

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

# **АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ ТА КОМОРБІДНІСТЬ**

МОНОГРАФІЯ

За редакцією О. М. Біловола

Харків  
ХНМУ  
2020

Затверджено  
Вченою радою ХНМУ.  
Протокол № 11 від 19.12.2019.

**Авторський колектив:**

Андон'єва Н. М., Березін О. Є., Березін О. О., Біловола О. М., Боб А. О., Валієва М. Ю., Гуц О. А., Дубовик М. Я., Жебель В. М., Князькова І. І., Ковальова О. М., Коцюба О. І., Кремзер О. О., Лісовий В. М., Лозинський С. Е., Лозинська М. С., Лахно І. В., Пасечко Н. В., Пасієшвілі Л. М., Пасієшвілі Т. М., Радецька Л. В., Савченко І. П., Салахиддинов З. С., Самура Т. О., Смачило І. В., Старжинська О. Л., Усманова У. І., Хоміцька А. І., Ергашева З. Аб., Юсупова Ш. К., Ярема Н. І.

**Рецензенти:**

**Коркушко О. В.** – д-р мед. наук, акад. (ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України»)   
**Сіренко Ю. М.** – д-р мед. наук, проф. (ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска НАМН України»)

А 86 **Артеріальна гіпертензія та коморбідність:** монографія / Н. М. Андон'єва, О. Є. Березін, О. О. Березін та ін. ; за ред. О. М. Біловола. – Харків : ХНМУ, 2019. – 176 с.

Монографія присвячена одній з найактуальніших і складних проблем клінічної медицини – діагностиці та лікуванню серцево-судинних захворювань. Розглянуті питання епідеміології гіпертонічної хвороби з урахуванням поліморфізму окремих генів в різних регіонах України, висвітлені вікові зміни ендотеліальної функції при цьому захворюванні, сучасні стратегії лікування артеріальної гіпертензії. Представлені сучасні підходи до діагностики вторинної артеріальної гіпертензії при ендокринних захворюваннях, а також до менеджменту вагітних із прееклампсією. Детально розглянуті сучасні підходи до ведення хворих з серцево-судинною патологією та коморбідними станами та питання фармакотерапії серцево-судинних захворювань.

Для кардіологів, лікарів загальної практики – сімейної медицини, нефрологів та ендокринологів.

УДК 616.12-008.331.1-06

© Харківський національний  
медичний університет, 2020  
© Андон'єва Н. М., Березін О. Є.,  
Березін О. О. та ін., 2020

## ЗМІСТ

Передмова .....	5
Перелік умовних позначень, символів, одиниць, скорочень і термінів .....	6
1. Артеріальна гіпертензія в структурі коморбідності у пацієнтів з хронічними хворобами нирок (Лісовий В. М., Андон'єва Н. М., Дубовик М. Я., Гуц О. А., м. Харків, Україна) .....	8
2. Лікування порушень сну у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ожирінням (Біловол О.М., Князькова І. І., м. Харків, Україна) .....	34
3. Некласичні імунні фенотипи циркулюючих ендотеліальних прогеніторних клітин CD309/TIE2 <sup>+</sup> ТА CD14/TIE2 <sup>+</sup> як предиктори метаболічного синдрому (Березін О. Є., Кремзер О. О., Самура Т. О., Березін О. О., м. Запоріжжя, Україна) .....	43
4. Можливості кількісного визначення гіпертрофії лівого шлуночка за даними ЕКГ (Жебель В. М., Лозинський С. Е., Лозинська М. С., Старжинська О. Л., м. Вінниця, Україна) .....	54
5. Артеріальна гіпертензія та цукровий діабет. Вивчення проблеми (Салахіддинов З. С., Усманова У. І., Валієва М. Ю., Юсупова Ш. К., Ергашева З. Аб., м. Андижан, Узбекистан) .....	62
6. Артеріальна гіпертензія та гіперфункція щитоподібної залози (Салахіддинов З. С., Усманова У. І., Валієва М. Ю., Юсупова Ш. К., Ергашева З. Аб., м. Андижан, Узбекистан) .....	101
7. Перебіг артеріальної гіпертензії у ВІЛ-інфікованій популяції (Салахіддинов З. С., Усманова У. І., Валієва М. Ю., Юсупова Ш. К., Ергашева З. Аб., м. Андижан, Узбекистан) .....	115
8. Особливості перебігу гіпертонічної хвороби у жінок постменопаузального періоду з порушеннями мінеральної щільності кісткової тканини та дисліпідемією (Ярема Н. І., Пасєчко Н. В., Коцюба О. І., Хоміцька А. І., Радецька Л. В., Савченко І. П., Боб А. О., Смачило І. В., м. Тернопіль, Україна) .....	122
9. Профілактика артеріальної гіпертензії у жінок з синдромом полікістозних яєчників – міждисциплінарний підхід (Лахно І. В., м. Харків, Україна) .....	143
10. Артеріальна гіпертензія та кислотозалежні захворювання травного тракту: гастроезофагеальна рефлюксна хвороба та пептична виразка (Пасієшвілі Т. М., Ковальова О. М., Пасієшвілі Л. М., м. Харків, Україна) .....	157
11. Аортальні вади серця та артеріальна гіпертензія (Жадан А. В., м. Харків, Україна) .....	164

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АМГ	– антимюллерів гормон
А	– андростендіон
АГ	– артеріальна гіпертензія
АГТ	– антигіпертензивна терапія
АОС	– антиоксидантна система
АС	– аортальний стеноз
АТ	– артеріальний тиск
АОЗ	– антиоксидантний захист
ВШ	– відношення шансів
ВР	– відносний ризик
ГКН	– глюкоза в сироватці крові натще
ГЛШ	– гіпертрофія лівого шлуночка
ГХ	– гіпертонічна хвороба
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ДІ	– добовий індекс
ДМАТ	– добовий моніторинг артеріального тиску
ДН	– діабетична нефропатія
ЕКГ	– електрокардіографія
ЕПК	– ендотеліальні прогеніторні клітини
ЕПО	– еритропоетин
ЕхоКГ	– ехокардіографія
Е2	– естрадіол
ЗХС	– загальний холестерин
ІАПФ	– інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту
ІМТ	– індекс маси тіла
ІРКТ	– індекс ремоделювання кісткової тканини
ІМ	– інфаркт міокарда
іММЛШ	– індекс маси лівого шлуночка
ІХС	– ішемічна хвороба серця
КА	– коефіцієнт атерогенності
КОК	– комбіновані оральні контрацептиви
КТ	– каталаза
ЛШ	– лівий шлуночок
ЛГ	– лютеїнізуючий гормон
МА	– малоновий альдегід
ММЛШ	– маса міокарда лівого шлуночка
МНО	– метаболічно не активне ожиріння
МС	– метаболічний синдром
МЦКТ	– мінеральна щільність кісткової тканини
НПЗЗ	– нестероїдні протизапальні засоби
ПОЛ	– перекисне окиснення ліпідів
РААС	– ренін-ангіотензин-альдостеронова система
РАС	– ренін-ангіотензинова система
САТ	– систолічний артеріальний тиск

СОД	– супероксиддисмутаза
СПКЯ	– синдром полікістозних яєчників
СРБ	– С-реактивний білок
ССЗ	– серцево-судинні захворювання
ССУ	– серцево-судинні ускладнення
Т	– тестостерон
ТГ	– тригліцериди
ФСГ	– фолікулостимулюючий гормон
ХОЗЛ	– хронічна обструктивна хвороба легенів
ХС ЛПВЩ	– холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ХС ЛПНЩ	– холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ХНН	– хронічна ниркова недостатність
ХСН	– хронічна серцева недостатність
ХХН	– хронічна хвороба нирок
ЦД	– цукровий діабет
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ШКФ	– швидкість клубочкової фільтрації
АМ (Age Matched)	– відсоткове співвідношення МЦКТ у пацієнта до стандартизованих середніх популяційних показників
ВМС	– вміст мінералів у кістковій тканині
ВМД	– мінеральна щільність досліджуваної кісткової тканини
ІЛ	– інтерлейкін
НьА1с	– рівень глікозильованого гемоглобіну
SH-групи	– сульфгідрильні групи
Т	– стандартизоване відхилення від показника середньої максимальної мінеральної щільності кісткової тканини
TNF	– фактор некрозу пухлин
Z	– стандартизоване відхилення від середніх популяційних показників мінеральної щільності кісткової тканини
А	– адреналін
АГ	– артеріальна гіпертензія
ДА	– дофамін
ІМТ	– індекс маси тіла
КА	– катехоламіни
МАО	– моноаміноксидаза
МДА	– малоновий діальдегід
НА	– норадреналін
ПОЛ	– перекісне окислення ліпідів
РААС	– ренін-ангіотензин-альдостеронова система
САС	– симпатoadреналова система
ЦД-2	– цукровий діабет 2-го типу
ССЗ	– серцево-судинні захворювання
ТТГ	– тиреотропний гормон
ФР	– фактор ризику

## 9. ПРОФІЛАКТИКА АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ЖІНОК З СИНДРОМОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ – МІЖДИСЦИПЛІНАРНИЙ ПІДХІД

Серед багатьох захворювань людини АГ займає особливе місце. Це обумовлено широким спектром факторів ризику підвищення АТ, чисельними патогенетичними механізмами розвитку АГ, а також віковими та гендерними особливостями даної патології. Нейрогуморальна регуляція АТ має певні відмінності у жіночому і чоловічому організмі. Оскільки функціонування жіночої репродуктивної системи має чітку ієрархічну організацію, то необхідно розглянути основні механізми регуляції, що забезпечують участь яєчників у процесах життєдіяльності.

Історичний огляд основних етапів розвитку репродуктивної ендокринології дозволить краще зрозуміти роль жіночої статевої сфери у процесах гомеостазу. Батько медицини Гіппократ (460–377 рр. до н.е.) вважав, що яєчники є аналогом чоловічих тестикул і продукують сім'я. Аристотель (384–322 рр. до н.е.) був не згоден з Гіппократом, вказуючи, що «чоловіче начало є чинним і активним, а жіноче – пасивним, тому те, що жінка додає до людського сім'я не є сім'ям, а матеріалом, на який сім'я впливає». Герофіл з Халцедона, проживаючи в Олександрії у першій половині третього сторіччя до н.е., вперше в історії публічно виконав розтин людського тіла. Він також вперше правильно описав розміщення, анатомічні зв'язки яєчників і навіть їх структуру, називаючи їх жіночими яєчками. Однак перший детальний опис яєчників належить Соранусу з Ефеса (98–138 рр. до н.е.). Тільки через півтори тисячі років у безсмертній праці «*De Humani Corporis Fabrica*» (1543) Андрій Везалій описав основні функціональні одиниці яєчника – фолікул і жовте тіло, виконавши аутопсію трупа 18-річної дівчини в Брюсселі. Незадовго до Везалія міланець Жан Матео де Гарді ввів в науку термін «яєчники», при цьому порівнюючи їх з пташиними яйцями. Детальний і точний опис фолікула і жовтого тіла вперше дав Реньє де Грааф у роботі «*De Mullerium Organis Generatoni Invservientionibus*», яка була опублікована у 1672 р.

Початок ери мікроскопії вивело вчення про яєчники на якісно новий рівень. Марчелло Мальпігі у 1686 р. не тільки дав жовтому тілу його сучасну назву, а й встановив, що воно присутнє в яєчниках як вагітних, так і невагітних тварин. Він вперше помітив, що фолікул не залишає яєчник, а служить для захисту яйцеклітин.

Серед найважливіших відкриттів у гінекології окремо стоїть визнання секреторної активності яєчників і усвідомлення важливості оваріальних гормонів для нормального функціонування організму. Хоча екскреторна діяльність яєчників (продукція яйцеклітин) була блискуче продемонстрована ван Байером у 1827 р., довести їх інкреторну діяльність виявилось куди складніше. В середині ХІХ ст. було встановлено, що минуці порушення функції яєчників є однією з основних причин безпліддя у домашньої ху-

доби. Ветеринар Жчок у 1898 р., маючи за підґрунтя піввіковий досвід практичних спостережень, довів, що мануальне руйнування персистуючих жовтих тіл відновлює яловість корів. Зрозуміло, що субстанції, які виробляються жовтим тілом, гальмують розвиток фолікулів. Видалення або механічна деструкція жовтого тіла шляхом роздавлювання пальцями відразу ж викликає тічку. Незалежно від Жчка анатом з Единбурга Берд описав факт пригнічення овуляції у вищих ссавців під час вагітності. У той же самий час гістолог з університету м. Ненсі Пренант встановив і обґрунтував ендокринну функцію жовтого тіла. Він також деталізував причини відсутності овуляції під час вагітності.

Однак зусилля вчених були спрямовані не тільки на тваринний світ, а й на підтвердження встановлених закономірностей у людей. У 1896 р. Кнауер Е. опублікував свої висновки про те, що «трансплантація яєчників перешкоджає атрофії матки, яка зазвичай виникає після видалення яєчників». Експерименти довели, що яєчники, очевидно, мають секреторну активність, а їх продукти, діючи через кров, підтримують нормальний стан статевих системи. Тоді ж Бейліс В. і Старлінг Е. ввели поняття «гормон», яке було визначено як активна речовина, що секретується у кров або тканинну рідину безпротоковими або ендокринними залозами.

З цього моменту гінекологічна ендокринологія отримала швидкий розвиток. Френкель у 1903 і 1910 рр. публікує результати експериментальних досліджень, які демонструють виникнення абортів після хірургічного видалення жовтого тіла. Борн першим назвав жовте тіло ендокринної залозою, функціонування якої підтримує розвиток вагітності. Справедливість його твердження про те, що «секрет слизової оболонки матки пригнічує діяльність жовтого тіла», була підтверджена значно пізніше в теорії «гойдалок» Арпада Чапо з університету м. Дебрецен (Угорщина). У 1907 р. Леб, учень Борна, розвинув вчення свого наставника, довівши, що гормон жовтого тіла готує матку до нідації заплідненої яйцеклітини. Незадовго до цього, у 1904 р., Джон Гальбан провів оригінальне дослідження, в якому було встановлено, що підшкірна трансплантація яєчника кастрованої статевонезрілій морській свинці призводить до нормального статевого дозрівання, і, отже, внутрішня секреція яєчників керує дозріванням статевих органів. У 1912 р. Адлер продемонстрував зростання статевої активності самок після введення екстракту яєчника. Таким чином, для остаточної ідентифікації яєчникових гормонів не вистачало тільки технічної можливості виділити їх в очищеному вигляді.

Прагнення до розуміння циклічності функціонування жіночих статевих органів призвело до відкриття ряду фундаментальних методів діагностики, значення яких зберігається і до теперішнього часу. У 1917 р. Стокард К. і Папаніколау Г. Н. описали зміни слизової оболонки піхви у залежності від фази менструального циклу, що лягло в основу гормональної кольпоцитології, а у 1937 році Рок та Барлетт запропонували визначати стадію оваріального циклу шляхом біопсії ендометрія. За допомогою цього

методу Нетер наочно продемонстрував корелятивні зміни ендометрія відповідно до оваріального циклу. У 1923 р. Аллен і Дойзі продемонстрували вплив екстракту фолікулярної рідини на морфологічні зміни слизової оболонки піхви у самок мишей, а у 1927 р. Корнер і Аллен виділили прогестерон. Вони ж у 1929 р. чітко вказали на місце продукції естрогенів (Граафів фолікул) і прогестерону (жовте тіло).

Паралельно з теоретичними розробками виконувалися і роботи практичної спрямованості, серед яких однією з найважливіших слід вважати статтю гінекологів з м. Чикаго Ірвінга Штейна і Майкла Левенталя «Аменорея, пов'язана з двосторонніми полікістозними яєчниками». Згідно з першоджерелом, синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) – це «нерегулярність місячних, включаючи аменорею, безпліддя, гірсутизм, декілька уповільнених розвиток молочних залоз і ожиріння». За даними авторів, клиноподібна резекція покращувала стан хворих і приводила до відновлення нормального менструального циклу. СПКЯ все частіше зустрічається у сучасній популяції жінок і призводить до значних коротко- і довготривалих наслідків. Серед них: гіперандрогенія, інсулінорезистентність, порушення карбогидратного обміну, ожиріння, хронічне запалення, ендотеліальна дисфункція, дисліпідемія і АГ. Вказані патологічні процеси можуть впливати на організм матері та плоду на протязі вагітності. Найчастіше зустрічаються порушення овуляції на тлі яєчкової гіперандрогенемії. Метаболічні порушення, що дозволяють порівнювати СПКЯ з «діабетом бородатих жінок», присутні лише в частині хворих.

Завдяки відкриттю Ашгейма Б. і Цондека С. у 1927 р. людського хоріонічного гонадотропіну (показано, що сеча вагітних містить цей гормон у великій кількості) стало можливим проведення біологічного тесту на вагітність, який колись широко застосовували в акушерських клініках. Автори були удостоєні Нобелівської премії разом з іншим дослідником Смітом П. Е, який описав фолікулостимулюючий (ФСГ) і лютеїнізуючий (ЛГ) гормони. Новою віхою у вивченні функціональних властивостей яєчників стали дослідження, проведені шведським вченим Бентом Фальком. У 1959 р. він виступив з доповіддю «Використання мікротрансплантатів для визначення місця продукції естрогенів у яєчниках щурів» на медичному факультеті університету м. Лунд, у якому переконливо довів, що секреція естрогенів відбувається лише у трансплантатах, що містять клітини тека інтерна і інтерстиціальні клітини разом з клітинами гранульози або жовтого тіла (так звана «двоклітинна теорія»). Результатом цього стало створення під керівництвом біолога з Массачусетського університету Грегори Пінкуса першого в світі орального контрацептиву, який під назвою «Еновід» був у 1960 р. рекомендований до застосування в США. У подальшому увагу вчених було сконцентровано на вивченні центральних механізмів регуляції репродуктивної функції. Після відкриття ФСГ і ЛГ пріоритетними стали дослідження регулюючої функції кори головного мозку, гіпоталамуса і гіпофіза. Їх детальне вивчення дало значні результати: групи



Гемзела К. і Беттендорфа Г. повідомили про перші успішні випадки індукції овуляції з подальшим настанням вагітності у жінок з гіпогонадотропною ановуляцією за допомогою людського гіпофізарного гонадотропіну, а Люненфельд Б. зі співавторами описали клінічні ефекти постменопаузального гонадотропіну. Один з перших доказів існування нейрогормона, який регулює секреторну активність гонадотропоцитів аденогіпофіза, було надано незалежно один від одного групами Мак Канна (1960) і Харріса (1961). Вони встановили стимулюючий ефект екстракту медіальної еміненції на секрецію ЛГ. У 1971 р. в лабораторії Шаллі А. В. був ідентифікований декапептид – релізінг-фактор ЛГ. Це видатне відкриття послужило основою для введення принципу "up and down regulating" («стимулююча і пригнічуюча регуляція», англ.), який знайшов застосування в лікуванні ендометріозу, клімактеричного синдрому, ендокринної безплідності.

Ідеї про наявність нейрогуморальних зв'язків у організмі вперше були висловлені Шервінським В. Д. Автор повідомив про наявність регулюючого взаємного впливу нервової системи на залози внутрішньої секреції, а останніх на тонус нервової системи. Блюлер М. (1954) ввів поняття про неспецифічний ендокринний психосиндрома. Регуляторні впливи центральної нервової системи в значній мірі здійснюються через адренергічні механізми, що було визначено в працях Кеннона (1929), Орбелі Л. А. (1935), Сельє (1972).

Необхідно більш детально розібрати ключові моменти синтезу яєчникових гормонів. Згідно з «двоклітинною теорією» основними гормонально-активними елементами фолікула як ендокринного органа є клітини гранульози та внутрішньої теки (рис. 9.1). Під впливом ФСГ відбувається синтез Е2 з А (андрогенної речовини, що синтезується у надниркових залозах). У цьому процесі беруть участь ферменти – ароматази. ЛГ стимулює утворення Т у клітинах внутрішньої теки. Таким чином, у жінок із СПКЯ має місце збільшена продукція андрогенів внаслідок підвищеної активності текальних елементів. Відомо, що гіперандрогенемія є причиною надмірного розвитку жирової тканини. Це призводить до зростання рівня продукції інсуліну та подальшої інсулінорезистентності. Інсулін, у свою чергу, має подібний до ЛГ вплив на яєчники та підвищує продукцію Т. Окрім цього гіперінсулінемія може сприяти зниженню зв'язування андрогенів білком, що зв'язує статеві стероїди. Це обумовлює значне піднесення реалізації біологічного ефекту Т. Тому зрозуміло, що у пацієток із СПКЯ створюються передумови для розвитку метаболічного синдрому (МС) і АГ.

Одним з механізмів гіперандрогенемії у жінок із СПКЯ є порушення дозрівання фолікула. При цьому фолікули не досягають рівня преовуляторного. Це пов'язано з низькою концентрацією ФСГ, що не зростає до необхідного порогового рівня для активації ароматаз та синтезу естрогенів. У результаті переважає активність фракції андрогенів. Крім того, відомо, що антимюллерів гормон (АМГ) знижує чутливість клітин гранульози до

ФСГ. АМГ є глікопротеїном і належить до трансформуючого фактора росту- $\beta$ . У пацієток із СПКЯ концентрація АМГ утричі перевищує показники здорових жінок. У деяких дослідженнях було доведено, що ожиріння, інсулінорезистентність і гіперандрогенемія відіграють значну роль у підвищенні АМГ.



**Рис. 9.1.** «Двоклітинна теорія» яєчникового стероїдогенезу (А – андростендіон, E2 – естрадіол, Т – тестостерон)

На думку Azziz R., історія СПКЯ налічує біля 40 тис років. Саме тоді у палеоліті суворі умови життя людей спонукали до пригнічення фертильності та накопичення жирових запасів. Хвиля міграції первісних людей з Африки до Європи призвела до потреби виживання в умовах суворої зими та дефіциту харчів. Запасанню додаткових енергетичних резервів сприяли підвищенню рівня інсуліну та надмірний розвиток жирової тканини. Зниження фертильності також підвищувало шанси на виживання тодішніх жінок. Тому СПКЯ сприяло збереженню людства і є едокринопатією вцілілих нащадків інсулінорезистентних пращурів.

Етіологія СПКЯ є невідомою. Виникнення цієї патології можна пов'язувати зі спадковими причинами, але досить невідомі конкретні гени, що мають відношення до СПКЯ. Теорія плодового програмування Баркера дає змогу вважати, що вплив надмірного рівня андрогенів на плід призводить до порушення метаболізму у дорослому житті. Це обумовлено репрограмуванням на генетичному рівні та викликає в подальшому: олігоановуляцію, полікістозну морфологію яєчників та інсулінорезистентність. Відомо, що на тлі СПКЯ ризик виникнення МС, ЦД 2-го типу і ССЗ удвічі більший, ніж у загальній популяції жінок. Проведені експерименти на тваринах дозволили підтвердити негативний вплив Т на розвиток ембріону та подальше виникнення метаболічних і ендокринних розладів, подібних до СПКЯ. Однак людський ембріон має захист проти надлишкового рівня материнських андрогенів завдяки комбінації високої концентрації білків, що зв'язують андрогени, та значній ароматазній активності у плаценті. Ароматази беруть участь у трансформації материнських андрогенів у естрогени (переважно естріол). На сьогодні вже доведено, що гіперандрогенемія матері може призводити до гіперпродукції сальних залоз у плода, що зберігається у періоді новонародженості. Таким чином, фетальне програмування під впливом високої концентрації андрогенів може бути значним етіологічним фактором СПКЯ.

Основними ланками патогенезу СПКЯ є інсулінорезистентність і хронічне запалення. Жінки із СПКЯ мають підвищений ризик МС і ССЗ. У сучасних мета-аналізах відношення шансів (ВШ) розвитку ССЗ на тлі СПКЯ становить 1,3–2,0. При цьому пременопаузальний вік не є додатковим фактором, що підвищує ризик системної васкулопатії. Відомо, що ожиріння пов'язано з інсулінорезистентністю та запаленням. Худорляві жінки із СПКЯ не мають підвищеного ризику ЦД 2-го типу, однак ризик виникнення ССЗ на сьогодні активно уточнюється. Усім жінкам із СПКЯ рекомендовано обстеження на маркери МС. Однак вивчення ліпидограми у молодих пацієнток часто є неінформативним і не має впливу на лікувальні заходи. Для розвитку ССЗ найважливішими прогностичними маркерами є підвищений АТ, гіперглікемія та дисліпідемія. Ризик ССЗ може бути знижений під впливом медикаментозної терапії. При цьому рівень інсуліну натщесерце залишався незмінним під впливом використання комбінованих оральних контрацептивів (КОК). Однак використання КОК спричиняє підвищення маси тіла, концентрації тромбіну та ризику тромбоемболічних ускладнень. Таким чином, використання КОК збільшує шанси на виникнення ССЗ.

Нещодавно було встановлено у дослідженні, проведеному у Данії, що відносний ризик (ВР) АГ і дисліпідемії у жінок з СПКЯ складав 1,7. ВР ССЗ при наявності ожиріння у цьому дослідженні становив 2,4, тобто патологічне підвищення маси тіла збільшує ризик ССЗ на 240 %. Також привертало увагу, що більше 30 % обстежених з СПКЯ мали АТ  $\geq 130/85$  mmHg. У китайському дослідженні жінки із СПКЯ також мали ознаки АГ, дисліпідемії, гіперглікемії та гіперінсулінемії. Підвищений рівень тригліцеридів ( $>1,7$  ммоль/л) мали 18 % жінок із СПКЯ. Цей результат підтверджує думку, що лікування статинами до 35 років є малоефективним. Також було підтверджено, що інсулінорезистентність сприяє виникненню ССЗ. По мірі зростання віку в жінок з СПКЯ зростає рівень АТ, погіршується ліпідний профіль та функція  $\beta$ -клітин підшлункової залози. Дуже важливо також, що індекс маси тіла (ІМТ) значно відрізняється у пацієнток з різними фенотипами. Фенотип А характеризується наявністю гіперандрогенії, ановуляції та полікістозної морфології яєчників. Останньої ознаки немає в жінок з фенотипом В. Фенотип С є так званим «овуляторним» СПКЯ (характеризується гіперандрогенією та полікістозною морфологією яєчників), а фенотип D називають «неандрогенним» СПКЯ (овуляторна дисфункція і полікістозна морфологія яєчників). Нещодавно було встановлено, що рівень АМГ відображає ступінь тяжкості СПКЯ. Найбільш тяжким є сполучення фенотипу А з високим рівнем АМГ. Однак немає чіткої кореляції між концентрацією АМГ та інсулінорезистентністю. У одному китайському дослідженні було встановлено, що АМГ є цінним прогностичним маркером інсулінорезистентності.

Гіпертрофовані адипоцити мають значну кількість генів, що беруть участь у запаленні та продукують цитокіни. Наявність тканинної гіпоксії,

можливо, призводить до накопичення макрофагів та інших імунних клітин у жировій тканині. Запалення у жировій тканині викликає порушення карбогідратного обміну в печінці та знижує чутливість скелетних м'язів до інсуліну. У всіх пацієток із СПКЯ підвищений рівень маркерів запалення: ІЛ-6 та СРБ. Прозапальні цитокіни: TNF- $\alpha$ , ІЛ-6 та ІЛ-1 $\beta$  мають паракринний ефект, що сприяє інсулінорезистентності. Крім того, відомо, що підвищений рівень прозапальних цитокінів у крові бере участь у розвитку атеросклерозу, і ССЗ. ІЛ-18, TNF- $\alpha$ , ІЛ-6 і СРБ є основними маркерами запалення, що виникає у жінок із СПКЯ. Досить цікаво, що і худорляві, і товсті жінки мають збільшений рівень прозапальних речовин, які сприяють розвитку інсулінорезистентності, атеросклерозу та АГ. Вже більше 10 років відомо, що у жінок із СПКЯ підвищений рівень СРБ. Ця залежність збільшується з віком і зростанням маси тіла. Можна вважати, що висока концентрація СРБ є маркером підвищеного ризику ССЗ у жінок із СПКЯ.

ІЛ-6 також вважається показником ризику атеросклерозу, коронарної хвороби серця і АГ. Саме ІЛ-6 є потенційним індуктором синтезу СРБ гепатоцитами. А зростання концентрації СРБ дозволяє говорити про наявність важкого атеросклеротичного процесу, ризику інфаркту міокарда та інсульту. У жінок з СПКЯ та інсулінорезистентністю рівень ІЛ-6 і СРБ є підвищеним. Оскільки лейкоцити розташовані у вісцеральній жировій тканині та є джерелом прозапальних цитокінів, то можна вважати, що інсулінорезистентність є фактором підвищення активності лейкоцитів. Встановлена наявність кореляції між СРБ, ІЛ-6 та ІМТ. Можливо, що використання дослідження СРБ є важливим доповненням до традиційного скринінгу на ризик ССЗ у жінок із СПКЯ. Прозапальні цитокіни можуть бути ранньою ознакою інсулінорезистентності та атеросклерозу.

Існують також інші відомі маркери запалення у жінок із СПКЯ. Хемерин впливає на метаболічні фактори ризику та артеріальний тиск. Його рівень підвищений у жінок із СПКЯ. Відомо, що підвищений рівень вісфатину корелює з пошкодженням бета-клітин при ЦД 2-го типу. У жінок із СПКЯ рівень вісфатину підвищений і корелює з ІМТ, інсулінорезистентністю і гіперінсулінемією. Також відмічається зростання концентрації васпіну, лептину і резистину, а рівень ірипсину («гормону фізичного навантаження») знижений у даної категорії пацієток.

Адреномедулін, натрійуретичний пептид і копептин беруть участь у регуляції водного балансу і гемодинамічних процесів шляхом впливу на судинний тонус і діурез. Ці субстанції можуть відігравати значну роль у патогенезі АГ у жінок з СПКЯ. Адреномедулін виробляється клітинами гладких м'язів і ендотеліоцитами та розповсюджується по всьому організму. Він також вважається адіпокіном, оскільки може продукуватися жировою тканиною. Секреція адреномедуліну підвищується у відповідь на запалення, гіпоксію та інсулінорезистентність при ССЗ і ЦД 2-го типу. Відомо, що натрійуретичний пептид вивільняється з кардіоміоцитів на тлі серцевої недостатності та внаслідок адренергічної стимуляції. Натрійуретичний

пептид викликає вазодилатацію і стимулює натрійурез та пригнічує активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, знижує впливи адреноміметичних речовин. Завдяки цьому натрійуретичний пептид стимулює ліполіз. Підвищення концентрації цієї речовини спостерігається при ССЗ і серцевій недостатності. Однак у великому когортному дослідженні було показано, що ожиріння та інсулінорезистентність знижують рівень натрійуретичного пептиду. Копетин вивільнюється на тлі активації вазопресину. Копетин має більшу стабільність для вимірювання, ніж вазопресин, а також відображає осмоляльність. Копетин має певні перспективи як маркер інфаркту міокарда у комбінації з тропоніном. Встановлено, що зростання концентрації копептину при серцевій недостатності погіршує прогноз. Також копетин зростає при ожирінні. Встановлена значна цінність вивчення рівня адреномедуліну, натрійуретичного пептиду і копептину для прогнозування ССЗ при СПКЯ.

Високий ризик ССЗ у жінок із СПКЯ існує при наявності ожиріння, АГ, дисліпідемії, порушень толерантності до вуглеводів і сімейному анамнезі ССЗ. Найважливішу роль серед усіх факторів ризику АГ відіграє підвищений ІМТ. При розвитку МС ризик системної васкулопатії та захворювання нирок є дуже високим, тому всім пацієнткам із СПКЯ окрім гінекологічного обстеження слід проводити комплексну діагностику за участю сімейного лікаря, кардіолога, ендокринолога і невропатолога. Це складає основу міждисциплінарного підходу до ведення жінок із СПКЯ та дозволяє сформувати індивідуальну програму профілактики ССЗ. Таким чином, наведені дані дослідження дають змогу вважати, що профілактика ССЗ у жінок із СПКЯ потребує скринінга на МС (ІМТ, АТ, ліпідограма, обмін карбогідратів) навіть у молодих і худорлявих жінок. Є дані, що метаболічні порушення при СПКЯ пов'язані з поліморфізмом гена IL-6 і можуть бути кориговані за допомогою зміни стилю життя і вживання метформіну.

Першим кроком у модифікації стилю життя є дотримання дієти, регулярні фізичні вправи та відмова від паління. Було доведено, що втрата зайвої маси у пацієток із СПКЯ призводить до покращання ліпідограми, нормалізації обміну карбогідратів, зменшення гіперандрогенії та відновлення овуляції. Для жінок з морбідним ожирінням необхідним є зниження маси тіла на 20 %.

Фармакотерапія включає до свого складу препарати, що підвищують чутливість до інсуліну, знижують рівень холестерину, АТ і масу тіла. Метформін має найдовшу історію використання для лікування інсулінорезистентності. Завдяки його багатобічному ефекту цей препарат часто називають «аспірином ХХІ століття». Метформін призначають як 1-у лінію терапії, особливо, коли пацієнтка відмовляється від схуднення. Препарат слід приймати під час їжи, оскільки натщесерце він може викликати симптоми подразнення шлунково-кишкового тракту (іноді може призводити до діареї). Він не має значного впливу на масу тіла, але покращує ліпідний профіль. Також було встановлено, що використання метформіну призводить

до зниження рівня СРБ і профілактики атерогенної васкулопатії. Однак основним показанням до призначення метформіну є інсулінорезистентність і гіперінсулінемія. Було проведено декілька досліджень, що довели однаковий антиандрогенний ефект метформіну та комбінованого орального контрацептиву з ципротерона ацетатом. При цьому рівень побочних ефектів комбінованого орального контрацептиву у вигляді підвищення маси тіла, зростання АТ, депресії, головного болю та болю у грудній клітці був значно більшим. Однак комбіновані оральні контрацептиви мають більшу ефективність у регуляції менструального циклу порівняно з метформіном.

Протягом останнього десятиріччя зростає інтерес до застосування вітаміну D<sub>3</sub> як чинника, що ослаблює інсулінорезистентність, хронічне запалення і оксидативний стрес у пацієток із СПКЯ. У дослідженнях *in vitro* було засвідчено зменшення утворення прозапальних цитокінів та підвищення концентрацій протизапальних речовин. Водночас протизапальний вплив вітаміну D<sub>3</sub> підтвердили в деяких клінічних дослідженнях. Унедавньому метааналізі Акбарі та співав. (2018) було проаналізовано дані сімох досліджень із застосування вітаміну D<sub>3</sub> у жінок із СПКЯ. Згідно з результатами цього метааналізу додавання вітаміну D<sub>3</sub> жінкам із СПКЯ знижувало рівень СРБ і МА та збільшувало антиоксидантний потенціал.

Якщо рівень ліпопротеїнів низької щільності більше 160 mg/dl, а концентрація ліпопротеїнів дуже низької щільності більше 190 mg/dl, слід розпочати лікування препаратами, що знижують рівень холестерину. Найчастіше використовують статини. У багатьох дослідженнях доведено, що статини знижують рівень ліпопротеїнів низької щільності, концентрацію Т, зменшують інсулінорезистентність та покращують функцію ендотелію. Антигіпертензивні ліки призначають при підвищенні АТ більше 140/90 mm Hg. Оптимальним рівнем АТ, що запобігає розвитку ускладнень, слід вважати 120/80. Відомий досвід застосування препарату для схуднення сибутраміну в жінок із СПКЯ. Було встановлено, що сибутрамін знижує масу тіла і концентрацію інсуліну, тестостерону і тригліцеридів. Однак рівень доказовості цих результатів є недостатнім для включення у рекомендації жінкам із СПКЯ. Із інших терапевтичних можливостей перспективним є застосування інозитулу і ресвератолу, а також налтрексо-ну. Перші два з цих препаратів позитивно впливають на карбогідратний обмін і збільшують антиоксидантний потенціал організму. Налтрексон є препаратом центральної дії, а його застосування, хоч поки що не має достатньої доказової бази, може стати першим кроком у нейроендокринному підході до лікування СПКЯ. Також відомий досвід бандажування шлунка, що сприяє нормалізації метаболічних процесів, корекції АГ у жінок з рефрактерним до фармакотерапії ожирінням.

Важливім етапом лікування жінок із СПКЯ є відновлення репродуктивної функції. На даний момент використовується цілий ряд підходів, що сприяють появі овуляторних циклів. Оперативне лікування СПКЯ лапароскопічним доступом має зворотній вплив на фертильність пацієток.

Для індукції овуляції найбільш часто застосовують препарати гонадотропінів, антиестрогени і інгібітори ароматаз. Найбільшу ефективність мають комбіновані схеми стимуляції овуляції. Вони можуть супроводжуватися гіперстимуляцією яєчників, вимагають гормонального моніторингу і мають значну коштовність. Антиестрогенні препарати підвищують рівень гонадотропінів, але погіршують зростання ендометрія. Тобто існує «фолікулоендометріальна десинхронізація». Нівелювати цей ефект можливо з використанням фітоестрогенів. Крім того, існують дані, що використання рослинних естрогенів для індукції овуляції може бути навіть альтернативою кломіфена цитрату.

Серед інших фітоестрогенних препаратів найбільшою активністю володіють препарати хмелю, пов'язану з наявністю 8-преніларингеніна. Він має значний ефект на проліферацію клітин ендометрію та молочних залоз. Слабку естрогеноподібну і виражену метаболічну дію має шавлія. Екстракти шавлії мають антиоксидантний, протизапальний і антиатерогенний ефекти. Рівень пролактину знижує екстракт з верболозу звичайного. Також встановлено, що препарати останнього стимулюють синтез ЛГ і нормалізують продукцію прогестерону. Екстракти рослин можливо комбінувати з вітамінами. Відомо, що фолієва кислота перешкоджає розвитку інсулінорезистентності. Застосування фолатів дозволяє покращити перебіг вагітності і перинатальні наслідки. Тому їх широко застосовують у комплексі прекоцепційної підготовки. Призначення фолатів дозволяє ефективно запобігати тромбофілії на тлі гіпергомоцистеїнемії, значно знижує частоту відкритих дефектів нервової трубки плода і хромосомних аномалій. Тому використання медикаментозних засобів, що містять екстракти хмелю, шавлії, верболозу і фолієву кислоту, у пацієнок із СПКЯ має всебічне патогенетичне обґрунтування.

Метою роботи було вивчення ефективності індукції овуляції за допомогою антиестрогенов і медикаментозного засобу з фітоекстрактів хмелю, шавлії, верболозу та фолієвої кислоти.

У дослідженні взяли участь 95 пацієнок репродуктивного віку, які перебували під наглядом протягом 3 міс і були розділені на кілька груп. До I групи було віднесено 30 практично здорових пацієнок, що пройшли обстеження. У II групі 32 жінкам із СПКЯ призначали клостилбегіт по 100 мг з 5-го по 9-й день циклу. У III групі 33 пацієнтки з СПКЯ додатково до клостилбегіту приймали препарат фітоекстрактів по 1 капсулі 2 рази на добу з 1-го по 10-й день циклу.

Діагноз СПЯ встановлювали відповідно до Роттердамського консенсусу при наявності двох з трьох критеріїв: гіперандрогенії, оліго- або ановуляції і полікістозних яєчників за даними УЗД. Всі обстежені жінки з СПКЯ мали позитивний результат проби з гестагенами. У контингенті основної і групи порівняння було зареєстровано первинне безпліддя. Критеріями виключення були оперативні втручання на яєчниках, гіперандрогенія надниркового генезу, мікроаденома гіпофіза, наявність аномалій

розвитку матки, запальні захворювання органів малого таза і чоловічий фактор безпліддя. Середній вік пацієток склав по групах відповідно:  $24,2 \pm 2,1$ ,  $23,8 \pm 4,6$  і  $24,5 \pm 3,9$ .

Всім обстеженим проводили фолікулометрію і вимірювання товщини ендометрію на 12-й день циклу з допомогою апарату Voluson 730 (США). Наявність овуляції підтверджували по вивченню сироваткової концентрації прогестерону більше 3 нг/мл на 21-й день менструального циклу. Також враховували частоту настання вагітності протягом 3 циклів проведення стимуляції овуляції.

Отримані результати оброблені методами параметричної статистики (середнє –  $M$ , помилка –  $m$ ) за допомогою пакета програм Excel, адаптованих для медико-біологічних досліджень.

В ході виконання роботи були встановлені значні відмінності вивчених ультразвукових характеристик стану репродуктивної функції у процесі індукції овуляції пацієток основних клінічних груп протягом трьох менструальних циклів (*табл. 9.1*). Отримані дані дозволяють вважати, що кількість доміантних, здатних до овуляції фолікулів була максимальною у основній групі пацієток, які отримували препарат фітоекстрактів у комплексі з клостилбегітом. У III групі також було відзначено найбільше значення діаметра доміантного фолікула і товщини ендометрія порівняно з цими показниками у пацієток групи порівняння і здорових жінок в спонтанних циклах. Мабуть, використання капсул з фітоекстрактами сприяло оптимізації функції гіпофіза, а також підтримувало проліферацію ендометрія. При цьому не тільки донація фітоестрогенів, а й поліпшення роботи фолікулярного апарата обстежених жінок могло забезпечити естрогензалежні ефекти на рівні слизової матки.

За даними лабораторного моніторингу рівня прогестерону середня частота настання овуляції у II і III групах склала відповідно  $25,0 \pm 6,2$  і  $42,4 \pm 9,5$  %. При вивченні графіків базальної температури в разі успішної індукції овуляції середня тривалість лютеїнової фази циклу у пацієток, які отримували клостилбегіт ізольовано, склала  $7,6 \pm 3,4$  дня. Відповідно після індукованої овуляції у основній групі жінок із СПКЯ додатково отримували препарат фітоекстрактів, друга фаза циклу була  $12,8 \pm 5,9$  дня. Можна вважати, що наявність екстракту верболозу звичайного сприяло корекції недостатності лютеїнової фази у стимульованих циклах. Комплексний склад капсул не тільки забезпечував підвищення ефективності індукції овуляції, але і покращував передімплантаційні умови на рівні ендометрія. Загалом наявність діючих речовин з рослинних екстрактів дозволила гармонізувати участь гіпоталамо-гіпофізарної системи у процесах фолікулярного стероїдогенеза і реалізації біологічних ефектів естрогенів і прогестерону в слизовій матки.



Таблиця 9.1

**Ультразвукові характеристики обстежених пацієнток  
на 12-й день менструального циклу  
(середні значення протягом 3 стимульованих циклів)**

Показник, од. вимірювання	I група	II група	III група
Кількість домінант- них фолікулів, мм	1,1 ± 0,2	1,9 ± 0,6*	2,4 ± 1,1**/**
Діаметр домінант- ного фолікула, мм	14,5 ± 3,2	14,6 ± 3,8*	16,2 ± 4,3**/**
Товщина ендометрія, мм	8,9 ± 1,6	4,1 ± 1,0*	10,2 ± 1,8**/**

*Примітки:*\* – відмінності статистично значущі порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ); \*\* – відмінності статистично значущі порівняно з показниками II групи ( $p < 0,05$ ).

Частота настання вагітності у II групі була 18,8 %, а у III – 33,3 %. У 2 пацієнток (6,1 %) III групи була діагностована багатоплідна вагітність, причому в обох випадках двійня. Даний результат демонструє, що призначення фітопрепарату значно підвищувало ефективність лікування безпліддя у жінок із СПКЯ. Побічних ефектів використання медикаментів відзначено не було.

Репродуктивна ендокринологія володіє великим набором методів індукції овуляції. Проте зниження вартості лікування, що тотожне забезпеченню доступності більшості хворих СПКЯ в Україні, є важливим практичним завданням. Використання комплексного препарату, що містить фітоекстракти і фолієву кислоту, є недорогим і ефективним доповненням до антиестрогенів у схемах індукції овуляції. Подібний результат логічний, що може послужити підставою для широкого впровадження розробленого методу лікування ендокринного безпліддя в амбулаторну практику акушера-гінеколога.

### Висновки

1. Додаткове до клостилбегіту призначення фітопрепарату для індукції овуляції у жінок із СПКЯ сприяло значному зростанню діаметра домінантного фолікула та їх кількості, товщини ендометрія за даними УЗД.
2. Застосування фітопрепаратів протягом 3 стимульованих циклів підвищувало ефективність індукції овуляції і забезпечувало повноцінну лютеїнову фазу.
3. Використання капсул з фітоекстрактами збільшувало частоту настання вагітності з 18,8 до 33,3 %, що є підставою для широкого впровадження запропонованого методу індукції овуляції у практику акушера-гінеколога.

### Список посилань

1. Грищенко О. В., Лахно И. В. Гинекологическая эндокринология: исторический очерк (лекция для будущих акушеров-гинекологов). *Вісник Харківського національного університету ім. В. Н. Каразіна*. 2000. № 494. Сер.: Медицина. Вип. 1. С. 10–13.
2. Лахно И. В. Повышение эффективности методов индукции овуляции у женщин с поликистозом яичников. *Здоровье женщины*. 2014. № 5. С. 122–125.
3. Миронова М. П., Фазлыева Э. А. Особенности индукции овуляции у женщин различного возраста с синдромом поликистозных яичников. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2013. № 3 – С. 9–12.
4. Морчиладзе А. З., Савина В. А., Ткаченко Н. Н., Ярмолинская М. И. Применение ингибитора ароматазы летрозолола для индукции овуляции у женщин с синдромом поликистозных яичников. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2011. № 2. С. 52–57.
5. Рыбалка А. Н., Памфамиров Ю. К., Заболотнов В. А. и др. Индукция овуляции у больных с синдромом поликистозных яичников. *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2009. Т. 25, № 8. С. 12–20.
6. Azziz R. Introduction: Determinants of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016. Vol. 106, No 1. P. 4–5.
7. Badawy A., Elnashar A. Treatment options for polycystic ovary syndrome. Review. *International Journal of women Health*. 2011. Vol.3. P. 25–35.
8. Cahil D. J., O'Brien K. Polycystic ovary syndrome (PCOS): metformin. *BMJ Clin Evid*. 2015. P. 1408.
9. Costabile L. High dose of phytoestrogens can reverse the antiestrogenic effects of clomiphene citrate on the endometrium in patients undergoing intrauterine insemination: a randomized trial. *Maturitas*. 2003. Vol. 44, Suppl 1. P. 9–20.
10. Frossing S., Nylander M., Kistorp C., Skouby S. O., Faber J. Effect of liraglutide on atrial natriuretic peptide, adrenomedullin, and copeptin in PCOS. *Endocr Connect*. 2018. Vol. 7, No 1. P. 115-123.
11. Gerhard I. I., Patek A., Monga B. et al. Mastodynon bei weiblicher Sterilitat. *Forsch Komplementarmed*. 1998. Vol. 5. P. 272-278.
12. Glintborg D., Rubin K. H., Nybo M., Abrahamsen B., Andersen M. Cardiovascular disease in a nationwide population of Danish women with polycystic ovary syndrome. *Cardiovasc Diabetol*. 2018. Vol. 17, No 37.
13. Homburg R., Gudi A., Amit Shah A., Layton A. M. A novel method to demonstrate that pregnant women with polycystic ovary syndrome hyper-expose their fetus to androgens as a possible stepping stone for the developmental theory of PCOS. A pilot study. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2017. Vol. 15, No 61.
14. Kamel H. H. Role of phyto-oestrogens in ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013. Vol. 168, No 1. P. 60–63.

15. Kianbakht S., Dabaghian F. H. Improved glycemic control and lipid profile in hyperlipidemic type 2 diabetic patients consuming *Salvia officinalis* L. leaf extract: a randomized placebo. Controlled clinical trial. *Complement Ther Med*. 2013. Vol. 21, No 5. P. 441–446.
16. Kim M. W., Ahn K. H., Ryu K. J. et al. Preventive effects of folic Acid supplementation on adverse maternal and fetal outcomes. *PLoS One*. 2014. Vol. 9, No 5. e 97273.
17. Legro R. S., Barnhart H. X., Schlaff W. D. et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2007. Vol. 356. P. 551–566.
18. Marciniak A., Nawrocka Rutkowska J., Brodowska A., Wiśniewska B., Starczewski A. Cardiovascular system diseases in patients with polycystic ovary syndrome - the role of inflammation process in this pathology and possibility of early diagnosis and prevention. *Ann Agric Environ Med*. 2016. Vol. 23, No 4. P. 537–541.
19. Moll E., Bossuyt P. M., Korevaar J.C. et al. Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial. *BMJ*. 2006. Vol. 332. P. 1485–1490.
20. Patel S. S., Truong U., King M., et al. Obese adolescents with polycystic ovarian syndrome have elevated cardiovascular disease risk markers. *Vasc Med*. 2017. Vol. 22(2). P. 85–95.
21. Wiweko B., Indra I., Susanto C., Natadisastra M., Hestiantoro A. The correlation between serum AMH and HOMA-IR among PCOS phenotypes. *BMC Res Notes*. 2018. Vol. 11, No 114.
22. Wuttke W., Jarry H., Becker T. et al. Phytoestrogens: endocrine disrupters or replacement for hormone replacement therapy? *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2012. Vol. 3, No 1. P. 27–47.

*Наукове видання*

Андон'єва Ніна Михайлівна  
Березін Олександр Євгенович  
Березін Олександр Олександрович

## **Артеріальна гіпертензія та коморбідність**

Монографія

За редакцією О. М. Біловола

Відповідальний за випуск І. І. Князькова

Формат А5. Ум. друк. арк. 11,0. Зам. № 20-33939

---

**Редакційно-видавничий відділ  
ХНМУ, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022  
izdatknmurio@gmail.com**

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавництв, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції серії ДК № 3242 від 18.07.2008 р.