

# Рання менопауза як специфічний фактор серцево-судинного ризику в жінок

О.І. Мітченко, Г.Я. Ілюшина

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** серцево-судинних захворювань, фактори ризику, жінки, рання менопауза

Одним із усталених кардіологічних міфів до останнього часу було уявлення про те, що ризик розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) та їх ускладнень вищий у чоловіків, ніж у жінок, однак ця думка поступово змінюється. Згідно з рекомендаціями з профілактики ССЗ Європейського товариства кардіологів в 2012 р. смертність від ССЗ у Європі становила 42% серед жінок, тоді як у чоловічій популяції – 38% [1]. В Україні, відповідно до статистичних даних МОЗ, у 2012 р. також спостерігалось переважаюче рівня смертності від ССЗ у жінок – 57,2% проти 42,8% у чоловіків, до того ж в 2014 р. цей показник збільшився до 75,4% у жінок проти 59,0% у чоловіків [2]. Ці показники, можливо, дещо завищені, враховуючи низьку поширеність постмортальної верифікації діагнозу в Україні, однак соціально-економічний тягар проблем, пов'язаних із поширенням ССЗ у жіночій популяції, зростає, і ця тенденція буде лише посилюватися у зв'язку з поступовим збільшенням чисельності жінок старшого віку.

Існують особливості епідеміології, симптоматики, динаміки розвитку та прогнозу ССЗ у жінок порівняно з чоловіками і ці відмінності досить суттєві. Насамперед слід враховувати, що такі фактори, як артеріальна гіпертензія (АГ), високий рівень тригліцеридів і цукровий діабет (ЦД) мають більш виражений вплив на серцево-судинний ризик у жіночій популяції, порівняно з чоловічою [3]. Крім того, перебіг ішемічної хвороби серця (ІХС) у жінок характеризується менш вираженим больовим синдромом, поряд із більш несприятливим прогнозом гострого коронарного синдрому [4]. Це зумовлено відтермінованою, приблизно на 10 років, маніфестацією ССЗ у жінок порівняно з чоловіками [5]. До настання

менопаузи жіночий організм має ефективний захист від зовнішніх викликів завдяки естрогенам, які сприятливо впливають на метаболізм ліпідів, глюкози, судинний тонус, процеси коагуляції та фібринолізу і гальмують розвиток та прогресування атеросклерозу [6]. Дефіцит статевих гормонів у постменопаузі у жінок – пусковий фактор, насамперед, у всьому ланцюзі проатерогенних змін ліпідного спектра крові завдяки геномним та негеномним ефектам гіпоестрогенії, який призводить до підвищення рівня загального холестерину (ХС), ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), зменшення рівня антиатерогенних ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). Проте супутні хронічні захворювання, що вже розвинулися до того часу, можуть маскувати клінічну картину іншою коморбідною симптоматикою й ускладнювати діагностику ССЗ. Це призводить до того, що жінок рідше направляють на консультацію до кардіолога, пізніше призначають адекватне медикаментозне лікування, а своєчасність та повнота надання інвазивного та хірургічного лікування у них значно поступається порівняно з чоловічою когортою. Як наслідок, рівень захворюваності і смертності від ССЗ у жінок у постменопаузальний період різко зростає та перевищує цей показник у чоловічій популяції [7].

Наслідком недооцінки та помилкового тлумачення больового синдрому у жінок є так званий Єнтл синдром (Yentl syndrome), тобто «недостатнє використання діагностичних і терапевтичних процедур та знижена настороженість лікарів в оцінці ризику коронарних подій у жінок порівняно з пацієнтами чоловічої статі» [8]. Ситуація ускладнюється також тим, що нерідко результати тестів з фізичним навантаженням у

жінок бувають неінформативними, а при проведенні коронарографії виявляються інтактні коронарні артерії або відсутність значущого стенозу, причому не враховується можливість ерозії та розриву атеросклеротичної бляшки, що росте не в порожнину коронарних судин, а в товщу судинної стінки, як було підкреслено в останніх публікаціях Європейського товариства кардіологів [9] та Європейського товариства гендерної медицини (<http://www.gendermedicine.org>). Сам термін набув розголосу після публікації в 1991 р. в журналі *New England Journal of Medicine* лікарем Бернадін Хейлі статті під назвою «The Yentl Syndrome», в якій вона наголосила на потребі переглянути погляди кардіологів на коронарну патологію як тільки «чоловічу проблему» і обґрунтувала необхідність рівноправного ставлення медиків до пацієнтів жіночої статі за аналогією з вимогою героїні Барбари Стрейзанд з однойменного мюзиклу «Єнтл», в якій молода дівчина з провінційного містечка відстоювала своє право на освіту нарівні з чоловіками [10, 11].

Слід визнати, що донедавна більшість багаточисельних контрольованих досліджень у кардіології проводилися переважно серед чоловіків з урахуванням їх відносно ранньої захворюваності і смертності. Дотепер усі рекомендації з профілактики та лікування ССЗ розроблялися без урахування статевих відмінностей [12]. Саме тому вкрай очікуваною і важливою була поява в нових рекомендаціях Європейського товариства кардіологів з профілактики серцево-судинних захворювань (2016) переліку специфічних факторів серцево-судинного ризику, характерних саме для осіб жіночої статі, до яких було віднесено ряд акушерських ускладнень (пре-еклампсія, гестаційна гіпертензія, гестаційний діабет, передчасні пологи), а також такі суто жіночі варіанти патології, як полікістоз яєчників і рання або передчасна ( $\leq 40$  років) менопауза [13].

В останні роки завдяки зусиллям Міжнародної асоціації з менопаузи саме менопаузальному стану як специфічному фактору ризику ССЗ у жінок стали приділяти більше уваги. Ще у 1997 р. С. Spencer було введено специфічний термін «менопаузальний метаболічний синдром» (ММС), який характеризується дисліпідемією, порушенням вуглеводного обміну, центральним типом ожиріння, розвитком АГ, підвищеним вмістом сечової кислоти у крові, порушеннями в системі згортання крові, гіперактивацією симпатoadреналової системи на тлі гіпоестрогенії в

менопаузі [14]. Основою гіпотези про гендерні розбіжності в патогенезі МС у чоловіків і жінок слугував постулат про те, що у чоловіків провідним предиктором МС є абдомінальне ожиріння незалежно від віку; у жінок, навпаки, основними пусковими моментами формування метаболічного синдрому (МС) можуть бути ЦД і менопауза. Висловлено думку про те, що менопауза – це природна модель інсулінорезистентного стану та ендотеліальної дисфункції. Крім того, на ММС слід акцентувати увагу ще тому, що понад 50% пацієнтів з АГ складають жінки в період менопаузи [15] на тлі зростання порушень вуглеводного обміну, причому частота виявлення ЦД 2-го типу у жінок у 40–50 років становить 3–5%, а у 60 років – зростає до 10–20%, тобто порушення вуглеводного обміну неухильно прогресують з віком. Найбільш уразливим періодом життя жінки є перименопауза [16], тобто початковий період зниження функції яєчників протягом 5–10 років до настання менопаузи та період 5–10 років після остаточного припинення менархе, що супроводжується критичним зниженням рівня естрогенів. Відомо, що першопричиною ще одного з основних проявів ММС, яким є вісцеральне ожиріння, є збільшення рівня тестостерону, що корелює із показниками окружності талії та кількістю абдомінального жиру за даними комп'ютерної томографії [17]. У жінок у постменопаузі знижуються рівні білка, який зв'язує статеві стероїди, що призводить до підвищення концентрації вільного тестостерону [123], гіперандрогенії, а також сприяє формуванню абдомінального ожиріння. Таким чином, практично всі метаболічні порушення, що виникають після менопаузи, взаємопов'язані і ще більше посилюють несприятливий вплив дефіциту статевих гормонів на серцево-судинну систему [18, 19].

У наш час середня тривалість життя жінок у Європі перевищує 80 років, а вік настання менопаузи значно не змінюється (в середньому становить 51,3 року), то тривалість постменопаузи в європейських країнах становить приблизно 30–40% від загальної тривалості їх життя. Отже, хоча своєчасна менопауза і належить до фізіологічних явищ, вона також може бути передвісником багатьох потенційних проблем зі здоров'ям, які в подальшому впливатимуть не тільки на якість, а й на тривалість життя жінки. Пацієнткам же, у яких спонтанна або ятрогенна менопауза настає дочасно, тобто у віці до 40–45 років, при-

таманий більш високий ризик розвитку не тільки ССЗ, а й остеопорозу, афективних розладів та деменції [20, 21].

Рання менопауза і хірургічна менопауза порівняно з фізіологічною менопаузою підвищують ризик розвитку ІХС відповідно в 3 і 7 разів згідно з дослідженням Multi-Ethnic Study Atherosclerosis [22]. Хірургічна менопауза вже сама по собі є незалежним чинником ризику ССЗ і сприяє більш швидкій маніфестації інших факторів ризику [23]. В останні роки значно почастишали захворювання серцево-судинної системи у жінок, які перенесли тотальну овариєктомію в репродуктивному стані, порівняно зі здоровими жінками-однолітками. Це пояснюється насамперед реакцією тканин, що мають рецептори до жіночих гормонів, на виражену гіпоестрогенію, яка стрімко розвинулася в умовах відсутності фізіологічної адаптації організму до нових умов. Особливо гострим це питання постало після публікації в 2015 р. L.E. Corona та співавторами даних про те, що майже кожна 5-та гістеректомія або гістероваріоектомія у жінок репродуктивного віку проводиться даремно, без достатніх об'єктивних показань до хірургічного втручання [24].

Формування хірургічної менопаузи характеризується різким зниженням рівня статевих гормонів, які відіграють істотну роль у регуляції судинного тонуусу, і може сприяти швидкому розвитку ССЗ. Слід враховувати, що ефекти естрогенів багатопланові, а рецептори до них перебувають як в коронарних судинах, так і безпосередньо в міокарді. Виділяють два типи естрогенових рецепторів:  $\alpha$  і  $\beta$ . Шляхи реалізації дії естрогенів також два: геномний і негеномний. Геномний шлях реалізується за допомогою ліганд-активованого фактора транскрипції в ядрі клітини і під впливом естрогену стимулюється експресія нуклеотидів. Цим шляхом реалізуються довгострокові ефекти естрогенів, наприклад, їх позитивний вплив на ліпідний та вуглеводний обмін. Саме так під впливом естрогенів знижуються рівні атерогеного ХС ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності, а також зростають антиатерогенні фракції ЛПВЩ. Негеномні ефекти естрогенів реалізуються у вигляді швидких реакцій, наприклад, за допомогою впливу на систему оксиду азоту, що зумовлює реакцію судин у вигляді вазодилатації.

Ранні діагностичні маркери атеросклеротичного ураження можна виявляти шляхом ультраз-

вукового дослідження сонних артерій відповідно до останніх Рекомендацій Європейського товариства кардіологів 2011 та 2012 рр., а також рекомендацій Асоціації кардіологів України 2011 р. Це дозволяє виділити контингент пацієнтів з дуже високим ризиком за рахунок реєстрації не лише потовщення комплексу інтима-медіа (КІМ) сонних артерій, а насамперед безпосереднє виявлення атеросклеротичних бляшок у каротидах. Відомо, що нормальною характеристикою товщини КІМ згідно з Рекомендаціями Європейського товариства гіпертензії (ESH, 2013) вважається показник до 0,9 мм, а значення 0,9–1,3 мм оцінюється відповідно як потовщення КІМ. Проте слід зважати на зауваження щодо гендерних та вікових норм згідно з Рекомендаціями Американського товариства ехокардіографії (2008), причому за гендерну та вікову норму для жінок перименопаузального віку вважали товщину КІМ < 0,77 мм у віці 45–55 років. Атеросклеротичну бляшку рекомендовано діагностувати при товщині КІМ понад 1,3 мм або якщо товщина КІМ на 50% перевищує товщину прилеглих ділянок [25].

На теперішній час існують лише поодинокі дослідження, які свідчать про можливий позитивний вплив на стан серцево-судинної системи менопаузальної гормональної терапії (МГТ), яка призначається з метою поліпшення перебігу постхірургічного клімактеричного синдрому. Категоричні застереження проти застосування МГТ в лікуванні ССЗ у жінок у менопаузі, які сформувалися після результатів досліджень WHI та HERS, поступово розвіюються, змінюючись на виважений розгляд позитивного впливу МГТ в заходах первинної профілактики в межах «терапевтичного вікна», а саме призначення її у жінок в перименопаузі у віці до 60 років та не пізніше 10 років після настання менопаузи. Останні підсумки цієї проблеми викладені у міждисциплінарних документах – Глобальному Консенсусу щодо гормональної терапії в менопаузі (Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy, 2013) [26] та Практичній Настанові щодо ведення менопаузи (A Practitioner's Toolkit for Managing the Menopause, 2014) [27], які є позицією Міжнародного товариства з менопаузи та погоджені зі світовими товариствами та асоціаціями. Проте конкретні розробки, що стосуються кардіологічної оцінки перспектив застосування МГТ в первинній профілактиці серцево-судинного ризику у пацієнток репродуктивного

віку після гістероваріоектомії, мають поодинокий та часом суперечливий характер, що стало підґрунтям проведеного нами дослідження, результати якого знайшли своє подальше відображення у міждисциплінарному Національному консенсусі щодо ведення пацієнок у клімактерії, 2016 [28].

На базі ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України» проведено обстеження 112 жінок з гіпертонічною хворобою (ГХ) та ММС у віці ( $46,14 \pm 1,60$ ) року. ГХ II стадії 1–2-го ступеня на тлі постхірургічної (ПХМ) та ранньої фізіологічної менопаузи (РФМ) діагностували відповідно до рекомендацій Європейського товариства з гіпертензії / Європейського товариства кардіологів (2013) та рекомендацій Асоціації кардіологів України (2011, 2014). Строк менопаузи в усіх групах – 2–5 років. Анамнез АГ збігався зі строком менопаузи.

Пацієнти сформували 3 клінічні групи обстеження. До 1-ї групи увійшло 37 хворих ГХ, МС ( $45,70 \pm 1,45$ ) року) та ПХМ, сформованою після гістероваріоектомії в репродуктивному віці, яким не призначалась МГТ. До 2-ї групи увійшло 37 хворих ГХ, МС ( $44,90 \pm 1,82$ ) року) та ПХМ, яким для усунення посткастраційних клімактеричних симптомів призначалась МГТ у вигляді фіксованої низькодозової комбінації, що містить 1 мг естрадіолу та 5 мг дідрогестерону. До 3-ї групи склали 38 хворих ГХ, МС ( $47,83 \pm 1,70$ ) року) на тлі РФМ, МГТ їм не призначалась.

Обстеження включало антропометричні дослідження, вимірювання офісного артеріального тиску (АТ), добове моніторування АТ (ДМАТ), ехокардіографію (ЕХОКГ), велоергометрію для виключення ІХС, визначення товщини КІМ загальної сонної артерії з використанням уніфікованої методики та порівняння з віковим і статевим процентилем з Європейського дослідження Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS) та Консенсусу Американського товариства ехокардіографії (2011). До лабораторних методів дослідження, окрім рутинних загальноклінічних аналізів, входило вивчення показників ліпідного та вуглеводного обмінів. Визначення інсулінорезистентності проводилось за допомогою індексу НОМА. Після проведення комплексу обстеження всім хворим визначався серцево-судинний ризик за європейськими шкалами: SCORE (стандартна шкала), SCOREHDL (з урахуванням ХС ЛПВЩ), SCOREBMI (з урахуванням

індексу маси тіла), SCORE з урахуванням ультразвукового дослідження (УЗД) каротид, а також PROCAM, FRAMINGHAM, DRS, IRIS II.

Згідно з отриманими результатами, в жінок репродуктивного віку з ГХ та ММС на тлі ПХМ, які не приймали МГТ, проатерогенні порушення ліпідного обміну були найбільші, зокрема у них виявлено ізольовану гіперхолестеринемію (51,3%), комбіновану дисліпідемію (29,7%) та всі дисліпідемії (86,5%) в цілому. Крім максимального виявлення гіпертригліцеридемії (8,1%), за всіма ж останніми параметрами 2-га група жінок, що приймали МГТ, займала проміжне місце між 1-ю та 3-ю групами. Встановлено, що у жінок репродуктивного віку з ГХ та ММС на тлі ПХМ, які не приймали МГТ, зареєстровано достовірно більші значення КІМ сонних артерій серед обстежених ( $P < 0,01$ ), а також найбільший відсоток виявлення (83,7%) ранніх маркерів атеросклерозу у вигляді атеросклеротичних бляшок у каротидах. У пацієнок 2-ї групи, які приймали МГТ, атеросклеротичні бляшки реєструвалися достовірно рідше – лише у 2 випадках (5,4%) і були критерієм заміни МГТ на негормональні адаптивні методи лікування.

Встановлено, що в жінок репродуктивного віку з ГХ та МС на тлі ПХМ, які не приймали МГТ, зареєстровані достовірно більші порушення вуглеводного обміну: зростання рівнів глюкози натще ( $P < 0,01$ ), інсулінорезистентності за індексом НОМА та глікозильованого гемоглобіну порівняно з аналогічними хворими на МГТ або з РФМ.

Виявлено, що для оптимальної оцінки серцево-судинного ризику у жінок репродуктивного віку з ГХ та МС на тлі ПХМ та РФМ поряд із стандартною шкалою SCORE доцільно використовувати шкалу з урахуванням атеросклеротичних бляшок за даними УЗД сонних судин; враховуючи глибину порушень вуглеводного обміну на тлі менопаузи, слід враховувати також ризик виникнення ЦД 2-го типу і його судинних ускладнень за шкалами DRS та IRIS-II.

Отримані результати дозволили рекомендувати всім пацієнткам з ГХ, ММС на тлі РФМ та ПХМ, які приймають МГТ для усунення посткастраційних клімактеричних розладів, обов'язково щорічно поряд з гінекологічним та онкологічним оглядами проходити обстеження у кардіолога з реєстрацією УЗД сонних артерій. Виявлення атеросклеротичних бляшок за результатами УЗД каротид має бути критерієм заміни МГТ на негормональні адаптивні методи лікування.

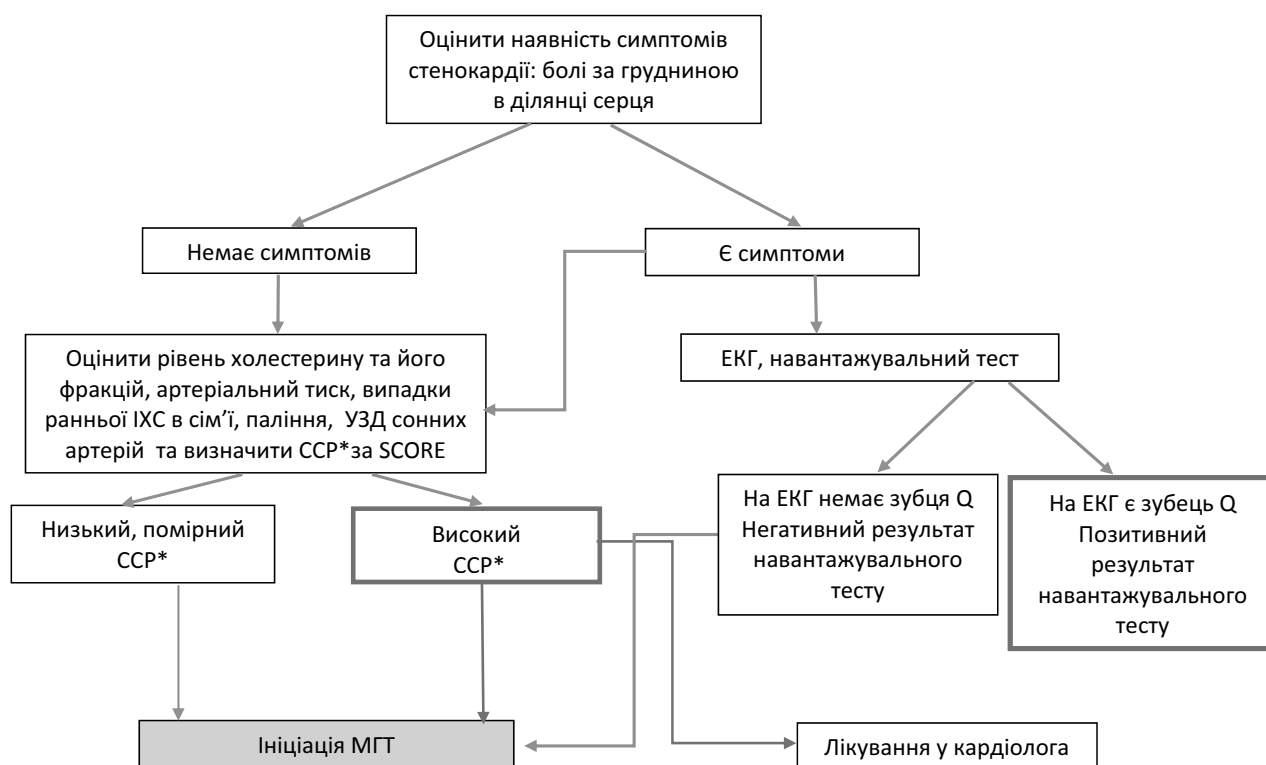


Рисунок. Алгоритм обстеження у кардіолога.

Усі отримані доробки стали підґрунтям для викладення детального алгоритму обстеження у кардіолога перед призначенням МГТ, що стосується всіх жінок, які входять у межі «терапевтичного вікна можливостей», а особливо жінок з ранньою менопаузою. Цей алгоритм увійшов до міждисциплінарного Національного консенсусу щодо ведення пацієнток у клімактерії (2016) (рисунок).

Таким чином, згідно з висновками міжнародних медичних досліджень та результатами вітчизняних спеціалістів суміжних спеціальностей, проблема гендерного підходу до вирішення актуальних питань діагностики, лікування та профілактики ССЗ у пацієнток жіночої статі перехідного віку, а особливо у хворих з ранньою менопаузою, постає з особливою актуальністю. На теперішній час приділяється велика увага впливу як ендогенних, так і екзогенних статевих гормонів у вигляді МГТ на стан жіночого здоров'я, серцево-судинної системи, ефективність терапії. Розуміння особливостей жіночого організму дозволить підбирати найбільш ефективні стратегії як для попередження серцево-судинної патології, так і для ефективною та безпечною тера-

пії. Безперечно, необхідні подальші глибокі дослідження зв'язку між гормональним статусом і серцево-судинним ризиком у жінок, вивчення особливостей клінічних проявів ІХС у пацієнток жіночої статі, комплексний аналіз стану судин центрального та периферичного кровообігу та детальна розробка ефективних і безпечних протоколів лікування для упередження розвитку серцево-судинних ускладнень.

## Література

1. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) / J. Perk, G. De Backer, H. Gohlke [et al.] // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33. – P. 1635–1701.
2. Корнацький В.М. Методологія профілактики і ранньої діагностики хвороб системи кровообігу в сучасних умовах / В.М. Корнацький, А.П. Дорогой, Д.М. Мороз // Укр. кардіол. журн. – 2015. – № 1. – С. 75–80.
3. Горбась І.М. Ішемічна хвороба серця: епідеміологія і статистика / І.М. Горбась // Здоров'я України. – 2009. – № 3/1. – С. 34–35.
4. Fifteen-year trends in awareness of heart disease in women: results of a 2012 American Heart Association national survey /

- L. Mosca, G. Hammond, H. Mochari-Greenberger, et al. // *Circulation*.– 2013.– Vol. 127(11).– P. 1254–1263.
5. Heart Disease and Stroke Statistics-2015 Update: A Report From the American Heart Association / D. Mozaffarian, E.J. Benjamin, A.S. Go, et al. // *Circulation*.– 2015.– Vol. 131(4).– P. 29–322.
6. Huxley R.R. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies / R.R. Huxley, M. Woodward // *Lancet*.– 2011.– Vol. 378(9799).– P. 1297–1305.
7. Halvorsen S. Symptoms and diagnosis of coronary heart disease in women / S. Halvorsen, C. Risøe // *Tidsskr. Nor. Laegeforen*.– 2009.– Vol. 129(18).– P. 1853–1857.
8. Bernadine Healy M.D. The Yentl Syndrome // *New Engl. J. Med*.– 1991.– № 325.– P. 274–276.
9. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. EUGenMed Cardiovascular Clinical Study Group / V. Regitz-Zagrosek, S. Oertelt-Prigione, E. Prescott et al. // *Eur. Heart J*.– 2016.– № 37(1).– P. 24–34.
10. Merz C.N. The Yentl syndrome is alive and well / C.N. Merz // *Eur. Heart J*.– 2011.– Vol. 32(11).– P. 1313–1315.
11. Coronary artery disease in women: From the yentl syndrome to contemporary treatment / S. Vaina, A. Milkas, C. Crysohoou, C. Stefanadis // *World J. Cardiol*.– 2015.– Vol. 7(1).– P. 10–18.
12. Women-specific factors to consider in risk, diagnosis and treatment of cardiovascular disease / R.E. Harvey, K.E. Coffman, V.M. Miller // *Womens Health (Lond Engl)*.– 2015.– Vol. 11(2).– P. 239–257.
13. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) / M.F. Piepoli, A.W. Hoes, S. Agewall et al. Authors / Task Force Members // *Eur. Heart J*.– 2016.– May 23. pii: ehv106. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv598> ehv598. First published online: 3 November 2015.
14. Mosca L., Benjamin E.J., Berra K. et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women – 2011 update: a guideline from the American Heart Association // *Circulation*.– 2011.– Vol. 123(11).– P. 1243–1262.
15. Mancia G. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz // *J. Hypertension*.– 2013.– Vol. 31(7).– P. 1281–1357.
16. Lewington S. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality / S. Lewington, R. Clarke, N. Qizilbash // *Lancet*.– 2003.– Vol. 361, Issue 9366.– P. 1391–1392.
17. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 / UK Prospective Diabetes Study Group // *BMJ*.– 1998.– Vol. 317(7160).– P. 703.
18. Alberti K. International diabetes federation: a consensus on type 2 diabetes prevention / K. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // *Diabet. Med*.– 2007.– Vol. 24.– P. 451–463.
19. Caren G. Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease / G. Caren, B.J. Frank // *Clin. Endocrinol. Metab*.– 2002.– Vol. 5.– P. 2013–2017.
20. Pines A. The Nurses' Health Study: unresolved issues after 20-years follow-up // *Maturitas*.– 2001.– Vol. 38(3).– P. 231–233.
21. The Women's Health Initiative Steering Committee Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy // *JAMA*.– 2004.– Vol. 291, № 14.– P. 1701–1712.
22. Wellons M., Ouyang P., Schreiner P.J. Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *Menopause*.– 2012.– Vol. 19(10).– P. 1081–1087.
23. Cardiovascular Disease and Menopause / R. Dosi, N. Bhatt, R. Patell // *J. Clin. Diagn. Res*.– 2014.– Vol. 8(2).– P. 62–64.
24. Corona L.E., Swenson C.W., Sheetz K.H. et al. Use of other treatments before hysterectomy for benign conditions in a statewide hospital collaborative // *Am. J. Obstet. Gynecol*.– 2015 Mar;212(3) 304.e1-7. doi: 10.1016.
25. Gender-specific research for emergency diagnosis and management of ischemic heart disease: proceedings from the 2014 Academic Emergency Medicine Consensus Conference Cardiovascular Research Workgroup / B. Safdar, J.T. Nagurney, A. Anise, et al. // *Acad. Emerg. Med*.– 2014.– Vol. 21(12).– P. 1350–1360.
26. Villiers T.J., Gass M.I., Haines C.J. et al. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy // *Climacteric*.– 2013.– Vol. 16(2).– P. 203–204.
27. Jane F.M., Davis S.R. A Practitioner's Toolkit for Managing the Menopause // *Climacteric*.– 2014.– Vol. 17.– P. 564–579.
28. Татарчук Т.Ф., Де Вільєрс Т. від імені Робочої групи / Національний консенсус щодо ведення пацієнток у клімактерії // <https://ru.scribd.com/doc/309697743> / Menopause-National-Concensus-Ukraine-2016.