Results.** In most postmenopausal women, lipid and carbohydrate metabolism disturbances were observed, which were typical for

metabolic syndrome (MS). Lipid metabolism disturbances were observed as early as in premenopause, but reached their maximum during early postmenopause. Postmenopausal women, compared to their peers in premenopause, had significantly higher fasting and postprandial levels of blood glucose. Structural and functional changes in vascular wall were more severe in postmenopausal vs. premenopausal women ( $p < 0,001$ ). While blood flow velocity in the RHT was comparable in both groups, postmenopausal women did not demonstrate a comparable increase in BA EDVD, in contrast to premenopausal females. This could point to the decrease in BA sensitivity to endothelial shear stress among women in postmenopause. Reduced GFR was observed only in postmenopausal women. MAU was registered in premenopausal women with normal GFR, as well as in postmenopausal females. These data on independent role of MAU and reduced GFR suggest an increase in the proportion of women with subclinical renal injury, as a manifestation of target organ damage.

**Conclusion.** The associations between vascular structure and function, renal function, and main MS components were demonstrated. HRT (17 $\beta$ -estradiol 1 mg and drospirenone 2 mg) had beneficial effects on BP dynamics, visceral obesity, metabolic status, and arterial structure and function.

**Key words:** perimenopause, metabolic profile, endothelial dysfunction, intima-media complex, subclinical renal injury, drospirenone.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(3): 16-29

Старение у женщин ассоциировано с ростом инсулинорезистентности (ИР). Это связано с тем, что с возрастом происходят изменения углеводного обмена, выражающиеся в нарушении секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы и снижении периферической чувствительности к нему [1]. Для женщин в пери- и постменопаузе характерны некоторые черты метаболического синдрома (МС): прибавка массы тела (МТ) с формированием абдоминального ожирения (АО), артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия (ДЛП), нарушения углеводного и пуринового обменов [2,3]. У клинически здоровых женщин в постменопаузе существует четкая взаимосвязь объема висцеральной жировой ткани с чувствительностью тканей к инсулину, уровнем триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) и глюкозы в крови натощак [4-6]. В другом исследовании гиперинсулинемия (ГИ) у здоровых женщин в постменопаузе четко коррелировала также с антропометрическими показателями центрального, но не общего ожирения (Ож) [7,8]. С наступлением менопаузы риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) увеличивается независимо от возраста женщины, что в определенной мере связано с высокой частотой распространения множественных факторов риска (ФР) и формированием МС [9-11]. Учитывая взаимосвязь выявляемых метаболических нарушений с возрастным эстрогеновым дефицитом, в последние годы все чаще используется термин «менопаузальный МС» [12].

Клиническая значимость выявляемых метаболических нарушений заключается в том, что их

сочетание ассоциируется с высоким риском развития ССЗ и сахарного диабета типа 2 (СД-2). Следствием этих изменений является быстрое формирование атеросклероза и его осложнений. С другой стороны, МС является обратимым состоянием и при соответствующем лечении и усилении профилактических мероприятий можно добиться исчезновения или, по крайней мере, уменьшения выраженности его проявлений [13,14].

Анатомические особенности кровеносных сосудов (меньший диаметр аорты, протяженность сосудистого русла) и большая распространенность сопутствующих ФР у женщин приводят к быстрому поражению органов-мишеней (ПОМ) и развитию сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [15,16]. В некоторых исследованиях ПОМ: гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), атеросклеротическое поражение сонных артерий (СА) и/или увеличение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ), микроальбуминурия (МАУ) или повышение уровня креатинина (Кр) в сыворотке крови напрямую коррелировало с частотой распространения различных компонентов МС [15]. Возможность рассмотрения поражения почек и сосудов при Ож и МС в качестве единого континуума подтверждается результатами ряда клинических и популяционных исследований [17-19]. Однако, является ли Ож самостоятельным ФР развития хронических болезней почек (ХБП) или взаимосвязь между этими состояниями опосредуется через сопутствующие факторы, до конца не ясно.

Исследования последних лет существенно изменили представление о роли эндотелия сосудов

в развитии ССЗ. Все основные ФР ССЗ во многом реализуют свое патологическое влияние через повреждение сосудистого эндотелия, приводя к развитию эндотелиальной дисфункции (ЭД), повышению ригидности сосудов и ускоренному развитию атеросклеротических изменений [20]. У женщин, наряду с традиционными ФР, имеется уникальный ФР ССЗ – развитие дефицита эстрогенов в менопаузе. Вследствие дефицита эстрогенов нарушается баланс вазоактивных медиаторов с преобладанием выработки вазоконстрикторов и снижения секреции вазодилататоров, особенно оксида азота (NO), повышенное отложение коллагена в сосудистой стенке, что запускает процессы сосудистого ремоделирования и создает основу для развития ЭД [21,22].

В настоящее время обсуждается вопрос о роли ИР в патогенезе повреждения сосудистой стенки резистивных артерий у женщин, поскольку ИР отводится одна из основных ролей в развитии ССЗ, и, в качестве связующего звена между ИР и повреждением сосудистой стенки, рассматривается дефицит половых гормонов [23].

Одним из важных показателей ПОМ является ТКИМ общей СА (ОСА). Увеличение ТКИМ ОСА является индикатором атеросклероза, предиктором ССЗ и смертности у мужчин. Имеется тесная взаимосвязь ТКИМ ОСА с классическими ФР, такими, как возраст, Ож, АГ, ДЛП [24].

Установлено, что только у половины женщин развитие ССЗ связано с предшествующим наличием «классических ФР». У значительного числа женщин обнаруживают атеросклеротические изменения в артериях в отсутствие клинических проявлений ишемической болезни сердца (ИБС), что диктует необходимость поиска новых маркеров доклинического атеросклероза. В этой связи, прогностическая значимость увеличения ТКИМ ОСА как предиктора раннего развития атеросклероза у женщин продолжает уточняться [25,26].

С учетом многогранных регуляторных эффектов женских половых гормонов снижение их репродуктивного уровня в постменопаузе приводит к широкому спектру нарушений с развитием ремоделирования сердца и сосудов, прогрессированию атеросклероза в стенке сосудов и целому спектру метаболических нарушений. Это требует решения вопроса о необходимости и возможности назначения комбинированной заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в как можно более ранние сроки после наступления менопаузы, т.е. до развития необратимых атеросклеротических изменений сердца и сосудов, обусловленных дефицитом эстрогенов.

Несмотря на полученные к настоящему времени убедительные доказательства о высокой эффективности и безопасности ЗГТ для купирования менопаузальных проявлений, если она начата в ранней

постменопаузе, продолжает вызывать сомнения и споры вопрос сердечно-сосудистой безопасности такой терапии, что ограничивает ее широкое назначение у постменопаузальных женщин.

Кардиоренальные связи достаточно хорошо известны из клинической практики и могут иметь разнообразный характер и различные подходы к лечению. Однако, главная черта этих проявлений – «содружественные» изменения другого органа, ухудшение течения и прогноза основного клинического синдрома с частым повышением риска развития ССО [27].

Изучение взаимосвязей ХБП и МС позволяет утверждать, что высокая распространенность снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в общей популяции определяется, главным образом, нефропатиями метаболического генеза – диабетического, уратного, ассоциированного с Ож, а также гипертоническим нефроангиосклерозом [18,28,29].

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что сердечно-сосудистые ФР (компоненты МС) являются ключевыми с точки зрения формирования предрасположенности к стойкому ухудшению функции почек и, в качестве основы кардиоренальных взаимоотношений, многие авторы указывают на генерализованную ЭД [30]. Ож и ИР отводится ключевая роль в развитии поражения почек, а частое сочетание с АГ увеличивает риск развития не только хронической почечной недостаточности (ХПН), но и других ССО [28]. Для ранних этапов поражения почек типичны клубочковая гиперфльтрация и АГ, которые, являясь компенсаторными реакциями на начальных этапах развития Ож, со временем превращаются в факторы, способствующие прогрессированию фиброза почек [28].

Неблагоприятный феномен стойкой гиперфльтрации хорошо известен [31], но в последнее время стало очевидным, что решающая роль в поражении почек у больных с МС может принадлежать медиаторам, секретируемым адипоцитами и оказывающим повреждающее действие на клубочковый эндотелий и ткань почки. Активно обсуждается концепция протеинурического и непротеинурического путей повреждения почек. Не до конца ясна роль мочевой кислоты (МК) в патогенезе непротеинурической нефропатии [29,32].

Выявление МАУ у больных АГ и с МС отражает выраженность системной ЭД и свидетельствует о формировании поражения почек, что позволяет считать этот показатель интегральным маркером кардиоренальных взаимоотношений и предиктором высокого риска ССО и смертности [30,33].

Некоторыми исследователями были отмечены гендерные особенности в механизмах повреждения почек – у женщин, в отличие от мужчин, раньше формируется снижение почечного кровотока и СКФ без предшествующей стадии гиперфльтрации [34].

Комбинация ФР и связанные с ними патологические изменения: ПОМ, метаболические нарушения, ассоциированные клинические состояния (АКС), в разных возрастных диапазонах могут иметь различный характер. Не до конца изучена роль гемодинамических и метаболических факторов в формировании кардиоренальных отношений у женщин менопаузального периода.

Учитывая высокую распространенность различных компонентов МС у женщин в перименопаузе и высокую распространенность ХБП в популяции в целом, приобретает актуальность выявление ранних нарушений функционального состояния почек, а также изучение взаимосвязей функционального состояния почек с показателями ремоделирования сосудов, уточнение вклада метаболических и гемодинамических расстройств в формировании кардиоренального синдрома (КРС) у женщин переходного возраста, изучение возможности ЗГТ препаратом, состоящим из 1 мг 17 $\beta$ -эстрадиола и 2 мг дроспиренона (ДРСП) (Анжелик, БАЙЕР, Германия) для коррекции выявленных нарушений.

## Материал и методы

В исследование были включены 69 женщин переходного периода в возрасте 51,1 (48,0;56,0) лет. После получения письменного согласия на участие в исследовании все обследуемые с учетом менопаузального статуса были разделены на две группы (гр.) – в I гр. вошли 26 женщин в пременопаузе, II гр. составили 43 женщины в ранней постменопаузе продолжительностью < 5 лет в сочетании с климактерическим синдромом (КС). Возраст участниц исследований в I гр. составил 49,0 (48,0;51,0) лет, во II гр. 54,0 (50,0;56,0) лет. Возраст наступления менопаузы у женщин II гр. 50,3 (48,0;52,0) лет, медиана длительности менопаузы 3,5 (2,0;5,0) лет.

Пременопауза определялась как период времени, непосредственно предшествующий менопаузе, характеризующийся нарушениями ритма и характера менструаций, прогрессирующим снижением уровня эстрадиола и повышением уровня фолликулостимулирующего гормона в крови. О наступившей менопаузе судили по наличию аменореи в течение 12 последовательных мес. и лабораторным подтверждением изменения уровней половых гормонов.

Критерии не включения в исследование: симптоматическая АГ, ИБС, нарушение мозгового кровообращения (НМК) в анамнезе, ранее диагностированный СД-1 и СД-2, развитие АГ в репродуктивном периоде, врожденные и приобретенные пороки сердца, нарушения ритма на момент исследования, болезни щитовидной железы, первичные заболевания почек, психические и онкологические заболевания, преждевременная менопауза, гистероэктомию, тяжелая соматическая и другая патология, способная оказать влияние на состояние периферических артерий.

При включении в исследование всем участницам проводили общеклиническое обследование, определение основных биохимических показателей крови: билирубина, аспарагиновой и аланиновой аминотрансфераз (АСТ и АЛТ), Кр, МК, исследование липидного профиля и проведение теста толерантности к глюкозе (ТТГ).

Для оценки степени избыточной МТ (ИзМТ) или Ож вычисляли индекс массы тела (ИМТ) – масса тела (кг)/рост (м<sup>2</sup>). Выраженность АО определяли косвенно по величине окружности талии (ОТ) и коэффициенту – окружность талии/окружность бедер (ОТ/ОБ). Величину ОТ > 80 см и коэффициент ОТ/ОБ > 0,8 расценивали как признак АО. Для диагностики МС использовали критерии Международной федерации диабета, 2005.

Функциональное состояние почек оценивали расчетными методами определения СКФ. Расчет СКФ осуществлялся по сокращенному варианту формулы MDRD (мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) и клиренса Кр (ККр, мл/мин) с использованием формулы Кокрофта-Гаулта.

В настоящее время отсутствует общее мнение по применению расчетных методов определения СКФ. Результаты сопоставления формул Кокрофта-Гаулта и MDRD оказались противоречивыми. Тем не менее, применение формулы MDRD в большинстве популяционных исследований признано более обоснованным, в т.ч. при Ож, СД, МС и в женской популяции [35].

МАУ определяли качественным методом с использованием тест-полосок.

Признаками субклинического поражения почек считали повышение Кр сыворотки крови в пределах 107-124 мкмоль/л, снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> или снижение ККр < 60 мл/мин и (или) обнаружение МАУ.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводили осциллометрическим методом при помощи аппарата МнСДП-2 (ООО «Пётр Телегин», Россия).

Для оценки функционального состояния эндотелия использовали неинвазивный метод определения вызванной потоком эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) в пробе с реактивной гиперемией (РГ) с применением ультразвука высокого разрешения на аппарате «MEDISON ЕКО 7». ЭЗВД рассчитывали как относительное изменение диаметра (D) плечевой артерии (ПА) на 60 сек после РГ, выраженное в процентах. Положительной считали реакцию ПА, при которой увеличение ее D было близким и > 10% от исходного уровня. Меньшее его значение или вазоконстрикция считались патологическими. Эндотелий-независимую вазодилатацию (ЭНЗВД) оценивали в пробе с нитроглицерином. Изменение D ПА оценивали на 5 мин исследования и выражали в процентном отношении к исходной величине. Изменение скорости кровотока при РГ также определяли в процентном отношении к исходной величине [36].

Для выявления оценки ремоделирования крупных эластических артерий вычисляли ТКМ ОСА, которую определяли на 1 см проксимальнее бифуркации дуплексным методом на аппарате MEDISON ЕКО 7.

Клиническая характеристика женщин

Показатели	I гр., n=26	II гр., n=43	p
Возраст больных, лет	49,0(48,0;51,0)	54,0(50,0;56,0)	<0,01
Курение, абс./%	6/23	11/25,6	нз*
Длительность курения, лет	8,6 (7;10)	12 (5;20)	нз
АГ, абс./%	16/61,5	33/76,7	нз
Длительность АГ, лет	0,9(0,3;1,1)	3,0(1,0;6,0)	<0,05
Выявленный СД, абс./%	0	7/16,3	нз
Выявленная НТГ, абс./%	0	3/6,9	нз
ИМТ, кг/ м <sup>2</sup>	26,3(23,8;28,9)	29,2(27,2;33,1)	<0,05
ОТ, см	88(73;93)	93(86;107)	<0,05
ОБ, см	102(98;106)	109(102;122)	<0,05
ОТ/ОБ	0,82(0,76;0,86)	0,85(0,80;0,90)	=0,06
МС, абс./%	5/19,2	25/58,1	<0,05

Примечание: \*нз – различия статистически незначимы.

Таблица 2

Метаболический профиль женщин с различным менопаузальным статусом

Показатели	I гр., n=26	II гр., n=43	p
ОХС, моль/л	4,8(4,5;6,1)	5,5(5,2;6,2)	<0,05
ХС ЛНП, моль/л	2,7(2,5;3,8)	3,3(2,6;4,1)	нз*
ХС ЛВП, моль/л	1,36(1,3;1,5)	1,27(1,2;1,4)	нз*
ТГ, моль/л	1,45(1,3;1,7)	1,87(1,5;2,6)	<0,01
ИА, уе.	2,9(2,2;3,5)	3,1(2,8;4,1)	нз*
ТГ/ЛВП	1,0(0,9;1,2)	1,5(1,1;2,3)	<0,01
Глюкоза крови венозная тощаковая, моль/л	4,7(4,3;5,2)	5,6(4,9;5,9)	<0,01
Глюкоза крови венозная через 2 ч, ммоль/л	5,9(5,8;6,2)	6,5(5,9;8,2)	<0,05
МК, моль/л	312(257;342)	356(271;387)	нз*

Примечание: \*нз – различия статистически незначимы.

Всем пациенткам гр. активного лечения после тщательного обследования гинекологом и при отсутствии противопоказаний назначали ЗГТ, включающую 1 мг 17В-эстрадиола и 2 мг ДРСП (Анжелик), 1 раз в сут. ежедневно.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы «Statistica 6.0». В случае нормального распределения изучаемые признаки представлены в виде  $M \pm SD$  и в виде медианы и интерквартильного интервала [ $Me$  (25%;75%)], если изучаемые признаки не имели нормального распределения.

Для качественных показателей вычисляли абсолютные и относительные частоты. При анализе межгрупповых различий количественных показателей использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Для выявления существующих различий по качественным признакам использовали точный критерий Фишера, критерий  $\chi^2$ . Для исследования связи признаков рассчитывали коэффициенты корреляции Спирмена (R). Связь между показателями оценивалась как сильная при  $R \geq 0,75$ , средней силы – при  $R < 0,25 - < 0,7$ , слабая – при  $R \leq 0,25$ . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимали  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Основная клиническая характеристика обследованных женщин представлена в таблице 1.

Распределение основных компонентов МС по гр. было представлено следующим образом: превышение ИМТ выше нормальных значений наблюдалось у 37 (86%) женщин II гр. и у 16 (61%) женщин I гр. ( $p < 0,05$ ), АО было диагностировано у 38 (88,3%) женщин II гр. и 18 (69%) женщин I гр. ( $p = 0,05$ ), ОТ/ОБ превышало значение 0,85 у 21 (48,8%) женщин II гр. и 8 (30,7%) женщин I гр. ( $p < 0,05$ ), снижение содержания ХС ЛВП  $< 1,3$  ммоль/л наблюдалось у 17 (39,5%) женщин II гр. и 6 (23%) женщин I гр. ( $p > 0,05$ ), повышение содержания ТГ крови  $> 1,7$  ммоль/л наблюдалось у 26 (60,4%) женщин II гр. и 8 (30,7%) женщин I гр. ( $p < 0,05$ ). Отмечалась достаточно высокая частота АГ у женщин обеих гр.: у 33 (76,7%) женщин II гр. и 16 (61,5%) женщин I гр. Среднесуточные значения систолического АД (САД) составили 128 (116;136) мм рт.ст. у женщин II гр. и 112 (105;119) мм рт.ст. у женщин I гр. ( $p < 0,01$ ). Среднесуточные значения диастолического АД (ДАД) составили 77 (72;82) мм рт.ст. у женщин II гр. и 71 (69;78) мм рт.ст. у женщин I гр. ( $p < 0,05$ ). Нарушения углеводного обмена встречались только в гр. постменопаузальных женщин в 10 (23,2%) случаев.

Таким образом, во II гр. преобладали женщины старшего возраста, достоверно чаще в этой гр. у женщин выявлялся АО, с большим постоянством

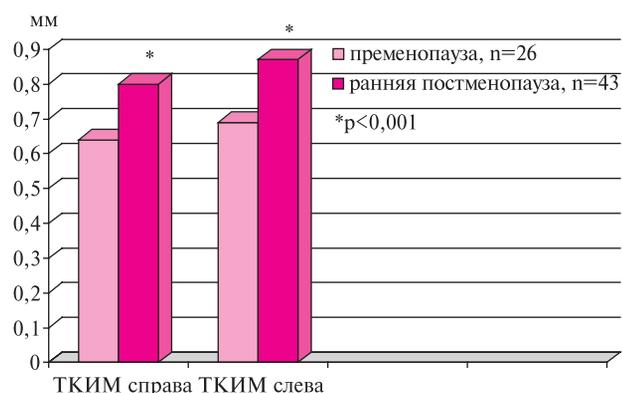


Рис. 1 ТКИМ у женщин с различным менопаузальным статусом.

встречались нарушения углеводного и липидного обменов, чаще диагностировался МС, регистрировались более высокие среднесуточные значения САД и ДАД, что вполне согласуется с литературными данными [11].

Результаты исследования метаболических факторов ССР у женщин в зависимости от менопаузального статуса представлены в таблице 2.

В проведенном исследовании нарушения липидного обмена у женщин переходного периода выявлялись достаточно рано – уже в пременопаузе, но наибольшей выраженности, как в качественном, так и количественном отношении, достигали в период ранней постменопаузы.

В этой гр. женщин отмечались достоверно более высокие значения ОХС, ТГ крови и отношения ТГ/ЛВП и отчетливая тенденция к повышению ХС ЛНП. Несмотря на отсутствие достоверных изменений в значениях ХС ЛВП, видна отчетливая тенденция в снижении этого показателя в гр. менопаузальных женщин. Выявленные в настоящем исследовании изменения в липидном обмене у постменопаузальных женщин вполне предсказуемы и согласуются с данными литературы [37,38]. Некоторыми авторами было отмечено, что у женщин большее прогностическое значение в развитии заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, имеет низкий уровень ХС ЛВП и повышение ТГ. В недавно проведенном исследовании было показано, что уровни ТГ и их отношение к уровню ХС ЛВП являются мощными независимыми предикторами раннего развития атеросклероза. Наибольшие межгрупповые отличия были выявлены по уровню ТГ крови и отношению ТГ/ЛВП. Можно предположить, что положительный эффект высоких уровней ХС ЛВП сильнее, чем отрицательное действие низких уровней ХС ЛВП [39].

Имеется достаточно сведений, свидетельствующих о половых различиях в обмене глюкозы и инсулина. В постменопаузе происходит постепенное повышение ИР, что способствует развитию относительной ГИ, увеличению уровня глюкозы в плазме натощак, НТГ и в конечном итоге к развитию СД-2 [1].

У женщин в постменопаузе, по сравнению с пременопаузальными женщинами, выявлялись достоверно более высокие значения уровней тощачковой и постпрандиальной глюкозы крови. Нарушения углеводного обмена были выявлены у 10 (23,3%) женщин в гр. ранней постменопаузы – у 3 (3,9%) женщин отмечалось НТГ и у 7 (16,3%) женщин был впервые диагностирован СД-2.

Результаты исследования ТКИМ СА у женщин с различным менопаузальным статусом представлены на рисунке 1.

У женщин до наступления менопаузы ТКИМ меньше, чем у мужчин. После прекращения защитного действия эстрогенов на сосудистую стенку величина ТКИМ у мужчин и женщин сравнивается [25,26].

В качестве нормативных величин ТКИМ использовали величины, рекомендованные экспертами ВНОК – для женщин 40-60 лет – 0,8 мм, >60 лет – 0,9 мм.

У постменопаузальных женщин наблюдались существенно более высокие значения ТКИМ по сравнению с женщинами в пременопаузе. У женщин I гр. ТКИМ справа составила 0,64±0,07 мм, слева – 0,69±0,09 мм, во II гр. женщин ТКИМ справа составила 0,8±0,1 мм, слева – 0,87±0,1 мм (p<0,001).

Увеличение ТКИМ СА выше нормативных величин было выявлено у 4 (15%) женщин I гр. и у 13 (30,2%) женщин II гр., причем атеросклеротические бляшки (АБ) встречались только у 5 (11,6%) женщин II гр.

Результаты многих популяционных исследований подтвердили важное значение выявленного при УЗИ увеличения ТКИМ СА как значимого маркера неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза, в т.ч. высокой вероятности вовлечения КА [26].

В крупном популяционном исследовании ARIC (Atherosclerotic Risk in Communities) в течение более чем 6-летнего наблюдения за пациентами охарактеризованы распространенность, гендерные различия и прогностическая ценность атеросклеротического поражения СА в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС). Вероятность инсульта (МИ) у женщин с ТКИМ ≥1 мм превосходила этот показатель у участниц с ТКИМ ≤6 мм в 8,5 раз, у мужчин аналогичное сопоставление свидетельствовало об увеличении риска МИ только в 3,6 раза [25].

Получены достоверные корреляционные взаимосвязи ТКИМ с основными ФР ССЗ: возрастом женщин (R=0,58, p<0,05); ИМТ (R=0,40, p<0,05); от (R=0,37, p<0,05); ОТ/ОБ (R=0,48, p<0,05); ТГ/ХС ЛВП (R=0,55, p<0,05); с постпрандиальной гипергликемией (R=0,44, p<0,05). Имеется достоверная взаимосвязь ТКИМ и МАУ (R=0,50,

Показатели функционального состояния почек

Показатели	I гр., n=26	II гр., n=43	p
Кр крови, мкмоль/л	80 (70;86)	88 (80;102)	нз*
СКФ MDRD, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	70,4(64,0;81,4)	63,6(54,6;70,0)	<0,05
ККр. (Кокрофта-Гаулта), мл/мин	85,0(81,0;98,0)	74,5(67,0;98,0)	нз*
МАУ, абс.,%	4/15,3	16/37,2	<0,05

Примечание: \*нз – различия статистически незначимы.

$p < 0,001$ ), что может указывать на единство механизмов морфологической перестройки сосудов, в основе которого лежит генерализованная ЭД.

Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в изучении состояния сосудистой стенки при целом ряде заболеваний, исследования структурно-функционального состояния артерий у женщин в различные периоды жизни малочисленны и нередко противоречивы. С возрастом эндотелиальная функция ухудшается как у мужчин, так и у женщин, в результате чего нарушаются процессы вазодилатации. У женщин ЭД особенно усиливается в перименопаузальном периоде, что свидетельствует об участии гормонального компонента в патогенезе этих нарушений. Эстрогены вызывают вазодилатацию посредством влияния на синтез NO, а также стимулируют открытие кальциевых каналов в клеточных мембранах гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов. Наступление менопаузы и связанное с ней снижение уровней эстрогенов неблагоприятным образом сказывается на механизмах вазодилатации и снижения АД [21,40,41]. Для оценки вазорегулирующей функции эндотелия в работе был использован неинвазивный метод определения ЭЗВД ПА в пробе с РГ с применением ультразвука высокого разрешения. Основным медиатором ЭЗВД является NO [36].

Результаты исследования вазорегулирующей функции эндотелия у женщин с различным менопаузальным статусом представлены на рисунке 2.

В покое средний D ПА и скорость кровотока во время РГ у женщин обеих гр. значимо не различались. Несмотря на то, что в обеих гр. обследованных лиц выявлялась положительная реакция ПА после РГ, увеличение D ПА было достоверно меньше в гр. женщин в постменопаузе, по сравнению с женщинами в пременопаузальном периоде.

В I гр. у 6 (23%) женщин отмечалось нарушение ЭЗВД ПА, во II гр. женщин эти изменения были более выражены как в количественном, так и качественном отношении, и снижение вазодилатационного ответа ПА в пробе с РГ наблюдалось у 20 (46,5%) женщин ( $p=0,05$ ).

Вызванная нитроглицерином вазодилатация ПА, отражающая структурные изменения, в основном медиальной оболочки артерии, у женщин обеих гр. достоверно не различалась.

Таким образом, при сравнимой скорости кровотока во время РГ у лиц обеих гр.,

у постменопаузальных женщин не происходило соразмерного возрастания ЭЗВД ПА, по сравнению с женщинами в пременопаузальном периоде, что может указывать на сниженную чувствительность ПА к напряжению сдвига на эндотелий у этой категории женщин.

В проведенном исследовании были выявлены взаимные корреляционные связи между показателями, отражающими структурно-функциональное ремоделирование сосудистой стенки и основными ФР ССЗ. Установлены взаимные отрицательные корреляционные связи ЭЗВД с возрастом ( $R=-0,36$ ;  $p<0,05$ ), длительностью АГ ( $R=-0,39$ ;  $p<0,05$ ), ИМТ ( $R=-0,62$ ;  $p<0,01$ ), от ( $R=-0,50$ ;  $p<0,001$ ), ТКИМ ( $R=-0,36$ ,  $p<0,001$ ) и положительная взаимосвязь ЭЗВД с ЛВП ( $R=0,40$ ;  $p<0,05$ ) и СКФMDRD ( $R=0,50$ ;  $p<0,0001$ ).

Несмотря на высокую устойчивость регуляторной функции эндотелия, классические ФР, такие как АГ, гиперхолестеринемия (ГХС), СД, Ож и возрастной эстрогеновый дефицит могут снижать механическую чувствительность сосудистого эндотелия к изменениям напряжения сдвига на эндотелий, активность ионных каналов и уменьшать синтез вазоактивных регуляторов, что приводит к нарушениям его вазорегулирующей функции и снижению ЭЗВД [42].

В настоящее время установлено, что ИР и ЭД являются тесно ассоциированными состояниями и формируют порочный круг, приводящий к метаболическим и ССЗ [42]. В проведенном исследовании у постменопаузальных женщин достоверно чаще выявлялась АО – маркер ИР, с большим постоянством встречались нарушения углеводного и липидного обменов, преобладала АГ 2 и 3 степени (ст.) повышения АД, чаще диагностировали МС и достоверно чаще встречались нарушения вазорегулирующей функции эндотелия и увеличение ТКИМ.

Оценка влияния собственно менопаузы на структурно-функциональное ремоделирование сосудистой стенки затруднена в связи с тем, что с наступлением менопаузы у женщин выявляются множественные факторы ССР, составляющие основу МС, каждый из которых, может влиять на вазорегулирующую функцию эндотелия и способствовать прогрессированию субклинического атеросклероза.

Имеющиеся на сегодняшний день данные о тесной взаимосвязи климактерических (вазомоторных) нарушений и функциональной активности

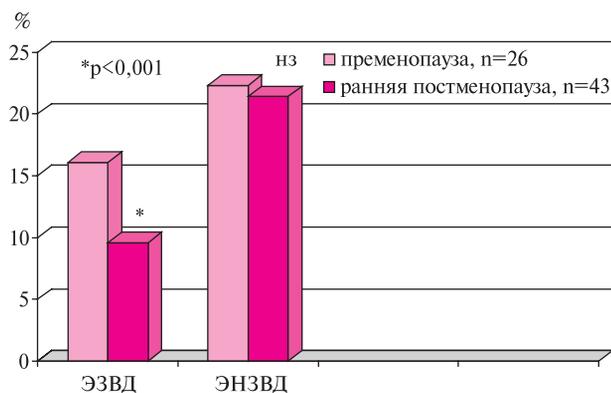


Рис. 2 Параметры вазорегулирующей функции эндотелия у женщин с различным менопаузальным статусом.

эндотелия [40], а так же положительное влияние натуральных эстрогенов в низких дозах на уровень АД, сосудистый тонус, уменьшение ТКИМ и степени кальцификации аорты и КА, могут указывать на важную роль возрастного эстрогенового дефицита в процессах структурно-функционального ремоделирования сосудистой стенки [22,43,44].

Важным является факт выявления уже в пременопаузе нарушений ЭЗВД ПА у 23% женщин и у 15% женщин, увеличение ТКИМ, что диктует необходимость проведения ранних профилактических мероприятий.

Результаты исследования функционального состояния почек представлены в таблице 3.

Определение только концентрации Кр сыворотки дает ограниченную информацию для оценки функции почек. Повышение Кр сыворотки, соответствующее категории ПОМ, было выявлено только в гр. постменопаузальных женщин у 4(9,3%) обследованных. Среди женщин в пременопаузе превышение данного показателя отмечено не было.

Использование различных расчетных методик вычисления СКФ для оценки функционального состояния почек существенно изменяет пропорцию пациентов с признаками субклинического поражения почек как органа-мишени.

Среди женщин II гр. у 13 (30,2%) обнаружено снижение СКФMDRD < 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, в то время как у женщин в I гр. снижение этого показателя < 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> выявлено не было (p < 0,001).

Как и при использовании расчетной формулы MDRD, применение формулы Кокрофта-Гаулта выявило снижение ККр < 60 мл/мин только в гр. постменопаузальных женщин, однако, результаты расчета ККр указывали на субклиническое поражение почек только у 4 (9,3%) женщин этой гр., что существенно меньше, чем при использовании расчетной формулы MDRD (p=0,05).

Гиперфилтрация (СКФMDRD > 110 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> и/или повышение ККр по формуле Кокрофта-Гаулта > 110 мл/мин) в настоящее время

рассматривается как ранний признак развития ХБП. Результаты свидетельствуют в целом о небольшом числе женщин в обеих гр. с выявленным повышением СКФ.

Наиболее частое выявление гиперфилтрации встречается у женщин в пременопаузе при использовании формулы Кокрофта-Гаулта.

Повышение СКФMDRD > 110 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> было отмечено у 3 (11,5%) женщин I гр. и только у 1(2,2%) женщины II гр. Результаты расчета ККр по формуле Кокрофта-Гаулта позволили выявить феномен гиперфилтрации у 4 (15,4%) женщин I гр. и 2 (4,7%) женщин II гр.

Некоторые разночтения в оценке СКФ и Ккр могут быть объяснены особенностями используемых расчетных формул. В настоящее время нет общего мнения по применению расчетных методов определения СКФ – какой из методов наилучшим образом совпадает с СКФ, измеренной прямым методом. Нет единого мнения о необходимости коррекции СКФ на стандартную поверхность тела, в особенности у пациентов с Ож. Другим общим недостатком приведенных формул является их неточность при нормальных или незначительно сниженных значениях СКФ [45].

Некоторыми исследователями было отмечено, что у женщин в отличие от мужчин, раньше формируется снижение почечного кровотока и СКФ без предшествующей стадии гиперфилтрации [34]. Наряду с небольшим повышением уровня Кр сыворотки и снижением СКФ признаком субклинического поражения почек является МАУ. Увеличение экскреции альбумина с мочой не так редко встречается в общей популяции у практически здоровых лиц в отсутствии АГ и СД. Вместе с тем, несмотря на отсутствие АГ и СД, пациенты с МАУ всегда характеризуются большим по сравнению с общей популяцией риском ССО, что придает особую актуальность поиску эффективных профилактических мероприятий. МАУ является общепризнанным маркером генерализованной ЭД и свидетельствует о структурно-функциональном нарушении клубочкового аппарата почек [46].

МАУ встречалась у 4 (15,4%) женщин I гр. и 16 (37,2%) женщин II гр. (p < 0,05). Выявлена достоверная корреляционная взаимосвязь МАУ с основными компонентами МС – ИМТ (R=0,41, p < 0,001), от (R=0,37, p < 0,001), ОТ/ОБ (R=0,40, p < 0,001), ТГ (R=0,45, p < 0,01), ТГ/ЛВП (R=0,56, p < 0,001), постпрандиальной глюкозой крови (R=0,42, p < 0,001). Такая связь не была установлена с другим показателем функции почек – СКФ.

В некоторых исследованиях было показано, что если в мужской популяции ИМТ тесно ассоциирована с повышенной МАУ и сниженной СКФ, то у женщин такая связь прослеживается только с МАУ [28].

Не было установлено значимых корреляционных взаимосвязей между СКФ и маркерами АО.

Результаты крупных исследований показали значение МАУ, повышение уровня Кр сыворотки и снижение СКФ как независимых предикторов ССЗ и смертности. Однако при использовании только одного метода исследования функционального состояния почек занижается возможность выявления их субклинического поражения. В настоящем исследовании повышение уровня Кр крови наблюдалось только у 4 из 13 постменопаузальных женщин, имеющих снижение СКФMDRD<60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>.

Дополнительная оценка СКФ позволяет расширить гр. пациентов с субклиническим поражением почек вне зависимости от наличия МАУ.

Использование формулы MDRD по сравнению с расчетом ККр по формуле Кокрофта-Гаулта позволило обнаружить почти в 3 раза больше пациентов с уровнем СКФ, соответствующим категории ПОМ – 13 (30,2%) и 4 (9,3%), соответственно, при использовании обеих формул субклиническое поражение почек встречалось только в гр. постменопаузальных женщин.

Диагностически значимое снижение СКФ MDRD сочеталось с МАУ у 11 (25,6%) обследованных женщин, а выявленное у 4 (9,3%) постменопаузальных женщин повышение уровня Кр крови во всех случаях сочеталось со снижением СКФ.

В скрининговом исследовании KEEEP (the Kidney Early Evaluation Program) [47], в котором участвовало 68,3% женщин, оценка альбуминурии была определяющей для диагностики ХБП у молодых, а расчетная СКФ – в старших возрастных гр.

Снижение СКФ наблюдалось только у женщин старших возрастных гр. (в гр. постменопаузальных женщин), при этом МАУ выявлялась как у женщин в пременопаузе с сохранной СКФ, так и у постменопаузальных женщин.

Важным с практической точки зрения представляются полученные данные о самостоятельном значении МАУ и сниженной СКФ, что позволяет расширить гр. женщин с признаками субклинического поражения почек как органа-мишени.

Диагностически значимое снижение СКФ MDRD сочеталось с МАУ у 11 (25,6%) обследованных женщин, у 2 (4,6%) обследованных женщин определялось снижение СКФ при нормальном уровне альбуминурии; не было получено достоверных взаимных корреляций между МАУ и СКФ.

Традиционный взгляд на стадийность в изменении функции почек (гиперфильтрация, МАУ, макропротеинурия, терминальная ПН) не предполагает снижение СКФ на допротеинурической стадии. Эти результаты позволяют обсуждать участие различных, несвязанных друг с другом механизмов повреждения почек: возможности развития МАУ при нормальной СКФ и, наоборот, снижение СКФ в отсутствии МАУ, что согласуется с активно обсу-

ждаемой в последние годы концепцией протеинурического и непротеинурического путей повреждения почек [32].

Патогенез непротеинурического пути повреждения почек изучен недостаточно. Активно обсуждается участие в патогенезе медиаторов, секретруемых адипоцитами жировой ткани: воспалительных цитокинов, компонентов ренин-ангиотензиновой системы (РАС), лептина, резистина, и оказывающих повреждающее действие на клубочковый эндотелий и ткань почки, изучается влияние возраста на СКФ [28,48].

Не было обнаружено взаимных корреляционных связей между возрастом и СКФ. Существуют доказательства того, что возрастное снижение СКФ не является неизбежным и служит отражением скрытого почечного заболевания в связи с АГ, СД, гиперурикемией, ДЛП и атеросклерозом [31].

Другим связующим метаболическим фактором кардиоренальных отношений является МК. Как известно, у женщин формирование большинства метаболических нарушений, в т.ч. гиперурикемии, а также связанных с ней поражений почек наблюдается в периоды менопаузы и постменопаузы. С этой точки зрения, гиперурикемия может рассматриваться как компонент КРС.

Общепризнана взаимосвязь гиперурикемии с компонентами МС, прежде всего ИР и АО [29,49]. В ряде популяционных исследований было установлено значение гиперурикемии в формирование предрасположенности к ССО и почечной дисфункции. Обсуждается роль МК в патогенезе непротеинурической нефропатии [29].

Механизмы независимой взаимосвязи концентрации МК и СКФ продолжают изучаться. Избыток МК может рассматриваться в качестве пускового фактора нарушений эндотелиальной функции. МК может оказывать прямое повреждающее действие на эндотелий и подавлять продукцию эндотелием NO, активизировать процессы ПОЛ, участвовать в запуске воспалительных реакций [29,50].

Несмотря на то, что достоверных отличий в содержании МК в крови у женщин обеих гр. выявлено не было, отмечалась тенденция к ее увеличению в гр. постменопаузальных женщин – 356 (271;387) и (257;342) ммоль/л у пременопаузальных женщин. Выявлена обратная связь СКФ MDRD с МК ( $R=-0,43$ ;  $p<0,01$ ) и **положительная корреляционная взаимосвязь с МАУ** ( $R=0,36$ ;  $p<0,01$ ).

Необходимым условием успешного лечения и профилактики МС, АГ и других ССЗ, обусловленных дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузе, является активное наблюдение, выявление факторов ССР, своевременная их коррекция. Эти мероприятия должны осуществляться совместными усилиями кардиологов и гинекологов. Одной из важнейших и первостепенных задач, стоящих

Таблица 4

Влияние комбинации эстрадиола с дроспериномом (Анжелик) на показатели СМ АД

	Гр. ЗГТ, n=23		Гр. контроля, n=20		p
	исходно	12 мес.	исходно	12 мес.	
САД сут., мм рт.ст.	124,6±13,5	115,6±7,5**	129,4±14,7	123,2±6,1*	<0,001
ДАД сут., мм рт.ст.	77,4±7,3	71,1±4,1***	77,7±7,6	76,1±6,5	<0,05
САД день, мм рт.ст.	128,7±12,7	119,3±7,4***	132,0±14,4	123,7±7,3***	=0,06
ДАД день, мм рт.ст.	81,5±7,8	74,9±4,3***	79,8±7,4	78,3±5,5	<0,05
САД ночь, мм рт.ст.	116,6±15,3	109,2±10,0**	119,7±15,4	115,6±10,1	<0,05
ДАД ночь, мм рт.ст.	69,6±8,4**	66,2±6,6**	72,4±8,5	71,1±5,3	<0,01

Примечание: p — достоверность различий между гр. к окончанию исследования; \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001 — достоверность различий внутри гр.

перед этими специалистами, является решение вопроса о необходимости и возможности назначения комбинированной ЗГТ в как можно более ранние сроки после наступления менопаузы, т.е. до развития необратимых атеросклеротических изменений в сердце и сосудах, обусловленных дефицитом эстрогенов. Только при этом условии ЗГТ сможет обеспечить первичную профилактику ССЗ и улучшить качество жизни (КЖ) женщин в постменопаузальный период [51].

Постменопаузальные женщины, вошедшие в исследование, были разделены на 2 гр: 1 гр. (активного лечения) составили 23 пациентки, которым совместно с гинекологом по клиническим показаниям была назначена ЗГТ препаратом «Анжелик» — 1 мг 17β-эстрадиола и 2 мг ДРСП 1 раз в сут. ежедневно, во 2 гр. (гр. контроля) вошли 20 пациенток, по различным причинам (нежелание женщины, противопоказания к приему препарата со стороны гинеколога) не получавшие ЗГТ.

Длительность терапии составила 12 мес., по истечении которых проведено повторное обследование пациенток — изучение метаболического статуса, динамики МТ, оценка вазорегулирующей функции эндотелия и ТКИМ ОСА.

Исходных достоверных отличий между гр. по возрасту, уровню АД, частоте АГ и другим основным ФР выявлено не было.

Средний возраст женщин активной гр. составил 53,5 (50;55) лет и 54,4 (50-56) лет в гр. контроля. В гр. женщин с ЗГТ ИМТ составил 28,6 (26,1;33,3) кг/м<sup>2</sup>, от 94,0 (87;106) см, ОТ/ОБ 0,85 (0,81;0,90). У женщин гр. контроля ИМТ составил 30,0 (25,9;35,1) кг/м<sup>2</sup>, от 92,0 (87;109) см, ОТ/ОБ 0,85 (0,80;0,91). Частота МС составила 58% у женщин обеих гр.

Фиксированная низкодозовая комбинация, включающая натуральный эстроген — 1мг 17β-эстрадиола и прогестин — 2мг ДРСП (Анжелик), выбрана была не случайно для использования в этом исследовании. Во втором пересмотре Рекомендаций по диагностике и лечению МС ВНОК в главе, посвященной менопаузальному МС и ЗГТ, особое внимание уделено комбинации

эстрадиола с ДРСП, как преимущественной для женщин в постменопаузе с МС.

ДРСП — новый прогестаген, фармакологический профиль которого наиболее близок к эндогенному прогестерону по сравнению с другими синтетическими прогестагенами, применяющимися в настоящее время.

Результаты этой работы в целом продемонстрировали позитивное влияние ЗГТ 1 мг 17β-эстрадиола и 2 мг ДРСП на динамику АД, висцеральное Ож, метаболический статус, структурно-функциональное состояния артерий, клинику КС.

В гр. контроля к окончанию исследования выявлено достоверное снижение САД в течение сут., дневные часы и отчетливая тенденция к снижению САД в ночные часы (p=0,08). Достоверная динамика ДАД отсутствовала, хотя и отмечалась тенденция к снижению ДАД в течение сут., дневные и ночные часы.

В гр. ЗГТ к окончанию исследования отмечалась более выраженная динамика АД — достоверное снижение САД и ДАД в течение сут., дневные и ночные часы.

Различия между гр. лечения ЗГТ и контроля к окончанию наблюдения достоверны (таблица 4).

ДРСП является прогестагеном со свойствами антагониста рецепторов к альдостерону, т.е. обладает уникальными свойствами, не характерными для других синтетических прогестагенов. Благодаря антиальдостероновой активности ДРСП вызывает умеренно выраженное усиление экскреции натрия и воды [52].

В то время как в течение первого года приема других препаратов per os для гормональной терапии отмечается некоторое повышение уровня САД и эта тенденция сохраняется при продолжении лечения, антиминералокортикоидные свойства Анжелика способствуют снижению уровня АД у женщин в постменопаузе с АГ как на фоне монотерапии, так и при сочетанном его применении с различными антигипертензивными препаратами (АГП) [53].

В рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях было показано, что ДРСП,

Динамика МТ, ИМТ, ОТ и ОТ/ОБ  
на фоне комбинированной терапии эстрадиолом с дроспериноном (Анжелик)

	Гр. ЗГТ, n=23		Гр. контроля, n=20		p
	исходно	12 мес.	исходно	12 мес.	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,6 (26,1; 33,3)	28,1 (25,9; 31,7)*	30,0 (25,9; 35,1)	31,1 (25,9; 33,7)	<0,05
ОТ, см	94,0 (87; 106)	90,3 (87; 101)*	92,0 (87; 109)	95,2 (88; 106)*	<0,001
ОТ/ОБ, у.е.	0,85 (0,81; 0,90)	0,85 (0,80; 0,88)*	0,85 (0,80; 0,91)	0,86 (0,80; 0,89)	<0,05

Примечание: p — достоверность различий между гр. к окончанию исследования; \*p<0,05 — достоверность различий внутри гр.

являясь антагонистом альдостерона, оказывает значимое влияние на уровень АД у женщин в постменопаузе, страдающих АГ. У женщин с нормальным уровнем АД значимых изменений показателей АД не отмечено [54].

У женщин (n=14) с исходным уровнем среднесуточного САД  $\leq 130$  мм рт.ст. никакого изменения в величине САД не было зарегистрировано в течение всего периода терапии препаратом «Анжелик» —  $115,9 \pm 6,6$  мм рт.ст. исходно и  $113,8 \pm 6,2$  мм рт.ст. после 12 мес. терапии. Однако у женщин (n=9) с пограничным уровнем САД  $\geq 130$  мм рт.ст. перед началом исследования этот показатель достоверно снизился со  $140,0 \pm 6,8$  мм рт.ст. до  $120,0 \pm 8,7$  мм рт.ст. (p<0,001).

Аналогичная динамика присутствовала по уровню среднесуточного ДАД. У женщин (n=15) с исходным уровнем среднесуточного ДАД  $\leq 80$  мм рт.ст. достоверных изменений в уровне ДАД не было зарегистрировано в течение всего периода приема препарата «Анжелик» —  $73,1 \pm 3,6$  мм рт.ст. исходно и  $71,2 \pm 4,1$  мм рт.ст. после 12 мес. терапии. Однако у женщин (n=8) с пограничным уровнем ДАД  $\geq 80$  мм рт.ст. перед началом исследования этот показатель достоверно снизился с  $85,7 \pm 5,1$  мм рт.ст. до  $71,1 \pm 3,7$  мм рт.ст. (p<0,001).

Таким образом, можно судить о «нормализующем» влиянии «Анжелик» на уровень АД, за счет его снижения у больных с повышенными цифрами АД, и об отсутствии влияния на уровень АД у больных при нормальных его значениях.

Не менее важным свойством ДРСП является его способность воздействовать на висцеральную жировую ткань и дифференцировку адипоцитов, что препятствует увеличению объема висцерального жира, нормализует чувствительность к инсулину и липидный обмен. Эти свойства ДРСП крайне важны в профилактике МС и АГ у женщин в ранней постменопаузе.

Результаты исследований, в которых проводилось сравнение эффективности монотерапии эстрадиолом и препаратом «Анжелик» у женщин в постменопаузе с МС и АГ, показали, что только терапия «Анжеликом» приводила к уменьшению МТ, в то время как монотерапия эстрадиолом, напротив, вызывала ее увеличение [52].

В настоящем исследовании исходно у женщин обеих гр. выявлялось увеличение МТ с формированием неблагоприятного АО. Наибольшие изменения МТ, показателей, характеризующих АО, отмечены в гр. женщин, получавших ЗГТ.

На фоне приема препарата «Анжелик» отмечено достоверное и более выраженное, по сравнению с гр. контроля, снижение МТ, уменьшение ОТ и ОТ/ОБ (таблица 5).

Еще одним положительным свойством «Анжелика», позволяющим его использовать у женщин с МС, является его метаболическая нейтральность.

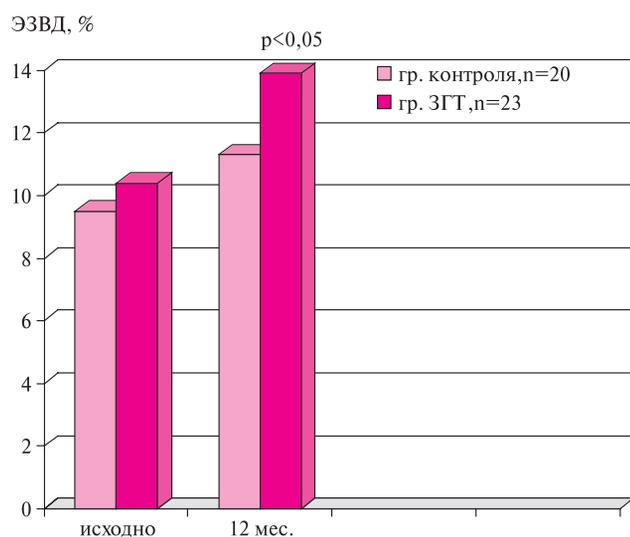
В группе женщин, получавших ЗГТ, наблюдались благоприятные изменения липидного спектра крови в сторону уменьшения его атерогенности, по сравнению с гр. контроля. В гр. активного лечения к окончанию исследования отмечено уменьшение уровня ОХС — с 5,5 до 5,1 ммоль/л, ХС ЛНП — с 3,3 до 2,9 ммоль/л, ТГ — с 2,0 до 1,7 ммоль/л и увеличение ХС ЛВП — с 1,30 до 1,35 ммоль/л (различия недостоверны). В гр. контроля к окончанию исследования отмечались противоположные изменения — повышение ОХС — с 5,4 до 5,6 ммоль/л, ХС ЛНП — с 2,9 до 3,4 ммоль/л, ТГ — с 1,9 до 2,1 ммоль/л и снижение ХС ЛВП — с 1,16 до 1,0 ммоль/л (различия недостоверны).

Уменьшение проявлений МС и АГ у женщин в ранней постменопаузе обусловлено, в большей мере, воздействием ДРСП, входящего в комбинированный препарат «Анжелик».

У женщин ЭД особенно усиливается в перименопаузальном периоде, что свидетельствует об участии гормонального компонента в патогенезе этих нарушений.

Эстрогены вызывают вазодилатацию посредством влияния на синтез NO, а также стимулируют открытие кальциевых каналов в клеточных мембранах ГМК сосудов. Наступление менопаузы и связанное с ней снижение уровней эстрогенов неблагоприятным образом сказывается на механизмах вазодилатации и снижения АД [21,40,41].

Исходных достоверных отличий в степени ЭЗВД у женщин обеих гр. выявлено не было. Несмотря на то, что в обеих гр. к окончанию



Примечание:  $p < 0,05$  – достоверность различий между гр.

Рис. 3 Результаты исследования ЭЗВД (%) на фоне комбинированной терапии эстрадиолом с дроспериноном (Анжелик)

исследования получена положительная реакция ПА после РГ, увеличение Д ПА было достоверно меньше в гр. контроля (прирост составил 7,6%), по сравнению с женщинами, принимавшими комбинированную терапию эстрадиолом с ДРСП (15%,  $p < 0,05$ ). Вызванная нитроглицерином вазодилатация ПА у женщин обеих гр. достоверно не различалась (рисунок 3).

Исходных достоверных отличий в величине ТКИМ ОСА не отмечено. У женщин в гр. ЗГТ к окончанию исследования выявлено уменьшение ТКИМ ОСА справа на 0,04 мм ( $p < 0,01$ ) и слева на 0,05 мм ( $p < 0,05$ ). В гр. контроля отмечена противоположная динамика – увеличение ТИМ ОСА справа и слева к окончанию исследования на 0,05 мм ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, в настоящем исследовании ПОМ (сосудистое ремоделирование, почечная дисфункция) у женщин происходило одновременно и достаточно рано, уже в пременопаузе, а выявленная тесная корреляция с метаболическими изменениями, возникающими в менопаузе, косвенно может свидетельствовать в пользу единства механизмов в повреждении почек и сосудов. Нарушение функции эндотелия представляет собой одно из центральных звеньев патогенеза кардиоренальных взаимоотношений, в т.ч. на самых ранних этапах их развития.

Поскольку риск фатальных ССО, оцениваемых с помощью системы SCORE, достигает у женщин уровней, характерных для мужчин в более старшем возрасте, абсолютные показатели риска у женщин в перименопаузе или ранней постменопаузе могут быть обманчиво низкими и маскировать значительное повышение относительного риска [10].

Только 5 (11,6%) постменопаузальных женщин, оцененных по системе SCORE, относились к категории высокого и очень высокого риска фатальных

ССО, абсолютный риск остальных женщин оценивался как умеренный или низкий.

Принимая во внимание результаты многих популяционных исследований, указывающих на важное прогностическое значение повышения ТКИМ и нарушения вазорегулирующей функции эндотелия, ряд авторов предлагает использовать показатели функции эндотелия и ТКИМ в качестве маркеров ранних (субклинических) атеросклеротических изменений артерий [26].

Важным с практической точки зрения представляются полученные данные о самостоятельном значении выявляемой МАУ и сниженной СКФ, что позволяет расширить гр. женщин с признаками субклинического поражения почек как органа-мишени.

Включение в обследование женщин переходного периода методов неинвазивной оценки структурно-функциональных изменений сосудистой стенки (ТКИМ и функциональной активности эндотелия), методов функционального исследования почек позволяет дополнительно стратифицировать женщин по риску ССО, особенно в тех случаях, где при использовании традиционных способов стратификации риска (оценка по шкале SCORE, Фремингемской шкале) оценочный ССР занижен.

У женщин в ранней постменопаузе с климактерическими нарушениями применение комбинированной терапии эстрадиолом и дроспериноном (Анжелик) способствует снижению МТ, уменьшению выраженности АО, благоприятным изменениям липидного спектра крови в сторону уменьшения его атерогенности и улучшению структурно-функционального состояния сосудистой стенки.

Способность ДРСП препятствовать увеличению объема висцерального жира, благоприятно влияя на липидные изменения в крови, структурно-функциональное состояние сосудистой стенки крайне важна в профилактике МС и АГ у женщин в ранней постменопаузе.

## Выводы

У большинства женщин в постменопаузальном периоде наблюдались неблагоприятные метаболические изменения липидного и углеводного гомеостаза, характерные для МС. Нарушения липидного обмена у женщин переходного периода выявлялись достаточно рано – уже в пременопаузе, но наибольшей выраженности, как в качественном, так и количественном отношении достигали в период ранней постменопаузы.

Структурно-функциональные изменения сосудистой стенки были выражены в большей степени у женщин в постменопаузальном периоде, по сравнению с женщинами, находящимися в пременопаузе. У постменопаузальных женщин наблюдались существенно более высокие значения ТИМ, по сравнению с женщинами в пременопаузе. При сравнимой

скорости кровотока во время РГ у лиц обеих гр., у постменопаузальных женщин не происходило соразмерного возрастания ЭЗВД ПА, по сравнению с женщинами в пременопаузальном периоде, что может указывать на сниженную чувствительность ПА к напряжению сдвига на эндотелий у этой категории женщин.

ПОМ: структурно-функциональные изменения сосудистой стенки, почечная дисфункция, у женщин происходило одновременно и достаточно рано, уже в пременопаузе, а выявленная тесная корреляция с метаболическими изменениями, возникающими в менопаузе, косвенно может свидетельствовать в пользу единства механизмов в повреждении почек и сосудов. Нарушение функции эндотелия представляет собой одно из центральных звеньев патогенеза кардиоренальных

взаимоотношений, в т.ч. на самых ранних этапах их развития.

Включение в обследование женщин переходного периода методов неинвазивной оценки структурно-функционального состояния сосудистой стенки и функционального состояния почек позволяет дополнительно стратифицировать женщин по риску ССО, особенно в тех случаях, где при использовании традиционных способов стратификации риска оценочный ССР занижен.

Анжелик — препарат для комбинированного режима ЗГТ — обеспечивает новый альтернативный подход к ведению женщин в постменопаузе и, благодаря дополнительным терапевтическим преимуществам, превосходит возможности других препаратов, применяющихся с традиционной целью «замещения гормонов».

## Литература

1. Wu S., Chou P., Tsai S., et al. The impact of years since menopause on the development of impaired glucose tolerance. *J Clin Epidemiol* 2001;54:117-20.
2. Toth M.J., Tchernof A., Sites C.K., Poehlman E.T. Effect of menopausal status on body composition and abdominal fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24(2):226-31.
3. Podzolkova I.M., Podzolkov V.I., Glazkova O.L. Metabolic syndrome at women: two sides of one problem. *Obstetrics and gynecology* 2003; 6:28-33. Russian (Подзолкова И.М., Подзолков В.И., Глазкова О.Л. Метаболический синдром у женщин: две грани одной проблемы. *Акуш гинек* 2003; 6: 28-33).
4. Brochu M., Starling R.D., Tchernof A., et al. Visceral adipose tissue is an independent correlate of glucose disposal in older obese postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2378-84.
5. Rendell M., Hulthen U.L., Tornquist C., et al. Relationship between abdominal fat compartments and glucose and lipid metabolism in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:744-9.
6. Hernandez-Ono A., Monter-Carreola G., Zamora-Gonzalez J., et al. Association of visceral fat with coronary risk factors in population-based sample of postmenopausal women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 26:33-9.
7. Van Pelt R.E., Evans E.M., Schechtman K.B., et al. Waist circumference vs body mass index for prediction of disease risk in postmenopausal women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 1183-8.
8. Lovergrove J.A., Silva KDRR, Wright J.W., Williams C.M. Adiposity, insulin and lipid metabolism in post-menopausal women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26:475-86.
9. Atsma F., Bartelink MLEL, Grobbee D.E., et al. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 2006; 13: 265-79.
10. Tremollieres F.A., Pouilles J.M., Cauneille C., Ribot C. Coronary heart disease risk factors and menopause: a study in 1684 French women. *Atherosclerosis* 1999; 142(2): 415-23.
11. Anichkov D.F., Shostak N.F., Zhuravleva A.D. **Menopause and cardiovascular risk.** *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2005; 1(1):37-42. Russian (Аничков Д.Ф., Шостак Н.Ф., Журавлева А.Д. Менопауза и сердечно-сосудистый риск. *Рационал Фармакотер кардиол* 2005; 1(1): 37-42).
12. Carr M. The emergence of metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2404-11.
13. Ding E.L., Song Y., Malik V.S., Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295: 1288-99.
14. Mancia G., Bombelli M., Corrao G., et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage and prognosis. *Hypertension* 2007; 49: 40-7.
15. Cuspidi C., Valero C., Giudici V., et al. Metabolic syndrome and multiple organ damage in essential hypertension. *Blood Press* 2008; 17 (4): 195-203.
16. Dzherieva I.S., Volkova I.N. Arterial hypertension and metabolic disorders. *Klin Med.* 2010;88(2):4-8. Russian (Джериева И.С., Волкова И.Н. Артериальная гипертензия и метаболические нарушения. *Клин мед* 2010; 88 (2): 4-8).
17. McDonald S.P., Maguire G.P., Duarte N., et al. Carotid and intima-media thickness, cardiovascular risk factors and albuminuria in a remote Australian Aboriginal community. *Atherosclerosis* 2004; 177(2): 423-31.
18. Saginova E.A., Galljamov M.G., Severova M.M., et al. The Role of leptin, adiponectin and insulin-resistance markers in development of early stages of chronic kidney disease and atherosclerosis of carotid arteries in obese patients. *Ter Arkh* 2011;83(6):47-53. Russian (Сагинова Е.А., Галлямов М.Г., Северова М.М. и др. Роль лептина, адипонектина и маркеров инсулинорезистентности в развитии ранних стадий хронической болезни почек и атеросклероза сонных артерий у больных ожирением. *Тер архив* 2011;83(6): 47-53).
19. Saginova E.A., Fedorova E.Ju., Fomin V.V., et al. Formation of defeat of kidneys at patients with obesity. *Ter Arkh* 2006; 78(5):36-41. Russian (Сагинова Е.А., Федорова Е.Ю., Фомин В.В. и др. Формирование поражения почек у больных ожирением. *Тер архив* 2006; 78(5): 36-41).
20. Zotova I.V., Zatejwikov D.A., Sidorenko B.A. Synthesis of Nitric Oxide and Development of Atherosclerosis. *Kardiologiya* 2002;42(4):58-65. Russian (Зотова И.В., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза. *Кардиология* 2002;42(4):58-65).
21. Mendelsohn M., Karas R. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999; 340:1801-11.
22. Veber V.R. Arterial hypertension in postmenopausal women. *Serdce* 2006; 7(31):346-52. Russian (Вебер В.Р. **Артериальная гипертензия у женщин** в постменопаузальном периоде. *Сердце* 2006; 7(31):346-52).
23. McEniery CM, Wilkinson IB, Avolio AP. Age, hypertension and arterial function. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34(7):665-71.
24. Sharipova G.H., Saidova M.A., Balahonova T.V., et al. Affection of target organs in hypertensive patients with and without metabolic syndrome. *Ter Arkh* 2009; 81(6):67-73. Russian (Шарипова Г.Х., Саидова М.А., Балахонова Т.В. и др. Особенности поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертензией с наличием и в отсутствие метаболического синдрома. *Тер архив* 2009; 81(6):67-73).

25. Chambless L.E., Folsom A.R., Clegg L.X., et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: ARIC study. *Am J Epidemiol* 2000; 151:478-87.
26. Ogata T., Yasaka M., Yamagishi M., et al. Atherosclerosis found on carotid ultrasonography is associated with atherosclerosis on coronary intravascular ultrasonography. *J Ultrasound Med* 2005; 24: 469-74.
27. Moiseev V.S., Kabalava Zh.D. Cardiorenal syndromes (pathogenetic, clinicodiagnostic, prognostic and therapeutic aspects. *Ter Arkh* 2011; 83 (12): 5-11. Russian (Моисеев В.С., Кабалава Ж.Д. Кардиоренальные синдромы (патогенетические, клинко-диагностические, прогностические и терапевтические аспекты). *Тер архив* 2011; 83 (12): 5-11).
28. Bondar I.A., Klimontov V.V., Simakova A.I. Obesity and chronic kidney disease. *Ter Arkh* 2011; 83(6):66-70. Russian (Бондарь И.А., Климонтов В.В., Симакова А.И. Ожирение и хроническая болезнь почек. *Тер архив* 2011; 83(6):66-70).
29. Muhin N.A., Fomin V.V., Lebedeva M.V. Hyperuricemia as a component of cardiorenal syndrome. *Ter Arkh* 2011;83(6):5-13. Russian (Мухин Н.А., Фомин В.В., Лебедева М.В. Гиперурикемия как компонент кардиоренального синдрома. *Тер архив* 2011;83(6):5-13).
30. Muhin N.A. The chosen lectures on internal diseases. M.: Litterra 2006. pp.74-95. Russian (Мухин Н.А. Избранные лекции по внутренним болезням. М.: «Литтера» 2006:74-95).
31. Novikova M.S., Shilov E.M., Borisov V.V. Hyperfiltration is an early sign of evolving chronic renal disease in males with metabolic syndrome. *Ter Arkh* 2010; 82(4):52-6. Russian (Новикова М.С., Шилов Е.М., Борисов В.В. Гиперфильтрация – ранний признак развития хронической болезни почек у мужчин с метаболическим синдромом. *Тер архив* 2010; 82(4):52-6).
32. Kobalava Zh.D., Villeval' de S.V., Efremovseva M.A. Independent Diagnostic Value of Microalbuminuria and Glomerular Filtration Rate in Patients With Arterial Hypertension for Detection of Subclinical Renal Involvement. *Kardiologia* 2010; 50(4):12-7. Russian (Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Ефремовцева М.А. Самостоятельное диагностическое значение микроальбуминурии и расчетной скорости клубочковой фильтрации у больных артериальной гипертензией для выявления субклинического поражения почек. *Кардиология* 2010; 50(4):12-7).
33. Muhin N.A., Fomin V.V., Saginova E.A., et al. Endotelial dysfunction and defeat of kidneys at obesity. *Vestn Ross Akad Med Nauk* 2006; 12:25-31. Russian (Мухин Н.А., Фомин В.В., Сагинова Е.А. и др. Эндотелиальная дисфункция и поражение почек при ожирении. *Вестн РАМН* 2006; 12:25-31).
34. Fomina I.G., Bragina A.E., Gajdamakina N.E., Salimzhanova Ju.N. Renal hemodynamics and glomerular filtration rate in men and women with arterial hypertension at the age of 40-60 years. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2007; 3(5):69-72. Russian (Фомина И.Г., Брагина А.Е., Гайдамакина Н.Е., Салимжанова Ю.Н. Почечная гемодинамика и клубочковая фильтрация у больных с гипертонической болезнью в возрасте 40-60 лет. *Рациональная фармакотерапия кардиолог* 2007; 3(5): 69-72).
35. Novikova M.S., Kutyrina I.M., Shilov E.M. Current methods for measuring the glomerular filtration rate in persons with normal weight and overweight. *Ter Arkh* 2010; 82(3):67-71. Russian (Новикова М.С., Кутырина И.М., Шилов Е.М. Современные методы определения скорости клубочковой фильтрации у лиц с нормальной и избыточной массой тела. *Тер архив* 2010; 82(3): 67-71).
36. Deanfield J., Donald A., Ferri C., et al. Endothelial function and dysfunction. Part 1: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: A statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertension* 2005; 23(1): 7-17.
37. Matthews K.A., Meilahn E., Killer L.H. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *New Engl J Med* 1989; 321: 641-6.
38. Van Beresteijn E.C.H., Korevaar J.C., Huijbregts P.C.W. Perimenopausal increase in serum cholesterol: A 10-year longitudinal study. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 383-92.
39. Da Luz P.L., Favarato D., Faria-Neto Junior J.R., et al. High Ratio of Triglycerides to HDL-Cholesterol Predicts Extensive Coronary Disease. *Am J Cardiol* 2005; 96:1640-3.
40. Gambacciani M., Pepe A. Vasomotor symptoms and cardiovascular risk. *Climacteric* 2009; (Suppl 1):32-5.
41. Smetnik V.P., Shestakova I.G. Menopause and cardiovascular system. *Ter Arkh* 1999; 71(10): 61-5. Russian (Сметник В.П., Шестакова И.Г. Менопауза и сердечно-сосудистая система. *Тер архив* 1999; 71(10): 61-5).
42. Jakovlev V.M., Jagoda A.V., Yakovlev V.M., Ягода А.В. Metabolic syndrome and vascular endothelial. *Stavropol': Stavropol'e*; 2008. pp.187-192. Russian (Метаболический синдром и сосудистый эндотелий. Ставрополь: Ставрополье; 2008: 187-92).
43. Manson J.E., Allison M.A., Rossouw J.E., et al. Estrogen therapy and coronary artery calcification. *N Engl J Med* 2007; 356: 2591.
44. Jeon G.-Ho, Kim S. H., Yun S.-Ch., et al. Association between serum estradiol level and coronary artery calcification in postmenopausal women. *Menopause* 2010; 17(5):902-7.
45. Recommendations of experts of Russian scientific cardiologists society for the functional state of buds and prognostication of cardiovascular risk. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2008; 7(6), suppl. 3. Russian (Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по функциональному состоянию почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008; 7(6), приложение 3).
46. Muhin N.A., Fomin V.V., Moiseev S.V. Microalbuminuria, a universal marker of unfavourable prognosis. *Klin Med* 2008; 86(11): 4-9. Russian (Мухин Н.А., Фомин В.В., Моисеев С.В. Микроальбуминурия – универсальный маркер неблагоприятного прогноза. *Клин мед* 2008; 86(11): 4-9).
47. MCCullough P.A., Li S., Jurkovic T.C., et al. Keep Investigators. CKD and cardiovascular disease in screened high-risk volunteer and general populations: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis* 2008; 51(4) Suppl.2: 38-45.
48. Wolf G., Chen S. Leptin and renal disease. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1-11.
49. Indraratna P.L., Williams K.M., Graham G.G., Day R.O. Hyperuricemia, cardiovascular disease, and the metabolic syndrome. *J Rheumatol* 2009; 36(12): 2842-3.
50. Lee J.E., Kim Y.G., Choi Y.H., et al. Serum uric acid is associated with microalbuminuria in prehypertension. *Hypertension* 2006; 47(5): 962-7.
51. Chazova I.E., Smetnik V.P., Balan V.E., et al. Consensus of the Russian cardiologists and gynaecologists: conduct of women in peri- and postmenopause with a cardiovascular risk. *Consilium medicum* 2008; 10(6):258-64. Russian (Чазова И.Е., Сметник В.П., Балан В.Е. и др. Консенсус Российских кардиологов и гинекологов: ведение женщин в перименопаузе с сердечно-сосудистым риском. *Cons med* 2008; 10(6):258-64).
52. Yikorkala O. Drospirenon-progestin with a unique cardiovascular profile, for safe contraception and treatment of menopausal symptoms. *Climacteric* 2005; 8 (suppl):1-3.
53. Tarasova M.A., Jarmolinskaja M.I., Solov'eva O.A., Sahnovskaja M.A. Influence of replaceable therapy 17beta-estradiol in a combination with drospirenone, on dynamics of arterial pressure, endotelial-dependent and endotelial-independent vasodilatation at women in a postmenopause. *Z Acus zen bolezn* 2007; LVI(2): 3-8. Russian (Тарасова М.А., Ярмолинская М.И., Соловьева О.А., Сахновская М.А. Влияние заместительной терапии 17В-эстрадиолом в сочетании с дроспиреноном на динамику артериального давления, эндотелий-зависимую и эндотелий-независимую вазодилатацию у женщин в постменопаузе. *Ж Акушер жен бол* 2007; LVI (2): 3-8).
54. Archer D. Efficacy and safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a double blind, randomized multicenter trial. *Menopause* 2005; 12(6):716-27.