



ЛЕКЦИИ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

УДК 618.173:616.1

**И. Е. ЧАЗОВА, В. П. СМЕТНИК, В. Е. БАЛАН, Я. З. ЗАЙДИЕВА,
Е. Ю. МАЙЧУК, В. Б. МЫЧКА, А. А. КИРИЧЕНКО, В. И. ПОДЗОЛКОВ
Н. М. ПОДЗОЛКОВА, С. В. ЮРЕНЕВА**

Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГУ РКНПК МЗ и СР РФ
ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии Росмедтехнологий им. В.И.Кулакова
ГОУ ВПО МГМСУ
ГОУ ДПО РМАПО Росздрава
ММА им. И.М.Сеченова

Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов

Перепечатано с разрешения редакции из журнала «Системные Гипертензии» №3, 2008

**I. E. CHAZOVA, V. P. SMETNIK, V. E. BALAN, Y. Z. ZAJDIEVA, E. Y. MAJCHUK,
V. B. MYCHKA, A. A. KIRICHENKO, V. I. PODZOLKOV, N. M. PODZOLKOVA, S. V. YURENEVA**

Conducting women with cardiovascular risk in peri-and postmenopause: a consensus the russian cardiologists and gynecologists

ВВЕДЕНИЕ

В предыдущем столетии произошло резкое увеличение продолжительности жизни населения в развитых странах мира. В Европе женщины живут дольше мужчин: в 2002 г. на каждые 100 женщин в возрасте старше 60 лет приходилось приблизительно 70 мужчин. Подсчитано, что число женщин в возрасте 60 лет и старше в 2050 г. приблизится к 1 млрд [1], поэтому вопросы сохранения, поддержания их здоровья и качества жизни приобретают все большее медицинское и социально-экономическое значение.

Ежегодно в мире примерно 25 млн женщин вступают в период так называемого менопаузального перехода (англ. menopausal transition), являющегося синонимом термина «пременопауза», который начинается с момента первых нарушений менструального цикла и появления менопаузальных симптомов. Перименопауза — это период пременопаузы плюс 1 год после менопаузы — последней самостоятельной менструации в жизни женщины, длительность постменопаузы составляет в настоящий момент примерно 30-40% от ее общей продолжительности. К концу прошлого столетия существенно изменились не только продолжительность, но и качество

и образ жизни женщин в целом. Наиболее тяжелыми и частыми заболеваниями современных женщин старшего возраста признаны ишемическая болезнь сердца (ИБС), остеопороз и деменция. Вследствие большей продолжительности жизни женщин по сравнению с мужчинами (в России эта разница составляет около 12 лет, в развитых странах мира — около 6-8 лет), у них выше вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и связанной с ними инвалидности и смертности. Важнейшими причинами инвалидности у женщин являются мозговой инсульт (МИ) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН), развившиеся на фоне артериальной гипертензии (АГ).

Приоритетной целью Европейского общества кардиологов является улучшение качества жизни населения, что во многом связано с сокращением ССЗ и смертности. Эта цель, безусловно, является главной и для членов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК). Лечение серьезных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) требует больших материальных затрат и использования дорогостоящих медицинских технологий, поэтому все усилия должны быть направлены на их профилактику. Существует тенденция, согласно которой

женщины реже подвергаются углубленному обследованию до момента констатации уже развившегося ССЗ, с меньшей вероятностью им рекомендуются меры по вторичной профилактике этих нарушений и проводятся операции по реваскуляризации коронарных сосудов и др. Такое пассивное отношение к здоровью женщин необходимо срочно менять.

ОСНОВАНИЯ ДЛЯ СОЗДАНИЯ КОНСЕНСУСА КАРДИОЛОГОВ И ГИНЕКОЛОГОВ ПО ВОПРОСАМ ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН В ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗЕ

В последние годы во всем мире активно разрабатывается программа по предупреждению ССЗ у женщин. В 2004 г. в США впервые были изданы специальные рекомендации, посвященные этой проблеме [2], обновленные в 2007 г.

Европейское общество кардиологов содействовало созданию программы «Женское сердце» [3], и это начинание встретило полное взаимопонимание со стороны европейских, в том числе российских, гинекологов. Они высказались за необходимость выработки консенсуса по вопросам сердечно-сосудистого риска у женщин в постменопаузе в ходе открытого диалога всех заинтересованных сторон. В недавнем Заявлении Исполнительного комитета Международного общества по менопаузе подчеркнута важность активизации клинических исследований по изучению влияния менопаузы и гормонального лечения на сердечно-сосудистую систему у женщин [4].

В мае 2006 г. во Франции состоялась встреча ведущих европейских кардиологов и гинекологов, в ходе которой имел место широкий обмен клиническим и научным опытом по различным аспектам сердечно-сосудистого риска у женщин в перименопаузе. Отмечено, что в переходный период женщины обычно наблюдаются у гинеколога и/или врача общей практики/терапевта, в связи с чем у гинекологов существует уникальная возможность существенно повлиять на риск ССЗ. Кардиолог, как правило, видит пациенток с уже развившимся заболеванием, ведение которых может представлять значительные трудности. Состоялось глубокое обсуждение различных вопросов своевременного выявления факторов риска (ФР) ССЗ и наблюдения за женщинами в этот период, результаты которого легли в основу документа, озаглавленного «Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в перименопаузе: консенсус европейских кардиологов и гинекологов». После достаточно интенсивной последующей доработки этого документа всеми участниками встречи он был опубликован в августе 2007 г. в «European Heart Journal» [5], а затем и в журнале «Climacteric» (октябрь, 2007 г.) В нем суммированы ключевые вопросы, связанные с ФР ССЗ у женщин в перименопаузе и приводятся рекомендации по оптимизации их своевременной оценки с целью повышения эффективности и стандартизации оказания медицинской помощи женщинам в этот период.

В связи с увеличением числа женщин, «переступивших порог» менопаузы, в последнее время в России значительно возрос интерес широкой научной и медицинской общественности к этой проблеме. В 1993 г. создано и активно работает Российское общество по менопаузе, успешно проведены два конгресса по менопаузе с участием кардиологов, терапевтов, эндокринологов, психиатров, артрологов и др., издано два крупных руководства по климактерии (2001 и 2005 гг.), выпускается журнал «Климактерий». В мае 1995 г. состоялось открытие образовательного центра «Здоровье женщин старше 40 лет» на базе отделения гинекологической эндокринологии ФГУ НЦАГиП им. В. И. Кулакова, лекционные циклы в котором за эти годы прослушали около 5000 врачей различных специальностей со всей России. В стране проводится достаточное

число клинических исследований, посвященных проблемам, связанным с менопаузой, чаще — различным аспектам заместительной гормональной терапии (ЗГТ).

Несмотря на это, некоторые российские ученые продолжают излагать точку зрения на ЗГТ, основанную на предварительных результатах исследования «Инициатива во имя здоровья женщин» (Women's Health Initiative — WHI), опубликованных в 2002 г., хотя эти данные за прошедшие 6 лет были существенно пересмотрены с учетом значимости продолжительности постменопаузы и особенно возраста женщины при оценке пользы и риска этой терапии. Врачи, которые всегда придерживались мнения, что менопауза и симптомы, с ней связанные, являются «нормальным» событием в жизни женщины, продолжают идти по наиболее легкому пути — пугают их словом «гормон». В последнее время эти вопросы все чаще обсуждаются не только в специальной научной литературе, клинических журналах, но и в средствах массовой информации и в Интернете. До сих пор можно встретить самые противоречивые материалы и кардинально противоположные мнения по наиболее сложным вопросам, в связи с чем практикующему врачу непросто сформировать сбалансированную точку зрения на многие аспекты, связанные с сохранением здоровья женщин в этот период. Крайне сложно бывает разъяснить им, что цель терапевтических рекомендаций состоит не только в купировании вазомоторных симптомов в настоящий момент, но и, самое главное, в снижении связанных с эстрогенным дефицитом существенных рисков для здоровья в последующем.

До настоящего времени не придается должного значения вопросам сердечно-сосудистого риска у женщин в перименопаузе, когда подверженность развитию этих заболеваний значительно увеличивается. Активный подход к выявлению ФР ССЗ и тщательное наблюдение за женщинами в этот период имеют важное значение для их первичной профилактики. Только в последние несколько лет поднимается вопрос о существенной роли, которую может играть гинеколог в сохранении здоровья женщины на долгую перспективу. Гинекологи должны быть в курсе современных рекомендаций, касающихся контроля уровня артериального давления (АД), дислипидемии и других метаболических параметров, способствующих увеличению сердечно-сосудистого риска, а в случае необходимости направлять пациенток на консультацию к кардиологу.

Авторы данного консенсуса надеются, что он будет полезен для практикующих врачей различных специальностей — кардиологов, терапевтов, гинекологов, эндокринологов и др., наблюдающих женщин в переходный период, привлечет внимание к этим проблемам и поставит на обсуждение наиболее острые вопросы. Мы признаем, что все еще остаются разногласия в понимании важнейших вопросов современной тактики ведения женщин, в том числе касающихся потенциального воздействия эстрогенного дефицита на развитие и прогрессирование ССЗ и роли гормональной терапии. Надеемся, что они станут стимулом для дискуссии и дальнейших совместных исследований на благо сохранения здоровья и качества жизни наших женщин.

МЕНОПАУЗАЛЬНЫЕ СИМПТОМЫ

К ранним менопаузальным проявлениям относятся вазомоторные симптомы — приливы и ночная потливость. Вазомоторные симптомы чаще всего появляются в перименопаузе в момент нарушения менструального цикла или с наступлением менопаузы и значительно снижают качество жизни женщины, поскольку часто нарушают сон [6]. На фоне ЗГТ быстро снижается частота и тяжесть приливов, в связи



с чем она признана самой надежной и высокоэффективной терапией этих нарушений. Альтернативные методы терапии, например соевые изофлавоны, цимицифуга, по-видимому, не обладают достаточными преимуществами в лечении приливов и других вазомоторных проявлений.

Рецепторы к эстрогенам обнаружены как во влагалище, так и в уретре и мочевом пузыре, в связи с чем их дефицит с наступлением менопаузы может приводить к развитию так называемых среднетерминальных симптомов: сухость влагалища, гиперемия слизистой оболочки, зуд, жжение, диспареуния, а также поллакиурия, никтурия и недержание мочи. Нередко эти симптомы наблюдаются у женщин уже в перименопаузе; своевременное назначение ЗГТ, включая локальные средства, позволяет успешно купировать урогенитальные нарушения у женщин в этот период [7].

Поздние (обменные) неблагоприятные последствия эстрогенного дефицита в постменопаузе — ССЗ, которым в настоящем документе уделено основное внимание, и остеопороз — имеют значительно большее влияние не только на качество, но и на продолжительность жизни женщины, чем симптомы, развивающиеся в переходный период. Не проявляя себя клинически в течение многих лет, в последующем они могут способствовать повышению заболеваемости, смертности и потребовать значительных материальных затрат. В долгосрочной перспективе остеопороз резко снижает качество жизни, связанное со здоровьем, у женщин в постменопаузе. В ходе крупномасштабного рандомизированного исследования WHI получены доказательные данные, что ЗГТ служит надежной профилактикой остеопороза и снижает частоту переломов позвоночника и шейки бедра, даже в общей (неотобранной) популяции [8].

Современные рекомендации Международного общества по менопаузе, касающиеся продолжительности ЗГТ, основываются на характеристиках конкретной пациентки, включая ее возраст и длительность постменопаузы, и принципах индивидуализации терапии. В Заявлении Исполнительного комитета Международного общества по менопаузе говорится: «...нет никаких новых причин для произвольного прекращения лечения женщин, которые начали заместительную гормональную терапию в период менопаузального перехода с хорошим клиническим эффектом» [4].

КЛЮЧЕВЫЕ ВЫВОДЫ

Дефицит эстрогенов, развивающийся в пременопаузе, ведет к появлению различных вазомоторных симптомов, урогенитальных расстройств, а в долгосрочной перспективе — к ССЗ и остеопорозу. Все эти нарушения и заболевания отрицательно воздействуют на качество жизни женщин.

ЗГТ является терапией выбора для лечения гормональных симптомов и профилактики остеопороза.

ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ ЭПИДЕМИОЛОГИИ ССЗ

В Европе 55% женщин умирают от ССЗ в противоположность 43% мужчин [9]. ИБС является причиной смерти женщин в 23% случаев, МИ — в 18% и другие ССЗ — в 15% случаев, в то время как у мужчин эти показатели составляют 21, 11 и 11% соответственно.

Таким образом, ИБС остается главной причиной смертности населения во многих экономически развитых странах мира, в том числе и в России. В Европе за последние 40 лет она снизилась среди мужчин в возрасте до 65 лет примерно на 50%, особенно в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ), за счет эффективной реваскуляризации, использования статинов, омега-3,6-полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК)

и др. Положительные сдвиги в структуре смертности от ССЗ у женщин не отмечены, а у лиц старшего возраста она продолжает повышаться.

В России почти 10 млн трудоспособного населения страдают ИБС, при этом стабильная стенокардия как наиболее частое проявление ИБС отмечается более чем у трети из них [10]. Распространенность стенокардии зависит от пола и возраста: в возрасте 45–54 лет стенокардия напряжения выявляется у 2–5% мужчин и 0,1–1% женщин, а в возрасте 65–74 лет — в 10–20% и 10–15% случаев соответственно. Крайне важно, что в популяции только 40–50% больных стенокардией знают о своем заболевании. У женщин информированность о наличии у них ИБС существенно ниже, прежде всего, из-за недооценки врачами клинических проявлений, ее нетипичного течения, меньшего использования современных методов диагностики и др.

Несмотря на приведенные данные, большинство женщин не считают ССЗ важной причиной для беспокойства и не обладают достаточной информацией об их высоком риске. Многие женщины крайне обеспокоены относительно возможности развития у них рака молочных желез и считают это заболевание ведущей причиной смертности. Однако несмотря на то, что рак молочных желез является достаточно часто встречающимся заболеванием, в действительности он приводит к смерти только в 3% случаев (табл. 1). В США в 2003 г. из 2,6 смертных случаев у женщин 1 был связан с ССЗ, в то время как только 1 из 30 случаев был обусловлен раком молочных желез. Во Франции, для которой по сравнению с другими европейскими странами характерна более низкая распространенность ССЗ, 1 из 3 случаев смерти женщин обусловлен ССЗ и только 1 из 25 случаев — раком молочных желез. Среди женщин старше 60 лет смертность от ИБС превышает смертность от рака молочных желез примерно в 6 раз. К сожалению, с мнением пациенток часто солидарны и врачи. Результаты большинства опросов врачей, касающихся их отношения к этим проблемам, свидетельствуют о том, что они не придают должного внимания роли ССЗ в структуре смертности у женщин. Итак, вопреки бытующему мнению, именно ССЗ, а не рак, являются ведущей причиной смертности женщин в развитых странах.

КЛЮЧЕВЫЕ ВЫВОДЫ

В развитых странах мира ССЗ остаются основной причиной смертности среди лиц обоего пола.

Необходимо значительно усилить меры, направленные на повышение знания женщинами вопросов профилактики ССЗ, образование медицинской и научной общественности.

Возможные причины и последствия недостаточного внимания врачей к проблемам ССЗ у женщин

Существует несколько причин, по которым врачи не обладают достаточными знаниями о ФР ССЗ у женщин и не уделяют должного внимания их выявлению, в результате чего диагностика и лечение этих заболеваний оказываются несвоевременными или неадекватными.

Во-первых, традиционно ССЗ считаются «уделом» мужской популяции. Общеизвестно, что у женщин они развиваются в среднем на 10 лет позднее, чем у мужчин, как полагают, благодаря «защитному» влиянию эстрогенов на сердечно-сосудистую систему. При этом врачи и исследователи забывают, что после наступления менопаузы эта «защита» теряется и у женщин с нелечеными ФР резко повышается вероятность развития ИБС, ИМ, ХСН и внезапной смерти от сердечно-сосудистых причин. К сожалению, до недавнего времени большинство многоцентровых контролируемых исследований в кардиологии проводилось в основном среди мужчин с учетом их относительно ранней заболеваемости и смертности и реко-

мендации по профилактике и лечению ССЗ вырабатывались без учета половых различий.

Во-вторых, отмечены половые различия проявлений ССЗ. Поскольку у женщин они возникают позднее, чем у мужчин, сопутствующие заболевания могут маскировать клиническую картину. Основные симптомы нестабильной стенокардии, ранние признаки ИМ у женщин нередко носят атипичный характер; если для мужчин характерны боли за грудиной, то у женщин могут наблюдаться одышка, потеря аппетита, тошнота, рвота, слабость, озноб, боли в животе или спине и др., чаще отмечается так называемый Q-негативный ИМ. В США большинство внезапных смертей в результате ИБС произошли у женщин, не предъявлявших до этого никаких жалоб [11].

В-третьих, определенные трудности представляет диагностика ССЗ у женщин, поскольку результаты некоторых рутинных тестов и диагностических процедур могут быть неадекватными. Так, результаты часто применяющейся для диагностики ИБС пробы с дозированной физической нагрузкой у молодых женщин с низким риском ССЗ могут быть ложноположительными, в то время как ИБС с поражением одного коронарного сосуда или сосудов малого калибра, что более характерно для женщин, чем для мужчин, не диагностируется [12]. Женщины реже подвергаются углубленному дополнительному обследованию с применением инвазивных методов обследования, например коронарной ангиографии, что нередко приводит к запоздалой медицинской помощи, особенно при необходимости срочного хирургического лечения и ухудшает исход. С другой стороны, даже в случае своевременного проведения этих исследований примерно у 1/5 женщин при наличии ишемии миокарда и типичных болей за грудиной не выявляется никаких нарушений. Это может быть связано с быстро развивающейся у женщин в постменопаузе на фоне эстрогенного дефицита эндотелиальной дисфункцией и с нарушением процессов микроциркуляции в сердечной мышце задолго до появления структурных атеросклеротических изменений в стенке сосудов, что служит крайне негативным прогностическим фактором будущих серьезных ССО [13, 14].

В связи с этим у женщин по сравнению с мужчинами выше смертность после первого ИМ, вероятность возникновения повторного ИМ, возможно, вследствие более частых сопутствующих нарушений (ожирение, гипертензия, сахарный диабет и др.), развития ХСН, осложнений при проведении реваскуляризации, чаще отмечается потеря трудоспособности и инвалидность и др. Даже при своевременном выявлении ФР ССЗ, например, дислипидемии или АГ, женщины реже находятся под тщательным динамическим наблюдением и не получают активную адекватную терапию.

КЛЮЧЕВЫЕ ВЫВОДЫ

В клинической практике следует учитывать, что симптоматика, динамика развития ССЗ и результаты диагностических процедур имеют половые различия.

Латентное прогрессирование и позднее клиническое проявление ССЗ у женщин ухудшают прогноз и ставят во главу угла их профилактику.

КЛАССИФИКАЦИЯ ФР ССЗ

ФР ССЗ разделяются на две группы (табл. 2): неизменяемые, к которым относятся возраст, пол и неблагоприятная наследственность, и изменяемые — висцеральное ожирение, атерогенная дислипидемия (низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности — ХС ЛПВП), повышение содержания триглицеридов (ТГ) и преобладание мелких плотных частиц ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), артериальная гипертензия (АГ) и инсулинорезистентность (ИР).

КЛЮЧЕВЫЕ ВЫВОДЫ

За исключением возраста и неблагоприятной наследственности, остальные ФР ССЗ у женщин относятся к числу изменяемых.

МЕНОПАУЗА КАК ФР ССЗ

У женщин в возрасте до 40 лет вероятность развития ССЗ является низкой. Еще до проведения WHI в ходе крупного Фрамингемского исследования (Framingham Heart Study) выявлено постепенное увеличение частоты ССЗ и смертности у женщин между 40 до 55 годами, затем, в постменопаузе, эти показатели значительно повышались у всех женщин независимо от возраста [15]. Это свидетельствует о том, что прекращение функции яичников и последующее развитие дефицита половых гормонов способствуют развитию метаболических и сосудистых изменений, появлению или проявлению латентных ФР ССЗ, особенно у женщин с неблагоприятной наследственностью.

Данные, свидетельствующие о неблагоприятном влиянии менопаузы на атерогенез, получены в основном в экспериментальных исследованиях или в работах, выполненных у женщин с хирургической менопаузой, которые позволяют отделить собственно возрастные изменения от таковых, возникших вследствие дефицита эстрогенов. У молодых женщин после овариэктомии в 2-3 раза выше риск ИБС по сравнению с их ровесницами с интактными яичниками. Этот риск снижается у женщин, своевременно принимающих ЗГТ, в отличие от тех, кто ее не получает. Результаты недавно проведенного метаанализа [16] показали, что если риск ССЗ у женщин с естественной ранней менопаузой составляет 1,27 (95% доверительный интервал — ДИ — 1,14-1,43), то у женщин после овариэктомии, произведенной до 50 лет, — 4,55 (95% ДИ 2,56-8,01), а риск ИМ в случае ранней менопаузы достигает 2,03 (95% ДИ 1,51-2,73). У женщин после двусторонней овариэктомии выявлена отрицательная корреляция между повышением частоты субклинической формы атеросклероза, диагностированного с помощью определения толщины интимомедии сонной артерии, и возрастом, в котором была проведена операция [17]. Подсчитано, что раннее прекращение менструаций в независимости от причин (естественная или хирургическая менопауза) приводит к 7-кратному повышению риска ИБС после 60 лет в течение каждого последующих 10 лет. Дополнительное неблагоприятное воздействие у таких женщин оказывают ожирение, диабет, АГ, гиподинамия и стресс.

Основные механизмы защитного влияния женских половых гормонов на сердечно-сосудистую систему представлены в табл. 3.

КЛЮЧЕВЫЕ ВЫВОДЫ

В независимости от возраста у женщин в постменопаузе частота ССЗ выше по сравнению с величиной этого показателя в пременопаузе.

Эстрогенный дефицит наряду с закономерными процессами старения, способствующими увеличению риска ССЗ, оказывает дополнительное негативное воздействие.

ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ ФР ССЗ

Хотя факторы риска ССЗ являются сходными у мужчин и женщин, значение и вклад каждого из них в развитие этих нарушений имеют определенные половые различия; кроме того, у женщин они, как правило, сочетаются.

ДИСЛИПИДЕМИЯ

Дислипидемия относится к числу наиболее важных изменяемых ФР ССЗ. Повышение уровня общего ХС с возрастом



имеет сходное значение как для мужчин, так и для женщин. Высокий уровень ЛПНП относится к существенным факторам риска как у мужчин, так и у женщин, и до недавнего времени его снижение было основной целью при проведении профилактики ССЗ. В настоящее время доказано, что уровни ЛПВП обратно пропорционально коррелируют с частотой ССЗ, следовательно, повышение именно этой фракции липопротеинов обладает кардиопротективным влиянием [18]. У женщин низкое соотношение уровня ХС ЛПВП/ХС ЛПНП является более весомым неблагоприятным показателем наряду с повышенным содержанием ТГ по сравнению с мужчинами [19, 20]. Увеличение концентрации ТГ у женщин в постменопаузе коррелирует с повышением уровня липопротеина (а), нарушением углеводного обмена и процессов коагуляции. При первом визите пациентки по поводу менопаузальных проявлений следует определить уровни общего ХС, ХС ЛПВП, ТГ и ХС ЛПНП. При отсутствии данных, свидетельствующих о наличии ССЗ, оптимальный уровень липидов должен быть следующим: ХС ЛПНП < 3,4 ммоль/л, ТГ < 1,7 ммоль/л и ХС ЛПВП > 1,3 ммоль/л.

ОЖИРЕНИЕ

В настоящее время катастрофический рост ожирения в западных странах как среди мужчин, так женщин превратился в глобальную проблему. С возрастом вне зависимости от пола отмечается увеличение индекса массы тела (ИМТ), измеряемого по формуле: масса тела в кг/рост в м², пик которого наблюдается между 50 и 59 годами, чему способствуют многие факторы: изменение липидного и углеводного обмена, снижение функции щитовидной железы, низкая физическая активность, уменьшение расхода энергии и скорости метаболических процессов.

У женщин дефицит эстрогенов, связанный с менопаузой, является дополнительным негативным фактором, поскольку существенно влияет на метаболические процессы, лежащие в основе пищевого поведения, усвоения энергии, поступающей с пищей, способствует нарушению обмена лептина, ослаблению процессов окисления в жировой ткани и др. После наступления менопаузы примерно у 60% женщин происходит увеличение массы тела на 2,5-5 кг и более, если они не получают ЗГТ [21]. В этот период происходит постепенный переход от гиноидного к андроидному типу распределения жира, что было убедительно продемонстрировано в исследованиях, выполненных с помощью рентгеновской абсорбциометрии двойной энергии [22]. На фоне снижения продукции эстрогенов может отмечаться относительное преобладание андрогенов, секретируемых клетками стромы яичников под влиянием возросшего уровня гонадотропинов, что также способствует увеличению массы тела и формированию висцерального ожирения.

Висцеральное ожирение является особенно «опасным», поскольку связано со множеством неблагоприятных метаболических изменений, таких как дислипидемия, ИР, АГ, и служит мощным предвестником повышения частоты ССЗ и смертности у женщин. Это объясняется способностью адипоцитов висцерального жира синтезировать ряд гормонов и биологически активных веществ (лептин, свободные жирные кислоты, ангиотензин и др.). В ходе EUROASPIRE продемонстрировано, что висцеральное ожирение (окружность талии более 88 см у женщин и 102 см у мужчин) более распространено среди женщин (70%), чем среди мужчин (46%), страдающих ИБС [23]. Полагают, что соотношение окружность талии/окружность бедер (ОТ/ОБ), границей нормы которого у женщин считается 0,8, отражающее наличие висцерального ожирения, является более важным предвестником ССЗ у женщин по сравнению с ИМТ.

НАРУШЕНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Показано, что в постменопаузе происходит постепенное повышение ИР, что способствует развитию относительной гиперинсулинемии, увеличению уровня глюкозы в плазме крови натощак, нарушению толерантности к глюкозе (НТГ) и, в конечном счете, развитию сахарного диабета (СД) 2 типа, особенно при наличии дополнительных неблагоприятных факторов (например, абдоминального ожирения). Нет данных о необходимости углубленного скрининга диабета в перименопаузе, за исключением тех случаев, когда у женщины имеется центральное ожирение, высокий уровень ТГ или неблагоприятная наследственность. При выявлении повышенного уровня глюкозы необходим повторный тест. Женщины, у которых уровень глюкозы натощак колеблется между 6,1 и 7 ммоль/л или после 2-часового 75-граммового орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) составляет от 7,8 до 11,1 ммоль/л, входят в группу риска по развитию диабета в будущем.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

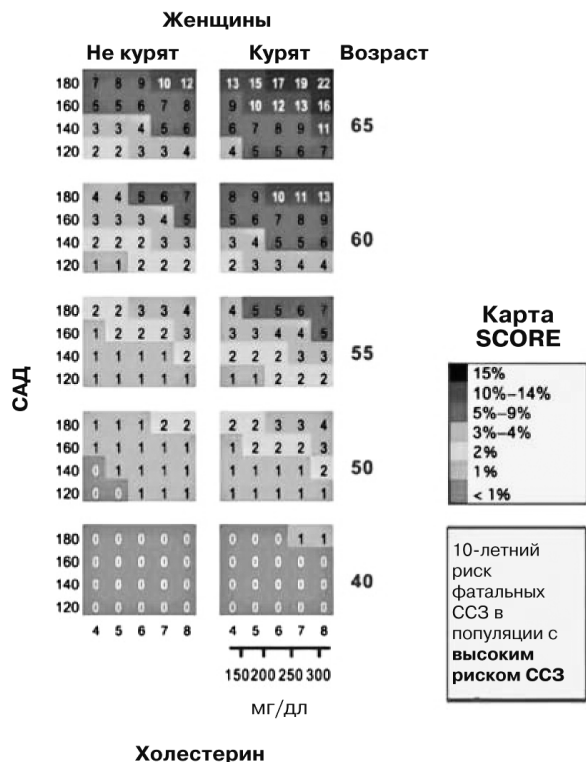
Согласно рекомендациям экспертов ВНОК (2007 г.), метаболический синдром (МС) характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией (ГИ), которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и АГ [24]. В этом документе предложены критерии диагностики МС, согласно которым основным признаком является центральный (абдоминальный) тип ожирения — ОТ > 80 см у женщин и > 94 см у мужчин. К дополнительным критериям относятся: АГ (артериальное давление — АД ≥ 140/90 мм рт. ст.), повышение уровня ТГ (≥ 1,7 ммоль/л), снижение уровня ХС ЛПВП (< 1,0 ммоль/л у мужчин; < 1,2 ммоль/л у женщин), повышение уровня ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л, гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак ≥ 6,1 ммоль/л), НТГ (глюкоза в плазме крови через 2 ч после проведения ОГТТ от ≥ 7,8 до < 11,1 ммоль/л). Наличие у пациента центрального ожирения и 2 из дополнительных критериев является основанием для диагностирования у него МС. Для определения этих нарушений, развившихся после наступления менопаузы, существует термин «менопаузальный МС».

В исследовании EVROASPIRE [23] МС был выявлен у 56-72% женщин в зависимости от используемых диагностических критериев в противоположность у 40-59% мужчин. Следует особенно подчеркнуть, что у женщин по сравнению с мужчинами распространенность ожирения была выше, а уровни ХС ЛПВП ниже. Кроме того, для женщин более характерно повышение с возрастом уровней ХС ЛПНП и липопротеина (а), чем для мужчин.

В основе всех метаболических и сердечно-сосудистых нарушений у женщин с МС лежит ИР (т.е. снижение действия инсулина в тканях) и компенсаторная ГИ. ИР в течение длительного времени позволяет поддерживать нормальный уровень углеводного обмена, однако способствует развитию АГ вследствие нарушения эндотелиальной функции и дисбаланса вазоактивных медиаторов в сторону повышения секреции вазоконстрикторов. Компенсаторная ГИ, воздействуя на почки и гипоталамо-гипофизарную систему, ведет к повышению активности симпатической нервной системы (СНС), которая запускает каскад реакций, обеспечивающих ремоделирование сердца и сосудов. Безусловно, ключевую роль в развитии и прогрессировании ССЗ при МС играет активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), способствующая повышению общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и развитию АГ [25].

МС является не только серьезным фактором риска ССЗ, но и предвестником развития СД 2 типа, если не следовать

Карта SCORE для подсчета риска ССЗ у женщин (Европейское общество кардиологов)



рекомендациям по изменению образа жизни и не проводить адекватную терапию. Согласно последнему консенсусу Международной федерации диабета наличие МС повышает риск развития диабета в 5 раз [26]. Ведущие российские и зарубежные ученые, занимающиеся проблемой МС, рассматривают его как пред стадию атеросклероза и СД 2 типа, а эти заболевания относятся к одним из главных причин фатальных ССЗ и преждевременной смерти. В то же время при своевременной и адекватно подобранной терапии практически все патологические проявления МС являются обратимыми. Таким образом, в основе выделения МС лежит принцип первичной профилактики СД, атеросклероза и его последствий.

КЛЮЧЕВЫЕ ВЫВОДЫ

Гормональные сдвиги, происходящие у женщин в перименопаузе, способствуют появлению или проявлению отдельных компонентов МС.

МС — патологическое состояние, которое создает предпосылки для развития атеросклероза и СД 2 типа, но при этом является обратимым состоянием, поэтому его своевременная диагностика и лечение служат первичной профилактикой этих заболеваний.

Помимо изменения образа жизни, лечение МС должно быть направлено на основные звенья его патогенеза, а именно висцеральное ожирение, ИР и АГ.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Можно с уверенностью сказать, что СД стал болезнью цивилизации. Несмотря на значительные достижения современной диабетологии, в ближайшие 10 лет ожидается значительный рост распространенности СД, особенно СД 2 типа. Подсчитано, что если диагноз «СД» устанавливается в возрасте 40-60 лет, прогнозируемая продолжительность жизни данного лица снижается на 10 лет. На фоне СД существенно увеличивается

риск развития ССЗ, поэтому в настоящее время это заболевание рассматривается как состояние высокого риска преждевременной сердечно-сосудистой смерти, ассоциированное с состоянием гипергликемии.

В 2007 г. Рабочей группой по сахарному диабету и сердечно-сосудистым заболеваниям ЕОК и Европейской ассоциацией по изучению СД были опубликованы «Рекомендации по сахарному диабету, преддиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям» [27]. В этом документе представлена современная классификация нарушений углеводного обмена, а именно: повышение уровня глюкозы натощак, НТГ и СД. Особая диагностическая значимость придается определению уровня глюкозы после проведения ОГТТ, поскольку если ориентироваться только на уровень глюкозы натощак, примерно в 30% случаев можно пропустить первые признаки гипергликемии и латентно протекающий СД.

По данным большинства эпидемиологических исследований, СД у женщин встречается чаще по сравнению с мужчинами и в большей степени повышает смертность от ССЗ. Наличие СД по сути полностью нивелирует защитное влияние женских половых гормонов на сердечно-сосудистую систему. Согласно данным крупного наблюдательного исследования здоровья медсестер (Nurses Health Study) [28], у женщин, страдающих СД, риск развития ССЗ возрастает в 3-7 раз по сравнению со здоровыми женщинами того же возраста. В странах, достигших значительных успехов в снижении смертности от ИБС, эти сдвиги в положительную сторону у мужчин с СД 2 типа ниже, чем в популяции в целом, а у женщин, страдающих этим заболеванием, она продолжает расти [29]. У женщин с повышенным уровнем глюкозы натощак (7,0 ммоль/л) и/или после ОГТТ (11,1 ммоль/л) риск ИМ увеличивается в 2-4 раза и выше уровень госпитальной смертности по сравнению с теми, у кого эти нарушения отсутствуют [30]. Хотя результаты упомянутого исследования EUROASPIRE, выполненного с участием 4437 пациентов с ИБС, не выявили большей распространенности среди женщин длительно существующего диабета или недавно диагностированного заболевания, а частота повышенного уровня глюкозы натощак была сходной у мужчин (46%) и у женщин (47%), относительный риск смертности от ИБС и частота нефатального ИМ, связанного с диабетом, были выше у женщин [31]. Недавний метаанализ 22 исследований выявил, что относительный риск фатальной ИБС, связанной с диабетом, был на 50% выше у женщин [32]. К сожалению, примерно половина женщин с СД 2 типа не знает о его существовании и заболевание нередко диагностируется после первого ИМ.

КЛЮЧЕВОЙ ВЫВОД

СД у женщин нередко протекает латентно и в большей степени повышает смертность от ССЗ по сравнению с мужчинами.

ГИПОДИНАМИЯ

Характеристикой сидячего образа жизни, свойственного большинству женщин средних лет, является расход менее 10% от ежедневно потребляемой энергии при выполнении работ умеренной и высокой интенсивности. Низкая физическая активность является общепризнанным дополнительным фактором, способствующим повышению ИМТ и развитию ИБС, особенно у женщин.

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И ОСОБЕННОСТИ АГ У ЖЕНЩИН В ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Данные эпидемиологических исследований, проведенных в России, свидетельствуют о наличии АГ у 39,2% мужчин и у



41,1% женщин. АГ является одним из самых распространенных хронических заболеваний среди лиц старшего возраста и коррелирует со значительным увеличением частоты ССЗ и ростом смертности. До наступления менопаузы АГ в женской популяции встречается гораздо реже, чем у мужчин, что в определенной мере объясняется разнонаправленными эффектами тестостерона и эстрогенов на сердечно-сосудистую систему. Повышение АД долгое время считали более характерным для мужчин, однако к настоящему времени получены убедительные данные, что после менопаузы АГ более распространена среди женщин. После исключения влияния других факторов риска (возраст, нарушение жирового и углеводного обмена, избыточная масса тела) наступление менопаузы повышает риск развития АГ почти в 2 раза. По данным S. Wassertheil-Smoller и соавт. [33], распространенность АГ у женщин в постменопаузе составляет примерно 40%, при этом у женщин в возрасте 65 лет и старше ее частота в 3 раза выше по сравнению с женщинами 45-54 лет [34].

АГ не только чаще встречается у женщин в постменопаузе по сравнению со сверстниками-мужчинами, но и имеет определенные половые особенности. По данным суточного мониторирования АД (СМАД), в ходе исследования DESIRE, выполненного в России, у женщин выявлены более высокие среднесуточные и максимальные уровни систолического артериального давления (САД), большая вариабельность в течение суток, особенно в ночные часы, и частота нарушения суточного ритма этого показателя [35]. Многие из выявленных нарушений играют важную роль в поражении органов-мишеней, поскольку способствуют сердечно-сосудистому ремоделированию и развитию гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Показано, что после 50 лет уровень систолического АД (САД) у женщин продолжает увеличиваться, в то время как уровень диастолического АД (ДАД) удерживается на прежних значениях или даже снижается, поэтому пульсовое давление, являющееся суррогатным маркером жесткости артериальной стенки, растет [36]. По данным А.А.Кириченко, у 60% женщин в постменопаузе при проведении тестов с физической нагрузкой выявляется так называемый гипертонический тип реакции АД, во многом связанный с увеличением жесткости сосудов, что в свою очередь ведет к увеличению скорости пульсовой волны и увеличению САД [37]. У женщин старшего возраста по сравнению с мужчинами чаще встречается изолированная систолическая гипертензия [38]. Повышение уровня пульсового давления является мощным независимым предвестником последующих коронарных событий, поскольку способствует росту массы миокарда левого желудочка и превалированию ГЛЖ, что в определенной степени служит объяснением более высокого уровня смертности и числа осложнений после ИМ, включая повторный инфаркт и ХСН у женщин по сравнению с мужчинами.

Резкое повышение САД и ДАД у женщин после наступления менопаузы можно только частично объяснить процессами старения. Безусловно, снижение уровня половых гормонов в результате возрастного угасания функции яичников вносит существенный вклад в эти процессы в связи с потерей множественного (эндотелийзависимого и эндотелийнезависимого) «защитного» действия эстрогенов на сердечно-сосудистую систему. Это подтверждается тем фактом, что хирургическая менопауза независимо от возраста женщин связана с ускоренным повышением уровня АД и увеличением периферического сопротивления артериальных сосудов [39, 40]. Механизмы, ответственные за повышение уровня АД у женщин в пери- и постменопаузе, не только сложны и многообразны, но и способны взаимно потенцировать эффекты дефицита гормонов яичников и старения как такового.

Эстрогены уменьшают периферическое сопротивление сосудов в ответ на многочисленные влияния, как прямые, так и опосредованные. Прямые эффекты эстрогенов на сосудистую систему могут быть разделены на негеномные и геномные: негеномные (или быстрые) эффекты включают контроль уровня АД посредством модуляции функции эндотелия и сосудистого тонуса; геномные (или долгосрочные) эффекты осуществляются через взаимодействие с эстрогенными рецепторами и способствуют улучшению эндотелиальной функции и ответной реакции артериальной стенки на различные повреждающие воздействия, в том числе и на факторы развития атеросклероза [41,42]. Краткосрочный сосудорасширяющий эффект эстрогенов обусловлен как эндотелийзависимыми, осуществляемыми посредством оксида азота, так и эндотелийнезависимыми механизмами благодаря воздействию на ионные каналы в качестве антагонистов кальция. Влияние эстрогенов связано также с уменьшением синтеза эндогенных вазоконстрикторов, типа эндотелина-1, тромбоспандина и катехоламинов (КА), не только повышающих сосудистое сопротивление, но и усиливающих реабсорбцию натрия в почках, что способствует повышению уровня АД.

Помимо влияния на гладкомышечные структуры сосудистой стенки и функцию эндотелия, дефицит эстрогенов в постменопаузе оказывает опосредованные эффекты на механизмы развития АГ, включающие повышение тонуса СНС, активности РААС, изменение массы и пропорций тела, а также увеличение ИР.

В этот период повышается образование КА и наблюдается четкий сдвиг активности вегетативной нервной системы в сторону усиления симпатического тонуса. Эти изменения не только четко коррелируют с увеличением возраста, но и с развитием эстроген-дефицитного состояния у женщин, поскольку развиваются в течение нескольких дней после овариэктомии вне зависимости от их возраста и полностью купируются при назначении эстрогенов [43]. Данные экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что увеличение симпатического тонуса способствует не только функциональным, но и структурным изменениям, облегчающим развитие АГ, а также вызывает активацию РААС, повышение уровней ангиотензина II и альдостерона в плазме крови. Повышение активности РААС, по-видимому, играет ключевую роль в механизмах повышения АД у женщин в пери- и постменопаузе [34].

Альдостерон усиливает реабсорбцию натрия в почках, что способствует повышению объема циркулирующей крови (ОЦК) и уровня АД, а стимуляция пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток в стенке сосудов и в миокарде ведет к развитию в них структурных необратимых изменений. РААС играет главную роль в контроле уровня АД и объема жидкости в организме не только прямым путем, но и посредством стимуляции синтеза проэндотелина и окислительного стресса. Хотя активность ренина в плазме крови с возрастом уменьшается как у человека, так и у животных, известно, что у женщин в постменопаузе его уровень и последующее образование ангиотензина II значительно выше, чем в пременопаузе.

Эстрогены ингибируют экспрессию рецепторов к ангиотензину II типа 1 (AT 1) и увеличивают биодоступность оксида азота, образующегося в эндотелии, поэтому с наступлением менопаузы развивается дисбаланс между оксидом азота и ангиотензином II. Ангиотензин II через AT 1-рецепторы может непосредственно вызывать сужение почечных сосудов и стимулировать реабсорбцию натрия в проксимальных отделах почечных канальцев и/или стимулировать под влиянием альдостерона его всасывание в их дистальных отделах,

Таблица 1

Причины смертности женщин в странах Европейского сообщества (S.Peterson и соавт., 2005 [9])

Причина смерти	Частота, %
ИБС	24
Инсульт	18
Другие ССЗ	15
Рак	
молочных желез	3
легких	2
колоректальный	1
желудка	9
Другие формы рака	6
Легочные заболевания	6
Травмы и отравления	4
Другие	16

что приводит к задержке жидкости в организме и повышению уровня АД. Комбинация этих двух механизмов: увеличения реабсорбции натрия и сужения почечных сосудов — оказывает существенное влияние на повышение уровня АД [44, 45]. Обладая свойствами ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), эстрогены противодействуют неблагоприятным процессам ремоделирования стенки сосудов, и этот эффект также теряется после наступления менопаузы.

Упомянутые изменения в механизмах, ответственных за содержание жидкости в организме, почечной гемодинамики и реабсорбции натрия вовлечены в патофизиологию повышения чувствительности к соли у женщин в постменопаузе [46, 47], что является еще одним важным звеном в патогенезе развития АГ у женщин после наступления менопаузы.

Повышение активности РААС способствует неблагоприятным метаболическим изменениям, а именно развитию периферической ИР, хотя эта взаимосвязь до конца неясна. По-видимому, ангиотензин II в высоких концентрациях конкурирует с инсулином на уровне белков, называемых субстратами инсулиновых рецепторов 1 и 2-го типа (IRS-1 и IRS-2). Блокада пострецепторной передачи сигнала, поступающего от инсулина на клеточном уровне, способствует развитию ИР. Кроме того, в экспериментальных исследованиях показано, что высокая активность РААС, элементы которой широко представлены в ткани поджелудочной железы, сопровождается нарушением ее архитектоники, усилением фиброза и апоптоза β -клеток, что может приводить к нарушению их функции и снижению синтеза инсулина. В связи с вышесказанным блокада РААС является ключевым звеном терапии пациенток с АГ и нарушением углеводного обмена.

КЛЮЧЕВЫЕ ВЫВОДЫ

Гипертензия развивается примерно у 40% женщин в перименопаузе, что требует незамедлительного использования мер, направленных на снижение уровня АД.

РААС играет главную роль в контроле уровня АД, ангиотензин II и альдостерон оказывают повреждающее воздействие на органы-мишени.

АГ В ПЕРИМенопаузе И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК

У лиц с АГ в 3-4 раза чаще развивается ИБС и в 7 раз выше риск нарушения мозгового кровообращения, по частоте которого Россия занимает 2-е место в мире. АГ имеет более негативное прогностическое значение у женщин, поскольку доказано, что при одинаковом уровне АД женщины имеют более высокий сердечно-сосудистый риск по сравнению

с мужчинами. Кроме того, АГ может приводить к возникновению нарушений сосудов почек и развитию почечной недостаточности.

Классификация АГ и ФР. Согласно современной классификации уровня АД, представленной в рекомендациях ВНОК (2004 г.) по профилактике, диагностике и лечению АГ, он делится на пять категорий: «нормальное» АД (120-129/80-84 мм рт. ст.) и «высокое нормальное» АД (130-139/85-89 мм рт. ст.), а также АГ I, II и III степеней. Важно подчеркнуть, что реальный пороговый уровень АД, после которого повышается риск повреждения органов-мишеней, является «гибким» понятием и может быть значительно ниже 140/90 мм рт. ст., что в значительной степени зависит от индивидуального риска, рассчитанного для каждой пациентки. Даже в пределах таких категорий, как нормальное АД и высокое нормальное АД, совокупная частота ССО выше, чем таковая у лиц со стабильным оптимальным уровнем (< 120/80 мм рт. ст.) [48]. Это подтверждается данными исследования WHI, полученными среди пациенток с так называемой предгипертензией (согласно рекомендациям JNC 7 от 2003 г. к этой категории относится уровень АД 120-139/80-89 мм рт. ст.), выявленной у 39% участниц [49]. По сравнению с женщинами с оптимальным уровнем АД у пациенток с предгипертензией откорректированный показатель отношения рисков для сердечно-сосудистой смертности составил 1,58 (95% ДИ 1,12-2,21), для ИМ — 1,76 (95% ДИ 1,40-2,22), для МИ — 1,93 (95% ДИ 1,49-2,50), для случаев госпитализации по поводу ХСН — 1,36 (95% ДИ 1,05-1,77) и, наконец, для ССЗ в целом — 1,66 (95% ДИ 1,44-1,92).

В табл. 4 представлены обновленные рекомендации ЕОГ/ЕОК [50], согласно которым пациенты подразделяются на следующие категории: не имеющие дополнительного сердечно-сосудистого риска (средний риск) и имеющие низкий, умеренный, высокий и очень высокий дополнительный риск. Термин «дополнительный» риск означает, что во всех вышеуказанных категориях (низкий, умеренный и т.д.) относительный риск выше, чем средний риск. Таким образом, высокий дополнительный риск ССЗ может отмечаться у пациентов с высоким нормальным АД и даже при более низких его показателях при наличии трех и более ассоциированных факторов риска ССЗ, нарушений органов-мишеней, СД или уже имеющихся заболеваний. В этих рекомендациях приводятся еще более жесткие критерии контроля уровня АД у больных с высоким или очень высоким риском развития ССО, а именно у пациентов с СД и с ассоциированными состояниями (ИМ, инсульт, почечная дисфункция, протеинурия), целевое АД у них должно быть ниже 130/80 мм рт. ст.

В нашей стране в ГНИЦ профилактической медицины проведена оценка суммарного сердечно-сосудистого риска в ходе эпидемиологического мониторинга АГ среди 20 443 мужчин и 30 836 женщин в возрасте 18 лет и старше в течение 2003-2006 гг., в ходе которого выявлены четкие половые различия [51]. У женщин чаще выявлялся как минимальный, так и очень высокий сердечно-сосудистый риск. После 45 лет, т.е. в перименопаузе, женщины быстрее переходят в категорию очень высокого риска и в возрасте 55-64 лет 48,3% женщин относятся к этой категории по сравнению с 43,6% мужчин. Авторы объясняют это тем, что именно в этот период у женщин чаще наблюдается избыточная масса тела или ожирение и выше распространенность СД. Согласно полученным данным, в российской популяции мужчин и женщин АГ часто сочетается с другими ФР ССЗ, что ведет к повышению риска серьезных ССО.

Полагают, что у женщин более важное клиническое значение имеет повышение САД, которое является важнейшим предвестником будущих серьезных ССО и МИ. Согласно по-

Таблица 2. Ключевые факторы сердечно-сосудистого риска

Неизменяемые	Изменяемые
Возраст	АГ*
Пол	Дислипидемия*
Неблагоприятная наследственность	Ожирение*
	Нарушение толерантности к глюкозе*
	Курение
	Сахарный диабет
	Гиподинамия

*Компоненты метаболического синдрома.

следним рекомендациям JNC 7 поддержание уровня САД на значениях, не превышающих 130 мм рт. ст., способствует снижению частоты ИБС на 28,1% у мужчин и на 12,5% у женщин. В то время как у мужчин не отмечено никакого различия в степени сокращения риска ИБС при дальнейшем снижении уровня АД до 120 мм рт. ст., у женщин частота этих нарушений уменьшилась на 45,2% [52]. Таким образом, контроль уровня АД четко коррелирует со снижением частоты ССО как у мужчин, так и у женщин, однако у женщин активное снижение уровня АД имеет более важное прогностическое значение.

КЛЮЧЕВЫЕ ВЫВОДЫ

Для женщин с АГ характерен более высокий сердечно-сосудистый риск по сравнению с мужчинами.

После 45 лет женщины быстрее переходят в категорию очень высокого риска ССО по сравнению со сверстниками-мужчинами в связи с высокой коморбидностью АГ с другими компонентами МС.

Поддержание АД на целевом уровне четко коррелирует со снижением частоты ССО как у мужчин, так и у женщин, однако у женщин оно имеет дополнительные преимущества.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОК

С АГ В ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗЕ

К сожалению, в большинстве случаев диагноз «артериальная гипертензия» впервые устанавливается в возрасте, когда уже развиваются достаточно выраженные морфологические изменения сердца, сосудов и почек. В связи с этим крайне важным представляется выявление ранних признаков неэффективности механизмов регуляции АД (нейроциркуляторная дистония, замедленное восстановление нормального уровня АД после физических и психических нагрузок, гипертензия «белого халата»). У женщин этот период, как правило, приходится на перименопаузу (48-52 года). Несмотря на важность проблемы, гинекологи редко измеряют уровень АД, терапевты при выявлении повышенного уровня АД часто рекомендуют пациентке изменение образа жизни и один из антигипертензивных препаратов, а к кардиологу она попадает на более поздних этапах. Таким образом, АГ либо вовсе не лечится, либо назначается недостаточно эффективная (нестандартизированная) терапия без соблюдения руководящих принципов, базирующихся на доказательных данных, полученных в ходе крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) с использованием значимых конечных точек, таких как сердечно-сосудистые события или МИ.

Согласно данным крупного популяционного исследования, проведенного в США в 1988-2000 гг. [53], большее число женщин по сравнению с мужчинами знали о наличии у них повышенного АД (71% против 66%) и использовали гипотензивную терапию (62% против 54%), однако достижение уровня АД < 140/90 мм рт. ст. было отмечено у женщин только в 48% случаев, в то время как у мужчин — в 60%. Эта же тенденция выявлена в ходе наблюдательной части исследования «Инициатива во имя здоровья женщин»: среди 98 705 женщин

в возрасте от 50 до 79 лет АГ (САД ≥ 140 мм рт. ст., ДАД ≥ 90 мм рт. ст.) исходно была выявлена у 37,8% участниц. При этом только 64,3% из них получали антигипертензивную терапию, а оптимальный уровень АД достигался только у трети женщин [33]. В России только 37,1% мужчин и 58,9% женщин знают о наличии у них АГ и 5,7% мужчин и 17,5% женщин получают эффективную терапию [54].

К сожалению, до сих пор не существует четких рекомендаций в отношении назначения каких-либо определенных классов антигипертензивных препаратов в зависимости от пола, хотя появляется все больше данных, касающихся полового различия эффективности тех или иных средств. Целевые уровни АД также не дифференцируются отдельно для мужчин и женщин. Можно добиться некоторого снижения АД у пациенток с высоким нормальным его уровнем благодаря изменению образа жизни, но эти меры могут оказаться недостаточными для достижения оптимальных или нормальных его значений. В связи с комплексным характером причин развития АГ у женщин, как правило, требуется комбинированная антигипертензивная терапия.

В ходе достаточно крупного англо-скандинавского исследования изучалась эффективность различных антигипертензивных средств, при этом назначение комбинации амлодипин/периндоприл у женщин превосходило по своим результатам терапию атенололом/диуретиками по сравнению с мужчинами [55]. К сожалению, как и во многих других клинических исследованиях, число участников-мужчин было непропорционально высоким (77%). В последние годы изменилось отношение к использованию β-блокаторов у пациентов с АГ, которые применяются главным образом после ИМ и при наличии тахикардии. Не рекомендуется использовать препараты этой группы у женщин с повышенным риском развития МС, особенно при наличии СД типа 2 [56]. Антигипертензивные препараты для этой категории больных должны быть метаболически нейтральными, поскольку в большинстве случаев повышение АД связано с ИР и дислипидемией, а в идеале — оказывать благоприятное влияние на углеводный и липидный обмен.

Согласно последним рекомендациям ВНОК (2007 г.) и ЕОК/ЕОГ препаратами выбора для больных с МС признаны средства, способные блокировать РААС, что связано не только с их эффективным антигипертензивным действием, но и со способностью предупреждать поражение органов-мишеней. У женщин после наступления менопаузы вследствие значительного повышения активности РААС применение ИАПФ и блокаторов рецепторов АТ II 1-го типа (БРА) представляется правомочным. Они являются препаратами выбора у лиц с сочетанием АГ и МС или СД и, более того, могут оказать профилактическое воздействие — предотвратить или задержать развитие последнего [57].

При необходимости назначения ЗГТ по поводу менопаузальных расстройств у пациенток с АГ определенными преимуществами обладает комбинация эстрадиола с дроспиреноном (ДРСП) — производным спиролактона. Этот синтетический прогестаген является антагонистом альдостероновых рецепторов и обладает выраженной антимицералокортикоидной активностью. В настоящее время эта комбинация широко используется у женщин в постменопаузе и продемонстрировала достаточно выраженные антигипертензивные свойства у пациенток с АГ I и II стадии, а также при наличии СД [58, 59], при этом ДРСП не оказывает влияния на уровень АД у женщин с нормальными показателями. Следует подчеркнуть, что его не следует использовать в качестве монотерапии для лечения АГ, но можно с успехом сочетать с антигипертензивными средствами различных классов (тиазидные диуретики, ИАПФ) и получать дополнительный эффект. По данным

Таблица 3. Основные механизмы защитного влияния женских половых стероидов на сердечно-сосудистую систему

Влияние эстрогенов	Влияние прогестерона
• Налипидный профиль: снижение уровня общего ХС, ХС ЛПНП, липопротеина (а) и аполипротеина В, повышение уровня ХС ЛПВП • На функцию эндотелия: подавление апоптоза и пролиферации гладкомышечных клеток стенки сосуда в ответ на ее повреждение; противовоспалительное и антиоксидантное действие; увеличение продукции простациклина и оксида азота; блокада кальциевых каналов • Уменьшение содержания АПФ в плазме крови • Снижение уровня гомоцистеина • Увеличение секреции инсулина и повышение чувствительности к нему	• Снижение тонуса артериол • Снижение пролиферации гладкомышечных клеток коронарных артерий • Блокада медленных кальциевых каналов • Уменьшение реабсорбции ионов натрия в почках • Снижение уровня ТГ и ХС ЛПОНП • Снижение антитромбина III и концентрации фактора VIII

Примечание. ХС ЛПОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент

С. В. Юрениной и Е. Ю. Майчук, у пациенток с хирургической менопаузой на фоне приема адекватно подобранной ЗГТ отмечено более благоприятное течение АГ по сравнению с пациентками, которые после операции не получали лечения в связи с менопаузальными симптомами, дополнение лечения ИАПФ (лизиноприл) нормализовало АД у большинства обследованных, комбинация препаратов не оказывала неблагоприятных эффектов [60]. Показано, что назначение комбинации эстрогенов, обладающих свойствами ИАПФ, и БРА было более эффективным по сравнению с монотерапией БРА у женщин в постменопаузе с гипертензией, поскольку они обладают синергическим благоприятным эффектом не только в отношении АГ, но и атеросклероза [61].

КЛЮЧЕВЫЕ ВЫВОДЫ

- Решение о начале медикаментозного лечения должно зависеть не только от уровня АД, но и от степени суммарного сердечно-сосудистого риска у конкретной пациентки, при этом препаратами выбора являются ИАПФ и БРА.
- При необходимости купирования менопаузальных расстройств женщин в постменопаузе особенно показана комбинация эстрадиола с ДРСП, принимая во внимание высокую частоту АГ и ее значимость в качестве ФРССЗ.
- Комбинация ЗГТ с БРА может иметь дополнительные долговременные преимущества.

КОНТРОЛЬ ДИСЛИПИДЕМИИ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

После осуществления программы 14СЕР-АТРШ были опубликованы руководящие принципы, касающиеся интерпретации нарушений липидного профиля, ведения и лечения пациентов с дислипидемией [62], однако в них не проводится никаких различий между мужчинами и женщинами по этим вопросам. Обновленные в 2007 г. рекомендации ЕОК/ЕОГ по предупреждению дислипидемии с целью профилактики ССЗ [63] также не содержат данных об особенностях этих нарушений и их коррекции у женщин.

Первичной целью для профилактики атеросклеротического поражения сосудов является достижение нормального уровня ХС ЛПНП < 3,4 ммоль/л с помощью диеты. В случае безуспешности мероприятий по изменению образа жизни и в зависимости от степени выявленного сердечно-сосудистого риска может потребоваться использование гиполипидемических средств. К сожалению, эти препараты у женщин назначаются достаточно редко и в неэффективных дозировках. Например, в известном исследовании Heart and Estrogen/progestin Re-placement Therapy (HERS) почти половина женщин с установленным диагнозом ССЗ не получали специфическую терапию для нормализации баланса липидов [64]. По данным С.А. Шальной и соавт., статины в РФ в течение 3 лет принимают менее 6% пациентов, из числа тех, кому они назначены, при этом дозировка, как правило, является недостаточной для достижения целевого уровня липидов [65].

Существуют данные, что эффективность использования статинов для первичной профилактики ССЗ у женщин не столь убедительна, как в мужской популяции, и в качестве средств для вторичной профилактики [66]. В связи с этим представляется крайне важным, чтобы женщины в достаточном количестве включались в клинические исследования, выполненные на современном уровне, с целью получения доказательных результатов и выработки для них специальных практических рекомендаций.

К настоящему времени существует небольшое число работ об использовании комбинации ЗГТ с различными липидснижающими средствами. Показано, что комбинация эстрогенов, назначенных для купирования менопаузальных симптомов, и фибратов в качестве первичной профилактики ИБС может обеспечить дополнительные выгоды по сравнению с использованием монотерапии фибратами, омега-3-ПНЖК, однако эти вопросы требуют дальнейшего изучения [20, 67].

КЛЮЧЕВЫЕ ВЫВОДЫ

Согласно рекомендациям МСЕР-АТРШ статины представляют терапию первой линии среди других профилактических мероприятий по снижению уровня неблагоприятных фракций липидов.

Комбинация эстрогенов, назначенных для купирования менопаузальных симптомов, и фибратов в качестве первичной профилактики ИБС может обеспечить дополнительные выгоды. Гормональная терапия и ССЗ:

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

ЗГТ широко применяется для лечения менопаузальных симптомов и профилактики остеопороза. Препараты для ЗГТ содержат натуральные эстрогены и синтетические прогестагены (или прогестины), обладающие эффектами прогестерона — гормона желтого тела. Добавление прогестерона/прогестинов необходимо для «защиты» эндометрия от пролиферативного воздействия эстрогенов, поэтому комбинированные препараты (эстрогены + прогестагены) применяются только у женщин с маткой в циклическом режиме (в перименопаузе) или в непрерывном режиме (в постменопаузе). У женщин после гистерэктомии, как правило, используют монотерапию эстрогенами. Прогестагены в зависимости от химической структуры и дозы обладают не только собственно прогестогенной активностью, но и другими биологическими эффектами, так называемыми частичными или остаточными (антиэстрогенным, андрогенным, глюкокортикоидным и др.), обусловленными их взаимодействием с другими стероидными рецепторами, а значит, способны противодействовать благоприятным эффектам эстрогенов на сердечно-сосудистую систему, липидный и углеводный обмен.



Благоприятное влияние натуральных эстрогенов на сердечно-сосудистую систему обнаружено при проведении огромного количества экспериментальных работ, эпидемиологических исследований, а также значительного числа крупных хорошо спланированных наблюдательных исследований, в том числе наиболее крупного из них «Исследования здоровья медсестер», результаты которых свидетельствуют о снижении на 30–40% риска ССЗ при применении ЗГТ [68].

Многие РКИ с использованием различных суррогатных маркеров ИБС также продемонстрировали положительное влияние ЗГТ у здоровых женщин в постменопаузе. Убедительным аргументом в пользу защитного влияния эстрогенов является снижение риска ИБС у женщин с ранней менопаузой в случае своевременного назначения ЗГТ [69, 70]. В обновленных рекомендациях, касающихся ЗГТ у женщин в пери- и постменопаузе, подчеркивается, что «в случае преждевременной/ранней менопаузы ЗГТ должна быть рекомендована как для повышения качества жизни, так и для первичной профилактики сердечно-сосудистых рисков» [71].

Однако крупные РКИ последних лет, целью которых являлось изучение так называемых конечных точек (ИМ, МИ и смертности от ССЗ), в целом неожиданно выявили отсутствие эффекта или негативное влияние ЗГТ. В 1998 г. впервые было поставлено под сомнение положительное влияние ЗГТ, назначаемой с целью профилактики ССЗ. В исследовании HERS приняли участие 2763 женщины с установленной ИБС, которых наблюдали в среднем в течение 4 лет (HERS I) [72] и почти 7 лет (HERS II) [73]. Монотерапию эстрогенами не использовали, и все участницы в группе лечения получали непрерывный комбинированный режим терапии, широко применяемый в США: конъюгированные эквиваленты эстрогенов (КЭЭ) + медроксипрогестерона ацетат (МПА). В целом не выявлено значимых различий в отношении частоты нефатального ИМ, смертности от ИБС, нестабильной стенокардии или коронарного стентирования у женщин на фоне ЗГТ по сравнению с группой плацебо.

Отмечена тенденция к некоторому повышению проявлений ИБС или нефатального ИМ в первый год терапии, а затем снижение этих показателей в течение последующих 3–5 лет.

Выявлены преимущества терапии в подгруппе женщин с высоким исходным уровнем липопротеина (а).

В 2002 г. были представлены предварительные данные WHI, послужившие основанием для приостановки исследования ранее намеченного срока: с использованием комбинированной терапии (КЭЭ + МПА) [8] и монотерапии КЭЭ [74]. Первая публикация данных оказала крайне негативное воздействие на качество жизни огромного числа женщин с менопаузальными проявлениями, которые прекратили или не начали гормональную терапию.

Затем были опубликованы отдельные детальные статьи, посвященные конечным сердечно-сосудистым точкам в каждой из двух частей этого исследования с применением комбинированной терапии [75] и монотерапии эстрогенами [76]. В настоящее время представлены окончательные данные WHI [77], полученные после повторного анализа всех результатов. Таким образом, спустя почти 6 лет после первой публикации WHI перед нами третья и заключительная глава этой трилогии, свидетельствующая о том, что возраст женщины и продолжительность постменопаузы имеют основное значение для определения баланса пользы и риска ЗГТ в отношении сердечно-сосудистой системы.

Возраст участниц WHI составил в среднем 63,3 года (50–79 лет), при этом 45% женщин были в возрасте 60–69 лет, а 21% — 70–79 лет. Только 33% женщин соответствовали принятым для начала ЗГТ в Европе возрастным критериям (50–59

лет), но даже они находились в постменопаузе в среднем 6 лет и более. Согласно разработанному дизайну в исследовании должны были включаться здоровые женщины, однако возраст пациенток, время, длительность постменопаузы и состояние их здоровья (повышение ИМТ, АД, прием статинов и т.д.) противоречат этому утверждению. В таком возрасте даже «здоровые» женщины, как правило, имеют ССЗ.

У женщин, начавших терапию сразу после наступления менопаузы, не отмечено повышения риска ССЗ, и только у женщин более старшего возраста с длительностью постменопаузы, превышающей 20 лет для КЭЭ и 10 лет для КЭЭ+МПА, наблюдали незначительное повышение относительного риска ИБС. На фоне монотерапии КЭЭ отмечена четкая тенденция к снижению этого показателя у более молодых женщин в возрасте от 50 до 59 лет (относительный риск 0,56; ДИ 0,30–1,03). В целом у женщин моложе 60 лет, принявших участие в WHI, на фоне монотерапии КЭЭ в последующем по сравнению с группой плацебо снижались главные неблагоприятные события на 10 000 леченых женщин ежегодно: ИБС — на 11 случаев, МИ — на 2, диабет — на 14, переломы — на 56, рак молочных желез — на 8 и смертность в целом — на 10 случаев [78]. Единственным значимым риском является увеличение на 4 случая тромбоза глубоких вен/легочной эмболии, которые в основном отмечены в первые годы использования этой терапии, как и в ходе HERS, что свидетельствует о возможном наличии субклинических нарушений гемостаза к моменту рандомизации и диктует необходимость тщательного сбора семейного и личного анамнеза.

Участницам WHI, начавшим монотерапию КЭЭ в возрасте 50–59 лет, непосредственно после его прекращения (к этому моменту их средний возраст составил 64,8 года) было предложено пройти дополнительное обследование в рамках WHI Coronary Artery Calcium Study (WHI-CACS), которое заключалось в измерении показателя кальцификации коронарных артерий с помощью скоростной коронарной компьютерной томографии (КТ) [79]. Отложение кальция в коронарных артериях косвенно свидетельствует о развитии в них атеросклероза и коррелирует с данными коронарной ангиографии. У женщин, рандомизированно получавших монотерапию эстрогенами в ходе WHI, показатель кальцификации коронарных сосудов был значительно ниже его значений у женщин в группе плацебо, что еще раз подтверждает тот факт, что эстрогены обладают широким спектром доказанных благоприятных метаболических и сосудистых эффектов, снижают темпы развития атеросклеротических процессов при условии, что терапия начата своевременно.

Международное общество по менопаузе (заявление по поводу гормональной терапии, опубликованное в феврале 2004 г., обновленный документ был выпущен в феврале 2007 г. [80]) было первой организацией, которая выступила «в защиту» ЗГТ и подчеркнула важность возраста женщины для определения профиля рисков гормональной терапии. ЗГТ назначают прежде всего для лечения симптомов, связанных с дефицитом эстрогенов в менопаузе, и нет никаких причин отказывать в этой терапии женщинам, которые в ней нуждаются. Предварительные данные WHI, касающиеся повышения сердечно-сосудистых рисков (ИБС и МИ) вследствие ЗГТ, опубликованные в 2002 г., теперь представляются не соответствующими истине, по крайней мере у женщин в возрасте до 59 лет. Международное общество по менопаузе полагает, что здоровые женщины в ранней постменопаузе не должны беспокоиться из-за «предполагаемых рисков» ЗГТ в отношении сердечно-сосудистой системы, и рекомендует, чтобы решение о начале или продолжении терапии было строго индивидуальным и отдано на усмотрение пациентки

Таблица 4. Стратификация сердечно-сосудистого риска (4 категории) согласно рекомендациям, выработанным Европейским обществом по гипертензии/Европейским обществом кардиологов в 2007 г. и посвященным ведению пациентов с АГ (G.Mancia, G.De Backer, A.Dominiczak и соавт., 2007 [50])

Другие ФР, поражение органов-мишеней или наличие заболеваний	Уровень артериального давления, мм рт. ст.				
	нормальное САД-120-129 или ДАД-80-84	высокое нормальное САД-130-139 или ДАД-85-89	гипертензия I степени: САД-140-159 или ДАД-90-99	гипертензия II степени: САД-160-179 или ДАД-100-109	гипертензия III степени: САД≥190 или ДАД≥110
Нет других ФР	Средний риск	Средний риск	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск
1-2ФР	Низкий дополнительный риск	Низкий дополнительный риск	Умеренный дополнительный риск	Умеренный дополнительный риск	Очень высокий дополнительный риск
≥3ФР, МС, или субклиническое повреждение органов-мишеней, или наличие СД	Умеренный дополнительный риск	Высокий дополнительный риск	Высокий дополнительный риск	Высокий дополнительный риск	Очень высокий дополнительный риск
Установленные ССЗ или заболевания почек	Очень высокий дополнительный риск	Очень высокий дополнительный риск	Очень высокий дополнительный риск	Очень высокий дополнительный риск	Очень высокий дополнительный риск

Примечание. Низкий, умеренный, высокий и очень высокий риск развития фатального и нефатального сердечно-сосудистого события в течение ближайших 10 лет. Термин «дополнительный» во всех категориях означает, что риск выше среднего.

и ее лечащего врача, хорошо информированных по этому вопросу.

На сегодняшний взгляд представляется, что WHI — наиболее важный и амбициозный проект в сфере медицины климактерия, хотя и нанес огромный ущерб благосостоянию и здоровью женщин старшего возраста, но в действительности сыграл существенную роль в пересмотре взглядов на ЗГТ. Последующий углубленный анализ результатов WHI показал, что нельзя обсуждать «гормональную терапию» как нечто единое, что нет «эффекта класса препаратов» как такового в отношении неблагоприятных реакций на гормональную терапию и взгляд на «женщин в постменопаузе» как на единую и гомогенную популяцию является не правомочным. Все внимание ученых было акцентировано на рисках, в связи с чем было обнаружено, что баланс польза/риск терапии зависит не только от возраста женщины, длительности постменопаузы и продолжительности терапии, но и от типа гормона, дозы, пути введения. В последнее время большое внимание уделяется свойствам прогестагенного компонента, который не должен нивелировать благоприятные эффекты эстрогенов, а в идеале — потенцировать их. При пероральном применении прогестагенов, обладающих остаточными андрогенными свойствами, как в случае с МПА, может снижаться благоприятное влияние эстрадиола на обмен липидов, тонус сосудов, ухудшаться толерантность к глюкозе, поэтому их не следует применять у пациенток с наличием ФР ССЗ. По мнению G.Rosano и соавт. [81], «идеальная» ЗГТ должна препятствовать развитию АГ, увеличению массы тела и благоприятно влиять на уровень ТГ, чему во многом соответствует комбинация эстрадиола с ДРСП, представляющая новые возможности для снижения риска сердечно-сосудистой патологии у женщин в постменопаузе с климактерическими нарушениями.

Суммируя все сказанное, можно заключить, что рассогласование данных наблюдательных исследований и вышеупомянутых РКИ о влиянии ЗГТ на ССЗ объясняется различием возраста участниц и в большей мере продолжительности постменопаузы, что определяет исходное состояние сердечно-сосудистой системы и здоровья в целом. В связи с этим в настоящее время огромное значение придается не только наличию четких показаний для гормональной терапии, но и оценке важнейших ФР ССЗ. Перед ее назначением желательно, чтобы каждая женщина в зависимости от состояния

здоровья была отнесена к одной из следующих категорий: здорова; здорова, но имеет ФР; имеет латентно протекающее заболевание; имеет заболевание с клиническими проявлениями в настоящий момент. Критическими периодами для использования гормонов являются период менопаузального перехода и первые годы после наступления менопаузы, поскольку эстрогены обладают благоприятным эффектом только при наличии неповрежденного эндотелия сосудов, что подтверждает правильность гипотезы «окна терапевтических возможностей». ЗГТ особенно важна именно в этот период для повышения качества жизни женщин, а серьезные риски, как правило, незначительны.

По нашему мнению, можно заверить женщин, что терапия эстрогенами является безопасной, если она начата своевременно с учетом имеющихся показаний и возможных противопоказаний. Она значительно повышает качество жизни у женщин с менопаузальными симптомами и уменьшает риск ССЗ и связанной с ними преждевременной смерти. Необходимы дальнейшие исследования для определения идеальной дозы, типа, пути введения гормональных препаратов и продолжительности терапии для получения максимальных преимуществ в отношении сердечно-сосудистой системы.

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Здоровые, относительно молодые женщины в пери- и ранней постменопаузе, начинающие ЗГТ с целью купирования менопаузальных расстройств, не должны беспокоиться относительно повышения сердечно-сосудистого риска.

Сердечно-сосудистый риск, связанный с использованием гормональной терапии, превышает выгоду у пожилых женщин в постменопаузе; эту терапию не следует назначать с целью первичной или вторичной профилактики ССЗ у женщин старших возрастных групп.

ОЦЕНКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У ЖЕНЩИН

У всех женщин в перименопаузе, которые обращаются за медицинской помощью по поводу менопаузальных симптомов, необходимо регулярно оценивать риск ССЗ или риск возможных ССО при наличии уже существующего заболевания. Во время каждого визита следует измерять уровень АД, оценивать наличие центрального ожирения, дислипидемии, гипер-

гликемии натошак. При выявлении нарушения углеводного обмена и висцерального ожирения проводится ОГТТ. Очень важно собрать детальный личный анамнез, включая сведения о наличии гестационного диабета, гестоза, самопроизвольных выкидышей и мертворождений, отслойки плаценты, что может свидетельствовать о нарушениях гемостаза, выявить злоупотребление алкоголем и курение. Неблагоприятная наследственность по ССЗ включает ИМ и МИ у ближайших родственников в возрасте до 45 лет.

ЛИТЕРАТУРА

- United Nations. Population aging. www.un.org/esa/population/publications/aging99 (1999).
- Mosca L., Appel L. J., Benjamin E. J. et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2004; 109: 672–93.
- Stramba-Badiale M., Fox K. M., Priori S. G. et al. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 994–1005.
- Naftolin F., Schneider H. P., Sturdee D. W. et al. Executive Committee of the International Menopause Society. Guidelines for hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond. *Climacteric* 2004; 7: 333–7.
- Collins P., Rosano G., Casey C. et al. Management of cardiovascular risk in the perimenopausal women: a consensus statement of European cardiologist and gynaecologist. *Eur Heart J* 2007; 28: 2028–4.
- Сметник В. П., Ильина Л. М. Коррекция климактерического синдрома (индивидуализация терапии). В кн.: Медицина климактерия. Под. ред. В. П. Сметник. М.: Литера, 2006; 50–67.
- Балан В. Е., Сметник В. П., Анкирская А. С. Урогенитальные расстройства в климактерии. В кн.: Медицина климактерия. Под. ред. В. П. Сметник. М.: Литера, 2006; 217–74.
- Rossouw J. E., Anderson G. L., Prentice R. L. et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–33.
- Peterson S., Peto V., Rayner M. et al. European Cardiovascular Disease Statistics, 2nd edn. London: British Heart Foundation, 2005.
- Маколкин В. И. Оптимизация лечения стабильной стенокардии. *Consilium Medicum*. 2007; 9 (5): 44–8.
- Rosamond W., Flegal K., Friday G. et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007; 115: 69–171.
- Mires J. H., Shaw L. J., Arai A. et al. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease: Consensus statement from the Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiology and the Cardiovascular Imaging and Intervention Committee. *Circulation* 2005; 111: 682–96.
- von Mering G. O., Arant C. B., Wesselb T. R. et al. Abnormal coronary vasomotion as a prognostic indicator of cardiovascular events in women: results from the National Heart, Lung and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* 2004; 109: 722–5.
- Quyyumi A. A. Women and ischemic heart study: pathophysiologic implications from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study and future research steps. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (3 Suppl.): 66–71.
- Castelli W. P., Anderson K., Wilson P. W., Levy D. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 23–8.
- Atsma F., Bartelink MLEL, Grobbee D. E. et al. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 2006; 13: 265–79.
- Mack W. J., Slater C. C., Xiang M. et al. Elevated subclinical atherosclerosis associated with oophorectomy is related to time since menopause rather than type of menopause. *Fertil Steril* 2004; 82: 391–7.
- Barter P., Kastelein J., Nunn A., Hobbs R.; Future Forum Editorial Board. High density lipoproteins (HDLs) and atherosclerosis; the unanswered questions. *Atherosclerosis* 2003; 168: 195–211.
- Jonsdottir L.S., Sigfusson N., Gudnason V. et al. Do lipids, blood pressure, diabetes, and smoking confer equal risk of myocardial infarction in women as in men? The Reykjavik Study *J Cardiovasc Risk* 2002; 9: 67–76.
- Ткачева О. Н., Майчук Е. Ю., Прохорович Е. А. Дислипидемия у женщин. М.: Медицинская книга, 2007.
- Gambacciani M., Ciaponi M., Cappagli B. et al. Prospective evaluation of body weight and body fat distribution in early postmenopausal women with and without hormonal replacement therapy. *Maturitas* 2001; 39: 125–32.
- Guthrie J. R., Dennerstein L., Taffe J. R. et al. The menopausal transition: a 9-year prospective population-based study. The Melbourne Women's Midlife Health Project. *Climacteric* 2004; 7: 375–89.
- Pyorala K., Lehto S., De Bacquer D et al. EUROASPIRE I Group; EUROASPIRE II Group. Risk factor management in diabetic and non-diabetic patients with coronary heart disease. Findings from the EUROASPIRE I AND II surveys. *Diabetologia* 2004; 47: 1257–65.
- Диагностика и лечение метаболического синдрома. Рекомендации ВНОК, 2007.25. Чазова И. Е., Мычка В. Б. Метаболический синдром. М.: Media Medica, 2004.
- International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition on the metabolic syndrome. http://idf.org/webdata/docs/Metabolic_syndrome_definitio.pdf. Accessed 2 February 2006).
- Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases. *Eur Heart J Suppl* 2007; 9 (Suppl. C) ISSN: 1520–765.
- Wenger N. K. Hypertension and other cardiovascular risk factors in women. *Am J Hypertens* 1995; 8: 94–9.
- Campbell J. W. Type 2 diabetes mellitus: the silent killer. *Pract Diabet Intern* 2001; 18: 187–91.
- Hasdai D., Porter A., Rosengren A. et al. Effect of gender on outcomes of acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1466–9.
- EUROASPIRE I and II Group. European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. *Lancet* 2001; 357: 995–1001.
- Kanaya A. M., Grady D., Barrett-Connor E. Explaining the sex difference in coronary heart disease mortality among patients with type 2 diabetes mellitus: a metaanalysis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1737–45.
- Wassertheil-Smoller S., Anderson G., Psaty B. M. et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative. *Hypertension* 2000; 36: 780–9.
- Reckelhoff J. F. Basic research into the mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. *Int J Clin Pract* 2004; 58 (Suppl. 139): 13–9.
- Глезер М. Г. Результаты Российского исследования эффективности и безопасности Диротона при артериальной гипертензии под контролем суточного мониторирования артериального давления DESIRE. Гендерные различия. Пробл. женск. здоровья. 2007; 1: 5–15.
- Safar M. E., Smulyan H. Hypertension in women. *Am J Hypertens* 2004; 17: 82–7.
- Кириченко А. А. Артериальная гипертензия у пожилых. Рос. мед. журн. 2002; 2: 49–51.
- Leonetti G., Cuspidi C., Facchini M. et al. Is systolic pressure a better target for antihypertensive treatment than diastolic pressure? *J Hypertens* 2000; 18 (Suppl. 3): 13–20.
- Mercuro G., Zoncu S., Saiu F. et al. Menopause induced by oophorectomy reveals a role of ovarian estrogen on the maintenance of pressure homeostasis. *Maturitas* 2004; 47: 131–8.
- Мартынов А. И., Майчук Е. Ю., Юреньева С. В. и др. Артериальная гипертензия у женщин с хирургической менопаузой. В кн.: Медицина климактерия. Под. ред. В. П. Сметник. М.: Литера, 2006; 463–75.

41. Mendelsohn M. E. Genomic and nongenomic effects of estrogen in the vasculature. *Am J Cardiol* 2002; 90 (1 A): 3–6F.
42. Ouyang P., Michos E.D., Karas R.H. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system lessons learned and unanswered questions. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1741–53.
43. Sevre K., Lefrandt J.D., Nordby G. et al. Autonomic function in hypertensive and normotensive subjects: the importance of gender. *Hypertension* 2001; 37: 1351–6.
44. Meneton P. G., Warnock D. Involvement of renal apical Na transport systems in the control of blood pressure. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (1 suppl. 2): 39–47.
45. Khraibi A. A. Renal interstitial hydrostatic pressure and sodium excretion in hypertension and pregnancy. *J Hypertens Suppl* 2002; 20: 21–7.
46. Hernandez Schulman I., Raij L. Salt sensitivity and hypertension after menopause: role of nitric oxide and angiotensin II. *Am J Nephrol* 2006; 26: 170–80.
47. Pechere-Bertschi A., Burnier M. Female sex hormones, salt, and blood pressure regulation. *Am J Hypertens* 2004; 17: 994–1001.
48. Vasan R. S., Larson M. G., Leip E. P. et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1291–7.
49. Hsia J., Margolis K. L., Eaton Ch. B. et al. Prehypertension and Cardiovascular Disease Risk in the Women's Health Initiative. *Circulation* 2007; 115: 855–60.
50. Mancina G., De Backer G., Dominiczak A. et al. Stratification of cardiovascular risk in four categories. Guidelines for management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and European Society of Cardiology. *J Hypertens* 2007; 25: 1105–87.
51. Шальнова С. А., Деев А. Д., Константинов В. В. и др. Артериальная гипертензия и оценка суммарного сердечно-сосудистого риска: результаты эпидемиологического мониторинга гипертензии. *Consilium Medicum*. 2007; 9 (11): 31–4.
52. Chobanian A. V., Bakris G.L., Black H. R. et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560–72.
53. Hajjar J., Kotchen T. A. Trends in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the United States, 1988–2000. *JAMA* 2003; 290: 199–206.
54. Шальнова С. А. Эпидемиология артериальной гипертензии. В кн.: Руководство по артериальной гипертензии под ред. Е. И. Чазова и И. Е. Чазовой. М.: Медиа Медика, 2005; 79–95.
55. Dahlof B., Sever P.S., Poulter NR et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindoprilas required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906/
56. Holcomb S. S. Selection of antihypertensive agents in patients with risk for diabetes. *Curr Hypertens Rep* 2005; 7: 461–5.
57. Ibrahim M. M. RAAS inhibition in hypertension. *J Hum Hypertens* 2006; 20: 101–8.
58. White W. B., Pitt B., Preston R. A., Hanes V. Effect of a New Hormone therapy, DRSP and 17 b-E2 in Postmenopausal Women with Hypertension. *Hypertension* 2006; 48: 1–8.
59. Preston R. A., Alonso A., Darlene P. et al. Additive effect of Drospirenone/17-b-Estradiol in hypertensive postmenopausal women receiving Enalapril. *American Journal of Hypertension* 2005; 18: 797–804.
60. Юренева С. В., Майчук Е. Ю. Особенности формирования и течения артериальной гипертензии у женщин после тотальной овариэктомии. *Рус. мед. журн.* 2004; 12 (5): 352–6.
61. Mirza F. S., Ong P., Collins P. et al. Effects of estradiol and the angiotensin II receptor blocker irbesartan on vascular function in postmenopausal women. *Menopause* 2008; 15: 44–50.
62. National Cholesterol Education Program. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation* 2002; 106: 3143–21.
63. Graham I., Atar D., Borch-Johnsen et al. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14 (Suppl. 2): E1–40.
64. Schrott H. G., Bittner V., Vittighoff E. et al. Adherence to National Cholesterol Educational Program Treatment goals in postmenopausal women with heart disease: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Therapy (HERS). *JAMA* 1997; 277: 1281–6.
65. Шальнова С. А., Деев А. Д., Оганов Р. Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваск. тер. и проф.* 2005; 4 (1): 4–9.
66. Walsh J. ME. Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA* 2004; 291: 2243–52.
67. Dupuy A-M., Carriere L., Scali J et al. Lipid levels and cardiovascular risk in elderly women: a general population study of the effects of hormonal treatment and lipid-lowering agents. *Climacteric* 2008; 11: 74–83.
68. Grodstein F., Manson J. E., Stampfer M. J. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Women's Health* 2006; 15: 35–44.
69. Lokkegaard E., Jovanovic Z., Heitmann B. L. et al. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of hormone therapy. *Maturitas* 2006; 53: 226–33.
70. Dubey R. K., Imthurn B., Barton M. et al. Vascular consequences of menopause and hormone therapy: importance of timing of treatment and type of estrogen. *Cardiovascular Res* 2005; 66: 295–306.
71. Birkhuser M.H., Panay N., Archer D.F. et al. Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric* 2008; 11: 108–23.
72. Hulley S., Grady D., Bush T. et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *JAMA* 1998; 280: 605–13.
73. Grady D., Herrington D., Bittner V. et al. Cardiovascular disease outcomes during 6,8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49–57.
74. Anderson G. L., Limacher M., Assaf AR et al. Women's Health Initiative Investigators. Effects of conjugated equine estrogen in post-menopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701–12.
75. Manson J. E., Hsia J., Johnson K. C. et al. Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523–34.
76. Hsia J., Langer R. D., Manson J. E. et al. Women's Health Initiative Investigators. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006; 166: 357–65.
77. Rossouw J. E., Prentice R. L., Manson J. E. et al. Postmenopausal hormone therapy and risk cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465–77.
78. Pines A., Sturdee D. W., MacLennan A. H. et al. The heart of the study: time for hormone therapy policies to be revised. *Climacteric* 2007; 10: 267–9.
79. Manson J. E., A. A. Matthew, Rossouw J. E. et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2007; 356: 2591–602.
80. Pines A., Sturdee D.W., Birkhauser M.H. IMS Updated Recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric* 2007; 10: 195–6.
81. Rosano G.M., Vitale C., Tulli A.. Managing cardiovascular risk in menopausal women. *Climacteric* 2006; 9 (Suppl. 1): 19–27.
82. Conroy R. M., Pyorala K., Fitzgerald A. P. et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987–1003.