

АНАЛИЗ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ИХ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ У ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ОВАРИАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПО СРАВНЕНИЮ СО ЗДОРОВЫМИ ЖЕНЩИНАМИ

Лопухов С.В.¹, Филиппов Е.В.¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рязань, e-mail: rzgmu@rzgmu.ru

В работе ставилась цель оценить 10-летний риск развития сердечно-сосудистых заболеваний с использованием Фрамингемской шкалы оценки (FRS) и риск развития смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в течение ближайших 10 лет с использованием шкалы SCORE у пациентов с преждевременной овариальной недостаточностью (ПОН). Все обследуемые были разделены на две группы: первая – 119 женщин в возрасте 45,0±4,3 года с диагнозом ПОН 8,1 (IQR (межквартильный диапазон): 6,8–9,6) года назад и вторая (контрольная) – женщины без данной патологии – 119 участников в возрасте 45,0±3,9 года – при учете их сопоставимости по возрасту и индексу массы тела. Все женщины, участвующие в исследовании, прошли стандартизированный сердечно-сосудистый скрининг. У пациенток с ПОН частота сердечно-сосудистых заболеваний составила 14% против 2% у женщин контрольной группы (p<0,01), частота артериальной гипертензии – 37% против 17% (p<0,01), метаболического синдрома (МС) – 24% против 3% (p<0,01). 10-летний риск развития сердечно-сосудистых заболеваний с использованием Фрамингемской шкалы оценки (FRS) составил 8,1% (IQR: 4,6–10,9) против 2,9% (IQR: 1,9–5,3), (p=0,02). Риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в течение ближайших 10 лет по шкале SCORE составил 0,62% (IQR: 0,16–1,18) против 0,31% (IQR: 0,14–0,86), (p=0,18). 10-летний риск развития сердечно-сосудистых заболеваний по Фрамингемской шкале оценки (FRS) статистически значимо был выше у женщин с преждевременной овариальной недостаточностью. Риск развития смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в течение ближайших 10 лет по шкале SCORE статистически не различался.

Ключевые слова: ПОН, преждевременная овариальная недостаточность, ПНЯ, преждевременная недостаточность яичников, сердечно-сосудистые заболевания, гипоестрогенизм.

ANALYSIS OF CARDIOVASCULAR RISK AND ADVERSE OUTCOMES IN WOMEN WITH PREMATURE OVARIAN INSUFFICIENCY COMPARED WITH HEALTHY WOMEN

Lopukhov S.V.¹, Filippov E.V.¹

¹Ryazan State Medical University, Ryazan, e-mail: rzgmu@rzgmu.ru

To assess the 10-year risk of cardiovascular disease, using the Framingham Rating Scale (FRS), and the risk of death, from cardiovascular disease, over the next 10 years, using the SCORE scale in patients with premature ovarian insufficiency (POI). All subjects were divided into two groups: The first, 119 women aged 45.0±4.3 years, with a diagnosis of POI of 8.1 (IQR (interquartile range): 6.8–9.6) years and the second (control), women without this pathology, 119 participants aged 45.0±3.9 years, taking into account their comparability in age and body mass index (BMI). All women in the study underwent standardised cardiovascular screening. Patients with POI had an incidence of cardiovascular disease of 14% versus 2% in controls, (p<0.01), incidence of arterial hypertension 37% versus 17%, (p<0.01), metabolic syndrome (MS) 24% versus 3%, (p<0.01). The 10-year risk of cardiovascular disease, using the Framingham Rating Scale (FRS), was 8.1% (IQR: 4.6–10.9) versus 2.9% (IQR: 1.9–5.3), (p=0.02). The risk of death from cardiovascular disease, over the next 10 years, on the SCORE scale was 0.62% (IQR: 0.16–1.18) versus 0.31% (IQR: 0.14–0.86), (p=0.18). The 10-year risk of cardiovascular disease, as assessed by the Framingham Rating Scale (FRS), was statistically significantly higher in women with premature ovarian insufficiency. The risk of developing cardiovascular mortality, over the next 10 years, by SCORE was not statistically different.

Keywords: POI, primary ovarian insufficiency, POF, premature ovarian failure, cardiovascular disease, hypoestrogenism.

Преждевременная овариальная недостаточность (ПОН), ранее называвшаяся «недостаточность яичников», характеризуется потерей яичниками своих физиологических функций хронологически намного раньше естественной менопаузы. Уменьшение количества остаточных фолликулов яичников и связанная с этим недостаточность половых гормонов являются отличительными признаками ПОН, что делает женщину субфертильной и эстроген-дефицитной за годы и даже десятилетия до нормального возраста менопаузы. Чтобы лучше понять механизмы, лежащие в основе ранней дисфункции яичников, необходимо в зависимости от способа ее возникновения разделять ПОН на первичную, или спонтанную, в основе которой лежат идиопатические процессы, и вторичную, ятрогенную, вызванную, например, оперативным вмешательством (двусторонней овариэктомией), применением химиотерапии, радиационным воздействием и т.д. Наличие гипергонадотропного гипогонадизма на фоне аменореи (первичной или вторичной) у любой женщины моложе 45 лет подтверждает диагноз ПОН; в зависимости от темпа течения заболевания симптомы гипоестрогении могут проявляться в клинической картине по-разному.

Женщины с преждевременной овариальной недостаточностью страдают от самой тяжелой формы ранней менопаузы – это состояние наблюдается у 1–2% всех женщин во всем мире [1]. Отличительной чертой ПОН является длительное состояние дефицита эстрогенов, влияющее на женщин по-разному, включая психосоциальное и сексуальное благополучие, бесплодие и снижение минеральной плотности костей [2]. Также сообщалось о более высоких атерогенных липидных профилях у женщин с ПОН [3]. Кроме того, ПОН может также выступать в качестве независимого фактора риска ишемической болезни сердца и общего сердечно-сосудистого риска в соответствии с ранее сообщенной отрицательной связью между возрастом наступления менопаузы и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Совокупное влияние этих компонентов на риск сердечно-сосудистых заболеваний остается неясным, а данные о более молодых возрастных группах все еще малочисленны.

Значительно более длительное снижение воздействия эстрогена может привести к потере его кардиопротективных свойств, что обуславливает увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Депривация эстрогена также сочетается с увеличением провоспалительных маркеров, таких как интерлейкины, которые связаны с диабетом, атеросклерозом и сердечно-сосудистыми заболеваниями [6].

Одна из гипотез предполагает, что генетически обусловленное ускорение соматического старения может проявляться как ранним ухудшением здоровья сердечно-сосудистой системы, так и преждевременным старением яичников [7, 8, 9]. Другая гипотеза

утверждает, что старение яичников может быть результатом ухудшения состояния сердечно-сосудистой системы, что способно привести к снижению васкуляризации яичников из-за атеросклеротических поражений [10]. Независимо от неопределенности, связанной с этими гипотезами, связь между ранней менопаузой и сердечно-сосудистыми заболеваниями была наиболее убедительно подтверждена у женщин с хирургически индуцированной ПОН, что можно интерпретировать как лишение эстрогена, являющееся преобладающим фактором повышения сердечно-сосудистого риска [11]. Факторы риска ССЗ, такие как гипертензия и метаболический синдром [12], все чаще присутствуют у женщин в постменопаузе, и они, конечно, вносят свой вклад в развитие сердечно-сосудистых заболеваний.

Также стоит отметить, что заместительную гормональную терапию (ЗГТ) часто назначают до наступления естественной менопаузы женщинам с ПОН для лечения симптомов низкой концентрации эстрогенов в крови (например, вазомоторных симптомов) [1].

Цель исследования. Оценить 10-летний риск развития сердечно-сосудистых заболеваний с использованием Фрамингемской шкалы оценки (FRS) и риск развития смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в течение ближайших 10 лет с использованием шкалы SCORE у пациентов с ПОН.

Материал и методы исследования. Женщины с диагнозом «преждевременная овариальная недостаточность» были отобраны из различных лечебных учреждений Рязани и Рязанской области, вся информация до них была донесена в доступной и понятной форме, они также подписали информированное добровольное согласие. Преждевременная овариальная недостаточность определялась как возникновение вторичной аменореи ≥ 4 месяцев в возрасте до 45 лет вместе с уровнем ФСГ выше 40 МЕ/л.

Критериями включения в исследуемую группу служили: женский пол, возраст наступления менопаузы до 45 лет, возникновение вторичной аменореи ≥ 4 месяцев, уровень ФСГ выше 40 МЕ/л или уже выставленный ранее диагноз «преждевременная овариальная недостаточность».

Контрольная группа была сформирована исходя из критериев сопоставимости по полу, возрасту и ИМТ для того, чтобы минимизировать влияние фенотипа на результаты исследования. Контрольная группа состояла из женщин без признаков у них ПОН, таким образом, мы ставили своей целью сравнить состояние здоровья у этих двух разных групп женщин.

Согласно протоколу исследования, были оценены такие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, как: окружность талии, индекс массы тела (ИМТ), артериальное давление, липидный профиль, распространенность сахарного диабета и метаболического

синдрома, а также анамнестические данные (были получены из соответствующей медицинской документации). Обследование сердечно-сосудистой системы проводилось кардиологами или врачами-терапевтами. Оценивались: общий медицинский, акушерский и семейный анамнез, статус курения и антропоморфные показатели. Артериальное давление измерялось сфигмоманометром, расположенным на правой руке, после периода отдыха в сидячем положении. Артериальное давление измерялось дважды с использованием среднего значения двух измерений. Артериальная гипертензия определялась при наличии: систолического артериального давления ≥ 140 мм рт. ст. и (или) диастолического артериального давления ≥ 90 мм рт. ст., а также при наличии в анамнезе указаний на регулярный прием антигипертензивных препаратов. Сахарный диабет определялся при наличии в анализах уровня глюкозы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л или при наличии в анамнезе данных о регулярном приеме сахароснижающих препаратов. Диагноз «метаболический синдром (МС)» ставился на основании последних рекомендаций национальной образовательной программы по холестерину (NCEP III). Согласно ему, МС определяется при наличии ≥ 3 из следующих признаков: окружность талии ≥ 88 см, уровень глюкозы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л, АД $> 130/85$ мм рт. ст., холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) $< 1,3$ ммоль/л, триглицериды (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л.

Оценка сердечно-сосудистого риска. В обеих группах был рассчитан 10-летний риск развития сердечно-сосудистых заболеваний с использованием Фрамингемской шкалы оценки (FRS), а также рассчитан риск развития смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в течение ближайших 10 лет по шкале SCORE.

По шкале SCORE

Риск менее 1% считается низким, в пределах $\geq 1\%$ до 5% – умеренным, $\geq 5\%$ до 10% – высоким, $\geq 10\%$ – очень высоким.

По Фрамингемской шкале оценки (FRS)

Низкий риск определялся как 10-летний риск развития сердечно-сосудистых заболеваний $< 10\%$, промежуточный – как риск развития сердечно-сосудистых заболеваний между 10–20%, и высокий 10-летний риск развития сердечно-сосудистых заболеваний был отмечен как $> 20\%$.

Статистический анализ. В исследовании сопоставлялись группа пациенток с ПОН и контрольная группа, состоящая из здоровых женщин, при использовании сопоставления оценок склонности (PSM) с программным обеспечением R. PSM был основан на модели логистической регрессии, которая включает группу пациенток с ПОН по сравнению с контрольной группой в качестве дихотомического результата, а возраст и ИМТ – в качестве изучаемых ковариант. Тест Хосмера–Лемешоу использовался для оценки соответствия

моделей. Преобразование возраста и ИМТ применялось на основе графика низких значений, чтобы выбрать наиболее подходящую модель. Для оценки достигнутого баланса были построены стандартизированные различия и графики распределения оценок предрасположенности между группой с ПОН и контрольной группой до и после процедуры сопоставления. Процедура сопоставления PSM привела к успешному сопоставлению 119 женщин с ПОН со 119 женщинами из контрольной группы.

Исходные характеристики были представлены как средние значения (со стандартным отклонением) для данных с нормальным распределением или медианы (с межквартильным диапазоном (IQR)) в противном случае. Т-критерии Стьюдента и тесты Манна–Уитни-U были выполнены для нормально и ненормально распределенных непрерывных данных. Категориальные переменные были представлены в виде числового и процентного соотношения от общей группы пациентов. Для категориальных переменных выполнялись тесты хи-квадрат или точный критерий Фишера.

Мы построили несколько моделей для корректировки искажающих факторов: модель № 1 (без дополнительной корректировки), модель № 2 (дополнительные корректировки для курения и систолического артериального давления), модель № 3 (корректировка для модели 2 плюс прием заместительной гормональной терапии (ЗГТ)) и модель № 4 (корректировка для модели 3 плюс применение гиполипидемических и гипотензивных препаратов).

Результаты были выражены в виде коэффициентов регрессии (β) с соответствующими 95%-ными доверительными интервалами (95%-ный ДИ) и р-значениями (представлены в таблице 1). Мы также провели анализ чувствительности с целью выявления любых различий у пациентов с ПОН с использованием и без использования ЗГТ. Двустороннее значение $p < 0,05$ считалось значимым.

Таблица 1

Исследуемые модели

Модели	Коэффициентов регрессии (β)	Доверительный интервал (95%)	р
Модель № 1	-0,21	-0,21-0,17	<0,01
Модель № 2	-0,16	-0,26-0,06	<0,01
Модель № 3	-0,16	-0,27-0,06	<0,01
Модель №4	-0,20	-0,31-0,08	<0,01

Примечание: р – значимость различий.

Результаты исследования и их обсуждение. В общей сложности 119 женщин с ПОН были сопоставлены по возрасту и ИМТ со 119 здоровыми женщинами из контрольной группы. Исходные характеристики женщин с ПОН и представительниц контрольной группы представлены в таблице 2.

Таблица 2

Исходные характеристики женщин с преждевременной овариальной недостаточностью в сравнении с контрольной группой

Исследуемые параметры	Группа № 1 ПОН (n=119)	Группа № 2 Контроль (n=119)	p
Общие сведения:			
Возраст (лет)	45,0 (±4,3)	45,0 (±3,9)	0,43
Менархе (лет)	12,8 (±1,5)	13,1 (±1,6)	0,18
Менопауза (да/нет)	119 (100%)	0 (0%)	<0,01
Прием заместительной гормональной терапии (да/нет)	77 (65%)	0 (0%)	<0,01
Статус курения (да/нет)	60 (50%)	69 (58%)	0,20
Антропометрические данные:			
ИМТ (кг/м ²)	24,5 (21,7–27,8)	24,2 (22,1–28,8)	0,54
Окружность талии (см)	92,0 (85,0–100,0)	80,7 (75,1–86,8)	<0,01
Окружность бедер (см)	104,0 (97,8–109,0)	102,3 (98,0–108,4)	0,10
Отношение окружности талии к окружности бедер	0,92 (0,87–0,95)	0,79 (0,75–0,83)	<0,01
Образование:			
Среднее	19 (16%)	40 (34%)	<0,01
Среднее специальное	46 (39%)	43 (36%)	
Высшее	54 (45%)	36 (30%)	
Сердечно-сосудистые параметры:			
Систолическое АД (мм рт. ст.)	132 (120–143)	124 (113–135)	0,04
Диастолическое АД (мм рт. ст.)	85 (81–93)	78 (71–86)	<0,01
Артериальная гипертензия (да/нет)	45 (37%)	21 (17%)	<0,01
Пульс (уд. в минуту)	81 (71–94)	79 (71–84)	0,11
Общий холестерин (ммоль/л)	6,5 (5,7–7,0)	5,3 (4,9–6,1)	0,02
ЛПВП (ммоль/л)	1,7 (1,4–1,9)	1,6 (1,3–2,0)	0,29
ЛПНП (ммоль/л)	4,0 (3,5–4,7)	3,2 (2,7–3,8)	0,05
Триглицериды (ммоль/л)	1,0 (0,8–1,4)	1,0 (0,8–1,3)	0,30
Глюкоза (ммоль/л)	5,3 (0,9)	5,0 (0,5)	0,28
Сахарный диабет (да/нет)	5 (8%)	4 (3%)	0,73
Регулярный прием антигипертензивных препаратов (да/нет)	28 (24%)	0 (0%)	<0,01
Регулярный прием гиполипидемических препаратов (да/нет)	2 (2%)	17 (14%)	<0,01
Метаболический синдром (да/нет)	29 (24%)	4 (3%)	<0,01
Сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе (да/нет)	17 (14%)	2 (2%)	<0,01

Примечание: p – значимость различий.

Женщины, страдающие преждевременной овариальной недостаточностью, имели более неблагоприятные факторы риска развития у них сердечно-сосудистых заболеваний, такие как: отягощенный сердечно-сосудистый анамнез, более высокая распространенность гипертонии и метаболического синдрома, увеличенная окружность талии, более высокие

цифры систолического и диастолического артериального давления, повышение уровня общего холестерина и ЛПНП по сравнению с женщинами контрольной группы, сопоставимыми по возрасту и ИМТ. Однако другие критерии, такие как пульс, уровень ЛПВП, ТГ или глюкозы, а также распространенность сахарного диабета, мало чем отличались при сравнении женщин с ПОН и женщин контрольной группы. Также стоит отметить, что женщины, страдающие преждевременной овариальной недостаточностью, чаще получали антигипертензивные препараты, но реже – гиполипидемические препараты по сравнению с представительницами контрольной группой.

Сердечно-сосудистый риск. ПОН была диагностирована в возрасте до 45 лет и подтверждена эндокринным скринингом за 8 лет (IQR: 6–9). Подтверждение диагноза ПОН было достигнуто в среднем в возрасте 39 лет (IQR: 37–45). Мы оценивали факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, их неблагоприятные исходы, метаболический синдром (как независимый маркер атеросклероза), общий сердечно-сосудистый риск, а также иные показатели здоровья. Наблюдалось повышение распространенности артериальной гипертензии, метаболического синдрома, а также общего сердечно-сосудистого риска у женщин с ПОН по сравнению с женщинами контрольной группы. Полученные результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3

Полученные результаты

Сердечно сосудистый риск	Группа №1 ПОН (n=119)	Группа №2 Контроль (n=119)	p
10-летний риск развития сердечно-сосудистых заболеваний с использованием Фрамингемской шкалы оценки (FRS)	8,1% (4,6–10,9)	2,9% (1,9–5,3)	0,02
Риск развития смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в течение ближайших 10 лет по шкале SCORE	0,62% (0,16–1,18)	0,31% (0,14–0,86)	0,18

Примечание: p – значимость различий.

В отличие от исследуемой группы, контрольная группа чаще имела более близкие к норме значения. Сравнивая показатели здоровья сердечно-сосудистой системы у женщин, получавших и не принимавших ЗГТ, мы не обнаружили достоверных различий. В текущем поперечном исследовании мы сравнили сердечно-сосудистые профили в когорте женщин среднего возраста с диагнозом ПОН и женщин контрольной группы, сопоставимых по возрасту и ИМТ.

10-летний риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, оцененный с использованием Фрамингемской шкалы оценки (FRS), статистически значимо был повышен

у женщин, больных ПОН, по сравнению с женщинами контрольной группы и соответствовал в целом низкому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний <10%.

Риск развития смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в течение ближайших 10 лет, рассчитанный по шкале SCORE, также был выше у женщин, страдающих ПОН, в сравнении с контрольной группой, хотя нам и не удалось выявить статистической значимости данного результата, риск также был низким – менее 1%.

В соответствии с этими результатами исследование подтверждает наличие нескольких факторов риска развития ССЗ у женщин с диагнозом ПОН.

Наблюдаемое увеличение окружности талии, отягощенный сердечно-сосудистый анамнез наряду с увеличением случаев гипертонии и метаболического синдрома, более высокие цифры систолического и диастолического артериального давления, повышение уровня общего холестерина и ЛПНП у женщин с ПОН являются маркерами, указывающими на предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям.

Однако в результате исследования мы выяснили, что эти рекомендации очень часто не выполняются. Чтобы оценить любые различия в пациентках с ПОН, когда-либо принимавших ЗГТ и никогда этого не делавших, мы отдельно рассчитали для них 10-летний риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, используя Фрамингемскую шкалу, а также шкалу SCORE. В результате мы не выявили достоверных различий между этими двумя группами. Однако стоит отметить, что данные о точной дозе, составе, сроке применения были ограничены; поэтому мы решили использовать данные о приеме ЗГТ только как дихотомическую переменную. Следовательно, мы не смогли четко разграничить кратковременное (периодическое) применение ЗГТ и длительное, постоянное использование ЗГТ до возраста наступления естественной менопаузы.

Однако существуют клинические исследования, доказывающие связь между приемом ЗГТ и долгосрочным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Вполне вероятно, что на это в первую очередь влияют ранний возраст наступления ПОН, а также длительный анамнез заболевания [5].

В настоящее время исследуемая группа женщин с ПОН могла бы скорректировать свой образ жизни с учетом получения всей необходимой информации относительно потенциальных и будущих рисков для своего здоровья. Это могло бы в достаточной степени скорректировать такие наблюдаемые факторы риска, как гипертония и метаболический синдром.

Заключение. 10-летний риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, оцененный с использованием Фрамингемской шкалы оценки (FRS), статистически значимо был повышен у женщин, больных ПОН, по сравнению с контрольной группой, состоящей из

здоровых женщин, и соответствовал в целом низкому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний <10%.

Риск развития смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в течение ближайших 10 лет, рассчитанный по шкале SCORE, также был выше у женщин, страдающих ПОН, в сравнении с контрольной группой, хотя нам и не удалось выявить статистической значимости данного результата, риск также был низким – менее 1%.

Женщины с ПОН имеют более неблагоприятные факторы риска развития у них сердечно-сосудистых заболеваний, такие как: отягощенный сердечно-сосудистый анамнез, более высокая распространенность гипертонии и метаболического синдрома, увеличенная окружность талии, более высокие цифры систолического и диастолического артериального давления, повышение уровня общего холестерина и ЛПНП, по сравнению с контрольной группой, сопоставимой по возрасту и ИМТ.

Таким образом, женщины с преждевременной овариальной недостаточностью подвержены как более высокому риску развития у них сердечно-сосудистых заболеваний, так и более неблагоприятному их исходу по сравнению со здоровыми женщинами, сопоставимыми по возрасту и ИМТ.

Ограничения исследования. Также следует упомянуть некоторые ограничения текущего исследования. Ограниченная статистическая мощность не позволила нам со 100%-ной уверенностью сделать окончательные выводы о риске развития смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в течение ближайших 10 лет, рассчитанном по шкале SCORE, у женщин с ПОН по сравнению с женщинами из контрольной группы. Также следует отметить, что размер популяции все еще может быть недостаточным для обнаружения более тонких различий.

Кроме того, срочно необходимы более надежные данные о возможном эффекте длительного приема ЗГТ. На основании текущих данных не удалось предоставить доказательств относительно повышения риска развития преждевременного атеросклероза сосудов или частоты сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с диагнозом ПОН. Будущие исследования должны дать представление о том, как меняется профиль сердечно-сосудистых заболеваний с течением времени, и изучить различные сердечно-сосудистые исходы, такие как ишемическая болезнь сердца, инсульт, смертность от ССЗ и смертность от всех причин.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-315-90017.

Список литературы

1. Webber L., Davies M., Anderson R., Bartlett J., Braat D., Cartwright B., Cifkova R., de Muinck Keizer-Schrama S., Hogervorst E., Janse F., Liao L., Vlasisavljevic V., Zillikens C., Vermeulen N. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2016. vol. 31. no. 5. P. 926–937. DOI: 10.1093/humrep/dew027.
2. de Almeida D.M.B., Benetti-Pinto C.L., Makuch M.Y. Sexual function of women with premature ovarian failure. *Menopause.* 2011. vol. 18. no. 3. P. 262–266. DOI: 10.1097/gme.0b013e3181f4318d.
3. Knauff E.A.H., Westerveld H.E., Goverde A.J., Eijkemans, M.J., Valkenburg O., van Santbrink E.J.P., Fauser B.C.J.M., van der Schouw Y.T. Lipid profile of women with premature ovarian failure. *Menopause.* 2008. vol. 15. no. 5. P. 919–923. DOI: 10.1097/gme.0b013e31816b4509.
4. Roeters van Lennep J.E., Heida K.Y., Bots M.L., et al. Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: A systematic review and meta-analysis. *Eur J. Prev Cardiol.* 2016. vol. 23. no. 2. P. 178–186. DOI: 10.1177/2047487314556004.
5. Christ J.P., Gunning M.N., Palla G., Eijkemans M.J.C., Lambalk C.B., Laven J.S.E., Fauser B.C.J.M. Estrogen deprivation and cardiovascular disease risk in primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril.* 2018. vol. 109. no. 4. P. 594–600. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.11.035.
6. Gameiro C.M., Romao F., Castelo-Branco C. Menopause and aging: changes in the immune system—a review. *Maturitas.* 2010. vol. 67. no. 4. P. 316–320. DOI: 10.1016/j.maturitas.2010.08.003.
7. Stolk L., Perry J.R.B., Chasman D.I., He C., Mangino M. Meta-analyses identify 13 loci associated with age at menopause and highlight DNA repair and immune pathways. *Nat Genet.* 2012. vol. 44. no. 3. P. 260–268. DOI: 10.1038/ng.1051.
8. Laven J.S.E., Visser J.A., Uitterlinden A.G., Vermeij W.P., Hoeijmakers J.H.J. Menopause: Genome stability as new paradigm. *Maturitas.* 2016. vol. 92. P. 15–23. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.07.006.
9. Laven J.S.E. Lessons from Genome-Wide Association Studies in Reproductive Medicine. *Seminars in reproductive medicine.* 2016. vol. 34. no. 4. P. 193–195. DOI: 10.1055/s-0036-1585407.
10. Kok H.S., van Asselt K.M., van der Schouw Y.T., van der Tweel I., Peeters P.H.M., Wilson P.W.F., Pearson P.L., Grobbee D.E. Heart disease risk determines menopausal age rather than the reverse. *J. Am Coll Cardiol.* 2006. vol. 47. no. 10. P. 1976–1983. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.12.066.

11. Atsma F., Bartelink M-L.E.L., Grobbee D.E., van der Schouw Y.T. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause*. 2006. vol. 13. no. 2. P. 265–279. DOI: 10.1097/01.gme.0000218683.97338.ea.
12. Stanaway J.D., Afshin A., Gakidou E., Lim S.S., Abate D. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018. vol. 392. no. 10159. P. 1923–1994. DOI: 10.1016/s0140-6736(18)32225-6.