



ФГБУ «Научный  
центр акушерства,  
гинекологии  
и перинатологии  
им. В.И. Кулакова»  
Минздрава  
России, отделение  
гинекологической  
эндокринологии  
  
Ассоциация  
гинекологов-  
эндокринологов,  
Москва

# Предикторы сердечно-сосудистого риска у женщин: роль половых гормонов и образа жизни

С.В. Юренева, Л.М. Ильина

Адрес для переписки: Светлана Владимировна Юренева, syureneva@gmail.com

*Повышение продолжительности жизни сопровождается увеличением распространенности сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа. Во многих случаях развития этих заболеваний можно избежать путем воздействия на модифицируемые факторы риска. Следует информировать женщин о преимуществах ведения здорового образа жизни. Своевременно назначенная и индивидуально подобранная заместительная гормональная терапия может явиться важным компонентом здорового старения.*

**Ключевые слова:** старение, постменопауза, качество жизни, метаболические нарушения, заместительная гормональная терапия

## Введение

За прошедшие 150 лет продолжительность жизни населения развитых стран мира прогрессивно повышалась примерно на 2,5 года каждое десятилетие; эта тенденция сохраняется и в наши дни [1]. Благодаря снижению уровня смертности среди лиц старшего возраста [2], за последние несколько десятилетий продолжительность жизни возросла примерно на 20%: у мужчин – на 11,1 года, у женщин – на 12,1 [3].

Однако параллельно увеличению продолжительности жизни растет и частота болезней, связанных с образом жизни, таких как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), ожирение и сахарный диабет (СД) 2 типа [4]. В заболеваемости ими определены значительные ген-

дерные различия, наблюдающиеся в большинстве стран мира [5]. Например, женщины чаще страдают от остеопороза и скелетно-мышечных нарушений. У женщин ССЗ развиваются примерно на 10 лет позднее, чем у мужчин, что обусловлено защитным влиянием эстрогенов. Хотя продолжительность жизни женщин и выше, эти «дополнительные» годы сопровождаются потерей здоровья. Неизбежно встает вопрос, согласны ли женщины платить за более долгую жизнь столь высокую цену? Распространенность общеизвестных факторов сердечно-сосудистого риска повышается с возрастом. Показано, что между группами лиц 25–49 лет, 50–59 лет и 60–64 лет от одной трети до половины возрастных различий риска раз-

вития ишемической болезни сердца (ИБС) объясняются курением, снижением соотношения уровней липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)/общего холестерина, уровнем систолического артериального давления (САД), повышенным индексом массы тела (ИМТ) и наличием СД 2 типа. На возрастные различия показателей сердечно-сосудистого риска также могут влиять недостаточная физическая активность и низкий социально-экономический статус [6].

## Ключевые факторы сердечно-сосудистого риска

### Артериальная гипертензия

Частота артериальной гипертензии (АГ), являющейся важнейшим фактором риска ССЗ, с возрастом повышается как у мужчин, так и у женщин. В отчете Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) [7] за период 2003–2010 гг. АГ была выявлена у 30,4% населения этой страны в возрасте  $\geq 18$  лет ( $\approx 66,9$  млн человек), из них в 53,5% случаев АГ была неконтролируемой.

У женщин повышение артериального давления (АД) с возрастом, особенно САД, отмечается гораздо чаще, чем у мужчин, и при этом прослеживается четкая взаимосвязь этих сдвигов с наступлением менопаузы: частота АГ у женщин



в возрасте 65–74 лет в три раза выше таковой у женщин в возрасте 45–54 лет [6]. Перед началом нашумевшего исследования «Инициатива во имя здоровья женщин» (Women's Health Initiative – WHI) (n = 9870, возраст 50–79 лет) АГ (САД  $\geq$  140 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление (ДАД)  $\geq$  90 мм рт. ст.) была выявлена у 37,8% участниц [8]. Важно отметить, что на фоне антигипертензивной терапии, которую получили 64,3% женщин с АГ в этом исследовании, контроль уровня АД достигался только у трети из них.

Несмотря на то что механизмы, ответственные за повышение частоты АГ у женщин в постменопаузе, до конца не изучены, очевидно, что большое значение в патогенезе АГ имеет дефицит эстрогенов. Его развитие приводит к нарушению образования оксида азота – вещества, улучшающего вазодилатацию, увеличивающего кровоток и ингибирующего пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, а значит, процессы ее ремоделирования, лежащие в основе ранних процессов атерогенеза. Доказано, что ключевую роль в развитии АГ в период постменопаузы играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) [9]. Альдостерон усиливает реабсорбцию натрия почками, тем самым способствуя повышению объема циркулирующей крови и уровня АД, а стимуляция пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток, развитие эндотелиальной дисфункции и воспалительных изменений в стенке сосудов приводят к необратимым структурным изменениям и создают морфологическую базу для «закрепления» транзитной АГ.

Результаты многих исследований показывают, что АГ в постменопаузе сопровождается увеличением жесткости артериальной стенки [10]. Интересные данные по патофизиологии ранних процессов атерогенеза у женщин в постменопаузе представлены в работе Т. Montalcini и соавт. [11]. В частности, они обнаружили, что увеличение пульсового давления может

служить маркером начальных процессов ремоделирования сосудистой стенки. Повышение пульсового давления, обусловленное увеличением жесткости сосудистой стенки, коррелирует с существенным ростом ССЗ и смертности. Именно поэтому в 2007 г. Европейское общество по артериальной гипертензии (European Society of Hypertension – ESH) и Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology – ESC), а в 2008 г. Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК) отнесли в своих рекомендациях по лечению АГ повышение пульсового давления к факторам риска ССЗ у лиц старшего возраста. Известно, что альдостерон играет ключевую роль в повреждении органов-мишеней, в том числе в увеличении жесткости стенки артерий, отражением чего являются изменения величины пульсового давления.

Особое внимание следует уделять своевременному выявлению повышения уровня АД у женщин в постменопаузе – уже на стадии предгипертензии (уровень САД – 120–139 мм рт. ст., ДАД – 80–89 мм рт. ст.). По данным исследования RECALL [12], отложения коронарного кальция, являющегося ключевым предиктором будущих сердечно-сосудистых событий, строго коррелировали с наличием предгипертензии, особенно у женщин. Получены данные, свидетельствующие о значимом повышении риска инсультов у женщин при наличии предгипертензии [13].

Огромное значение эстрогенов в поддержании «здоровья» сосудистой стенки подтверждено результатами исследования, проведенного среди жительниц г. Нью-Йорка. Установлено, что у женщин, прекративших заместительную гормональную терапию (ЗГТ) после опубликования предварительных данных исследования WHI о неблагоприятном балансе пользы/риска этой терапии, риск развития АГ был в 2 раза выше по сравнению с теми, кто продолжал получать ЗГТ [14]. Нельзя с уверенностью сказать, что именно здесь играет ключевую роль: ме-

нопауза или возраст [15], но эти данные позволяют предположить, что отказ от эстрогенной терапии может оказать существенное влияние на развитие АГ у склонных к таким нарушениям женщин.

#### Ожирение

В настоящее время жировую ткань относят к числу эндокринных органов. С возрастом мышечная масса уменьшается, центральное отложение жировой ткани увеличивается, нередко в отсутствие значительных изменений массы тела в целом. Большинство исследований, в которых изучалось увеличение массы тела и изменение его состава в переходный период во взаимосвязи с гормональными сдвигами, демонстрируют увеличение количества центрального (абдоминального) и/или висцерального жира, что сопровождается ослаблением процессов окисления в жировой ткани, снижением расхода энергии и предрасположенностью к развитию метаболического синдрома (МС).

Определение ИМТ (рассчитывается как отношение массы тела в кг к росту в м<sup>2</sup>, в норме равняется 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>) и измерение окружности талии (ОТ) (нормативная величина для женщины < 80 см) очень важны для выявления нарушений не только липидного, но и углеводного обмена. Следует помнить, что у женщин с нормальным ИМТ также могут отмечаться нарушения углеводного обмена, в том числе инсулинорезистентность. Работы последних лет свидетельствуют о том, что у женщин показатель ОТ, по сравнению с ИМТ, является более важным прогностическим маркером ССЗ, в том числе инсульта. Кроме того, независимо от влияния других компонентов МС, у женщин в постменопаузе существует корреляция между избыточным весом, ожирением и субклиническими поражениями артериальной стенки (по данным исследования толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии) [16].

Безусловно, наиболее опасным в отношении ССЗ является висцеральный тип ожирения. В ходе

эндокринология



крупного проспективного международного исследования SWAN (Study of Women's health Across the Nation – Исследование здоровья женщин в разных странах) [17] было показано, что уровень биодоступного тестостерона – более значимый прогностический фактор накопления висцерального жира, чем концентрация эстрадиола, и сопоставим по важности с содержанием глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС). Недавно было показано, что в когорте участников Фрамингемского исследования сердца (Framingham Heart Study) висцеральное ожирение, измеренное с помощью мультidetекторной компьютерной томографии, служило независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий у лиц, исходно не имевших этих заболеваний [18]. В исследовании приняли участие 3086 человек (49% женщин), представлявших две когорты: второе поколение (дети и супруги детей участников Фрамингемского исследования сердца – Framingham Heart Offspring Study) и третье поколение (внуки и супруги внуков участников Фрамингемского исследования сердца – Third-Generation cohorts), у которых проводилась компьютерная томография абдоминальной области с целью измерения количества жировых отложений (подкожных и висцеральных) в период с 2002 по 2005 г.; средний возраст на момент начала исследования составлял 50,2 года, а продолжительность наблюдения – 7,4 года. После корректировки полученных данных с другими факторами риска относительный риск ССЗ при наличии только висцерального ожирения составил 1,44 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,08–1,92;  $p=0,01$ ). Таким образом, своевременное выявление висцерального ожирения у женщин в переходный период и в постменопаузе позволяет выделить лиц с повышенным риском ССЗ, поскольку наличие висцерального ожирения служит независимым прогностическим фактором этих заболеваний, наряду с повышенным ИМТ, повышен-

ным уровнем АД, повышенным уровнем холестерина, курением и наличием СД.

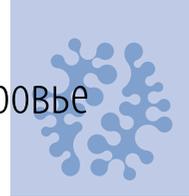
#### Сахарный диабет

В большинстве стран мира в последние десятилетия значительно повысилась частота СД 2 типа. В 2000 г. этим заболеванием страдали примерно 171 млн человек во всем мире. Как полагают эксперты, к 2030 г. это число возрастет до 366 млн человек. Согласно отчету CDC, в период с 1995 по 2010 г. прирост диагностированных случаев диабета в 42 штатах США составил 50%, а в 18 штатах –  $\geq 100\%$  [19]. Основная причина столь неутешительных статистических данных по регистрации новых случаев диабета – ожирение (увеличение ОТ американцев). Особую драматичность этой ситуации придает понимание того, что СД 2 типа, составляющий 90–95% от числа всех случаев диабета в США, в большинстве случаев можно было предотвратить путем изменения образа жизни. В настоящее время в США разработана и активно действует Национальная программа профилактики диабета.

Наличие СД 2 типа крайне негативно сказывается на здоровье женщин – СД 2 типа не только одно из наиболее распространенных хронических заболеваний, особенно в постменопаузе, но и основной фактор риска ССЗ. Количество исследований, в которых анализируется взаимосвязь между СД 2 типа и менопаузой, немногочисленно, так как довольно сложно разграничить влияние множества дополнительных факторов на оба эти состояния. По данным крупных эпидемиологических исследований, СД 2 типа встречается чаще у женщин, чем у мужчин, оказывает большее отрицательное влияние на смертность от ССЗ. Фактически наличие СД 2 типа полностью нивелирует защитный эффект женских половых гормонов на сердечно-сосудистую систему. Так, по разным данным, полученным, например, в ходе Исследования здоровья медицинских сестер (Nurses' Health Study – NHS) [20], у женщин,

страдающих СД, риск развития ССЗ возрастает в 3–7 раз по сравнению со здоровыми женщинами того же возраста. В ходе крупного европейского эпидемиологического исследования DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe – Европейское исследование по эпидемиологии сахарного диабета: анализ диагностических критериев) проводилась оценка причин сердечно-сосудистой смертности у женщин и мужчин с нормальным уровнем АД и с АГ, без и с СД. Было убедительно продемонстрировано, что при сочетании АГ и СД риск смерти у женщин был в 2 раза выше, чем у мужчин [21]. Подчеркнем: примерно половина женщин с СД 2 типа не знают о том, что у них диабет, и заболевание нередко впервые диагностируется только после перенесенного инфаркта миокарда.

Для женщин с ранней менопаузой характерно повышение риска развития СД 2 типа. Роль половых гормонов в увеличении риска возникновения СД 2 типа у этой категории пациенток изучали в ходе InterAct study – проспективного исследования «случай – контроль», проведенного в рамках крупного исследования EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and nutrition – Европейское проспективное исследование взаимосвязи раковых заболеваний и питания) [22]. Всего в анализ были включены данные 3691 женщины в постменопаузе (случай) с диагностированным СД 2 типа и 4408 женщин (контроль), средний возраст которых составил  $59,2 \pm 5,8$  лет. Наблюдение за участницами осуществлялось в течение 11 лет. После соотнесения полученных данных с общеизвестными модифицируемыми факторами риска, такими как ИМТ, ОТ и курение, относительный риск (ОР) для СД 2 типа составил 1,32 (95% ДИ 1,04–1,69), 1,09 (0,90–1,31), 0,97 (0,86–1,10) и 0,85 (0,70–1,03) для женщин с возрастом наступления менопаузы  $< 40$ , 40–44, 45–49 и  $\geq 55$  лет соответственно, по сравнению с теми женщинами, у которых менопауза



наступила своевременно – в возрасте 50–54 лет. Авторы пришли к заключению: ранняя менопауза ассоциируется с увеличением риска СД 2 типа и может служить фактором, свидетельствующим о необходимости профилактики СД 2 типа у этой категории пациенток. Это тем более важно, учитывая, что в многоцентровом исследовании MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis – Мультиэтническое исследование атеросклероза) было убедительно показано, что у женщин с ранней менопаузой риск ИБС и инсульта повышается в 2 раза (ОР 2,08; 95% ДИ 1,17–3,7; ОР 2,19; 95% ДИ 1,11–4,32 соответственно) по сравнению с женщинами со своевременной менопаузой [23]. Положительное влияние эстрогенов доказано в рандомизированном плацебоконтролируемом клиническом исследовании, в котором прием ЗГТ сопровождался снижением риска СД на 35% [24].

### Половые различия сердечно-сосудистого риска

Несмотря на то что смертность, связанная с ССЗ, неуклонно снижается, в развитых странах мира от ССЗ умирает каждый третий [25]. Сегодня это основная причина смерти среди лиц обоего пола. Так, в странах Европы в возрасте моложе 75 лет от ССЗ умирают 42% женщин и 38% мужчин [26]; в возрастной группе женщин 56–65 лет около 25% смертей связано с нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы, более того, в этой возрастной группе женщин наблюдается тенденция к увеличению смертности от ИБС. Общеизвестно, что у женщин ССЗ развиваются в среднем на 10 лет позднее, чем у сверстников-мужчин, и прогноз, как правило, хуже из-за потери трудоспособности и инвалидности. Независимо от хронологического возраста женщины, частота ССЗ в период постменопаузы выше, чем в пременопаузе. Безусловно, наряду с закономерными процессами старения эстрогенный дефицит оказывает дополнительное негативное воздействие, способствующее

увеличению риска ССЗ, что особенно актуально для женщин с преждевременной и хирургической менопаузой. В отличие от мужчин у женщин, как правило, определяются множественные факторы риска ССЗ. К ним относятся: абдоминальное ожирение, атерогенная дислипидемия (низкий уровень холестерина ЛПВП, повышение содержания триглицеридов и преобладание мелких плотных частиц холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)), АГ, инсулинорезистентность или нарушение толерантности к глюкозе, характеризующие МС. Повышенное содержание холестерина ЛПНП является неблагоприятным прогностическим фактором ССЗ у лиц обоего пола, а низкое соотношение уровня холестерина ЛПВП и уровня холестерина ЛПНП является более важным для женщин, как и повышенное содержание триглицеридов.

Половые гормоны играют огромную роль в биологических различиях развития ССЗ у мужчин и у женщин, в том числе в эпидемиологии, лечении и прогнозе [27]. У женщин с меньшей вероятностью, чем у мужчин, встречаются типичные симптомы стенокардии [28], но чаще отмечается нераспознанный инфаркт миокарда [29]. Женщины реже получают своевременную адекватную терапию по поводу инфаркта миокарда, чем мужчины [30]. Профиль факторов риска также имеет гендерные различия: мужчины более физически активны, тогда как женщины в большей степени склонны поддерживать «здоровый» вес [25]. Поскольку большинство ССЗ, включая ИБС и инсульт, при своевременном вмешательстве можно предотвратить, очень важно иметь четкое представление о сердечно-сосудистых детерминантах.

Повышение уровня свободного тестостерона и снижение содержания ГСПС прямо коррелируют с увеличением частоты кальцификации аорты и коронарных сосудов [31]. Дизайн поперечного исследования здоровья женщин (Women's Health Study – WHS) не

позволяет определить причинную связь, однако большинство авторов полагают, что развивающаяся в переходный период и в ранней постменопаузе относительная гиперандрогения связана с нарушениями, обусловленными ключевыми факторами риска. Результаты исследования WHS показали, что у женщин с наиболее высоким уровнем андрогенов наблюдалась наибольшая распространенность МС и был в 2 раза увеличен риск сердечно-сосудистых событий [32]. АГ нередко является запоздалым проявлением комплекса метаболических расстройств. В этой связи первичная профилактика всей совокупности вышеуказанных нарушений приобретает огромное значение.

### Подсчет сердечно-сосудистого риска

Фрамингемская шкала риска (Framingham Risk Score – FRS), применяемая в США, основана на данных крупного проспективного когортного исследования (Framingham Heart Study) [33] и учитывает возраст, пол, уровень холестерина, курение и уровень АД. С помощью шкалы FRS можно подсчитать риск ССЗ в ближайшие 10 лет, но, как полагают, она не позволяет достоверно оценить риск ССЗ у женщин [34].

Недавно опубликованы разработанные под эгидой Национального института по изучению сердца, легких и крови США (National Heart, Lung, and Blood Institute – NHLBI), Американской ассоциации сердца (American Heart Association – АНА) и Американского общества кардиологов (American College of Cardiology – ACC) рекомендации (АНА/ACC рекомендации) по оценке сердечно-сосудистого риска, дислипидемии и ожирения, а также по изменению образа жизни. Разработан новый инструмент Pooled Cohort Equations для подсчета десятилетнего риска атеросклеротических ССЗ у пациентов в возрасте от 40 до 79 лет, не имеющих на данный момент каких-либо ССЗ [35]. Повышение риска констатируется при значении

эндокринология



яч Pooled Cohort Equations  $\geq 7,5\%$ , после чего рекомендуется активное вмешательство, однако многие кардиологи считают, что этот показатель завышен, и если им руководствоваться, то лечение может быть назначено пациентам, которые в нем не нуждаются.

Альтернативу FRS в Европе представляет шкала SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), основанная на данных проведенных в Европе крупномасштабных исследований и рекомендуемая Европейским обществом кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) [6]. Шкала SCORE позволяет подсчитать риск смерти от ССЗ в следующие 10 лет как у женщин, так и у мужчин, у которых в настоящий момент отсутствуют симптомы ССЗ, на основе возраста, статуса курения, уровня общего холестерина и уровня АД. Если сердечно-сосудистый риск  $\geq 5\%$  или достижение такого показателя прогнозируется у пациентки к 60 годам (повышение риска), следует оценить дополнительные, важные факторы риска и разработать план профилактических мероприятий [36].

В младших возрастных группах женщины, в сравнении с мужчинами аналогичного возраста, как правило, имеют более низкий абсолютный риск ССЗ, но могут характеризоваться более высокими уровнями специфических факторов риска. Именно поэтому при принятии клинического решения о возможном вмешательстве надо руководствоваться здравым смыслом и не опираться только на показатели вышеприведенных шкал для подсчета сердечно-сосудистого риска в будущем.

В опубликованном в 2011 г. специальном руководстве АНА [37] подчеркивается, что за редким исключением рекомендации по профилактике сердечно-сосудистого риска одинаковы для лиц обоего пола. В этом документе эксперты АНА предложили новую категорию – «идеальное» сердечно-сосудистое здоровье», которая включает следующие критерии: отсутствие повышенных факторов риска, ИМТ  $25 \text{ кг/м}^2$ , регулярные физи-

ческие нагрузки умеренной/значительной интенсивности и здоровая диета. Если эти критерии взять за основу, то в исследовании WHI только 4% женщин можно назвать обладающими идеальным здоровьем (хотя еще 13% женщин и не имели никаких факторов риска, они не следовали здоровому образу жизни) [38].

### Ведение женщин в постменопаузе

#### Образ жизни

Влияние привычной физической нагрузки на сердечно-сосудистые риски было оценено в когортном исследовании с участием женщин в пре-, пери- и постменопаузе ( $n=292$ ), средний возраст которых составил 57,1 года (среднее стандартное отклонение 5,4) [39]. Авторы измеряли наиболее важные антропометрические и метаболические параметры. Обычная физическая активность оценивалась с помощью цифрового шагомера в течение 7 дней, в зависимости от полученных результатов участницы были разделены на две группы: на активных или ведущих сидячий образ жизни ( $\geq 6000$  и  $< 6000$  шагов в день соответственно).

Неактивные женщины характеризовались более высоким риском избыточной массы тела/ожирения (ОР 2,1; 95% ДИ 1,2–3,6;  $p=0,006$ ) и ОТ  $> 88 \text{ см}$  (ОР 1,7; 95% ДИ 1,1–2,9;  $p=0,03$ ) даже после корректировки с учетом возраста, менопаузального статуса, курения и приема ЗГТ. У неактивных женщин выявлен также повышенный риск СД 2 типа (ОР 2,7; 95% ДИ 1,2–6,3;  $p=0,014$ ) и МС (ОР 2,5; 95% ДИ 1,4–4,3;  $p=0,001$ ).

В вышеупомянутых рекомендациях АНА/ACC [40] содержатся три главных совета в отношении ведения здорового образа жизни:

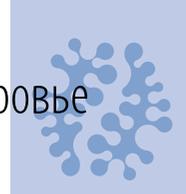
- следование средиземноморской или так называемой DASH-диете (Dietary Approaches to Stop Hypertension – Диетотерапевтические подходы к профилактике артериальной гипертензии), что предполагает включение в рацион питания фруктов, овощей, цельных зерен, орехов, бобовых,

рыбы, обезжиренных молочных продуктов, а также отказ от красного мяса и злоупотребления алкоголем;

- ограничение потребления насыщенных жиров, трансжирных кислот, конфет, подслащенных напитков и двууглекислого натрия;
- аэробная физическая активность от умеренной до интенсивной в течение 40 минут три-четыре раза в неделю.

Изучение взаимосвязи между особенностями диеты в среднем возрасте и распространенностью здорового старения в будущем [41] показало, что женщины с более «здоровыми» характеристиками диеты в середине жизни с большей вероятностью (на 40%) доживут до возраста  $\geq 70$  лет без главных возраст-ассоциированных хронических заболеваний и без значительного ущерба для физического состояния, познавательной функции или психического здоровья. Результаты этого нового исследования предоставили дополнительные аргументы в пользу средиземноморской диеты. Ранее многие работы показали, что такая диета может способствовать снижению уровня глюкозы натощак и содержания липидов у лиц с повышенным риском развития СД 2 типа, что, в свою очередь, приведет к уменьшению риска сердечно-сосудистых событий и инсульта, а также может улучшить познавательную функцию в пожилом возрасте.

Полагают, что для определения состояния здоровья у лиц старшего возраста суммарное воздействие факторов окружающей среды в течение всей жизни важнее, чем их влияние в более позднем возрасте. Многие из патогенетических механизмов возрастных хронических заболеваний, например, атеросклероза и заболеваний сердца, поражение головного мозга при деменции, «запускаются» в среднем возрасте. Таким образом, именно средний возраст, по всей видимости, является самым подходящим периодом для профилактики хро-



нических заболеваний старения, которые развиваются постепенно, в течение многих лет.

#### Медикаментозная профилактика и коррекция сердечно-сосудистых рисков

Раньше полагали, что полученные в результате интервенционных исследований с участием мужчин данные можно полностью экстраполировать на женщин. Как следствие, вопросы первичной профилактики ИБС у женщин рассматривались в том же ключе, что и у мужчин. Однако за прошлое десятилетие накопилось много данных, опровергающих эту гипотезу. Полученные доказательства касаются гендерных различий, в том числе эффективности отдельных методов вмешательств, направленных на первичную профилактику ИБС.

Лечение статинами эффективно для снижения риска сердечно-сосудистых событий, характеризуется высоким профилем безопасности и хорошо переносится [42]. Однако применение статинов может быть связано с небольшим повышением заболеваемости СД 2 типа [43]. Поскольку эти данные были получены в работах с участием в основном мужчин и учитывая общепризнанные половые различия в патогенезе СД 2 типа, можно предположить, что частота новых случаев СД 2 типа, ассоциированных с применением статинов, может быть выше среди женщин, чем среди мужчин. Эта гипотеза была подтверждена результатами трехлетнего исследования A.L. Culver и соавт. (n = 153 840), проведенного в рамках наблюдательной части WHI. Была установлена четкая взаимосвязь между исходным применением статинов и частотой новых случаев СД 2 типа [44]. Откорректированное отношение риска развития СД 2 типа для пациентов, получающих терапию статинами, в целом составило 1,48 (95% ДИ 1,38–1,59). Терапия статинами ассоциировалась с увеличением риска СД 2 типа в наибольшей степени у женщин в ранней постменопаузе и у худо-

щавых женщин. Эти данные имеют важное клиническое значение для определения баланса риска и пользы применения статинов у женщин при проведении первичной профилактики сердечно-сосудистых событий. Это тем более важно в свете данных недавно проведенного метаанализа, показавшего отсутствие благоприятного влияния статинов у женщин в отношении общей смертности [45].

#### Заместительная гормональная терапия

Гормоны – это обычные лекарственные препараты, имеющие показания и противопоказания. ЗГТ является всего лишь одним из компонентов среди многих других лекарственных средств, которые могут потребоваться женщине среднего возраста. Опубликованные в 2002 г. предварительные результаты исследования WHI не показали выгоды от применения ЗГТ в отношении сердечно-сосудистой системы, что шло вразрез с результатами проведенных ранее многочисленных наблюдательных исследований. Наоборот, предварительные данные WHI выявили некоторые негативные влияния ЗГТ. Это исследование нанесло непоправимый ущерб женщинам во всем мире, отказавшимся от необходимого им лечения. Последующий углубленный реанализ полученных в ходе WHI данных, как и результаты многих рандомизированных клинических и наблюдательных исследований с продуманным дизайном, опровергли большинство скоропалительных утверждений о неблагоприятном профиле безопасности ЗГТ, способствовали лучшему пониманию воздействия ЗГТ у женщин в постменопаузе. Было показано, что время начала ЗГТ в пери- и в ранней постменопаузе может иметь ключевое значение.

В этой связи наибольший интерес представляют три исследования с различным дизайном, выполненные у женщин в постменопаузе, в двух из которых использовался циклический, а в одном – непрерывный режим ЗГТ, а также раз-

личные прогестагены и пути введения гормонов.

Целью четырехлетнего рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования KEEPS (Kronos Early Estrogen Prevention Study) явилось изучение влияния пероральных конъюгированных эквинных эстрогенов в низкой дозе (0,45 мг/день) и парентерального эстрогена (пластырь Климара® 50 мкг/день), которые назначались в комбинации с микроинъектированным прогестероном в дозе 200 мг в течение 12 дней каждого месяца у здоровых женщин (n = 727) в возрасте 42–58 (средний возраст 52 года); продолжительность постменопаузы на момент рандомизации составляла не более 3 лет [46].

В отличие от трансдермального эстрогена, применение перорального конъюгированного эквинного эстрогена было связано не только с увеличением уровня ЛПВП, но и со снижением уровня ЛПНП, а также увеличением уровня триглицеридов. На фоне применения трансдермального E2 несколько улучшалась чувствительность к инсулину, что выражалось в уменьшении уровней глюкозы и инсулина, а также снижении индекса инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – гомеостатическая модель оценки резистентности к инсулину, HOMA-IR). В течение 48 месяцев лечения любым из вышеуказанных типов гормональной терапии не было выявлено никаких значимых воздействий на атерогенез (по данным ультразвукового исследования толщины комплекса интима-медиа сонной артерии) по сравнению с плацебо-контролем, обнаружена статистически незначимая тенденция к снижению накопления кальция в коронарных артериях.

Таким образом, на основании данных визуализации артерий и оценки уровня биомаркеров и других факторов риска ССЗ исследование KEEPS показало, что комбинированная низкодозированная гормональная терапия у женщин в ранней постменопаузе не оказывает

эндокринология



отрицательного влияния на сердечно-сосудистую систему.

В открытом рандомизированном контролируемом исследовании, выполненном в рамках Датского исследования по профилактике остеопороза (Danish Osteoporosis Prevention Study) [47], изучали влияние ЗГТ на сердечно-сосудистые исходы у женщин в ранней постменопаузе. Участницами исследования стали 1006 здоровых женщин в возрасте 45–58 лет (средний возраст 50 лет) в ранней постменопаузе (в среднем 7 месяцев) с менопаузальными симптомами, которые были случайным образом разделены на две группы: первая группа (n = 502) получала трехфазный препарат, содержащий эстрадиол в комбинации с норэтистерона ацетатом, или 2 мг эстрадиола в случае гистерэктомии в анамнезе, а вторая – контрольная – группа (n = 504) не получала никакого лечения. Запланированная продолжительность исследования составляла 20 лет, но примерно через 11 лет после его начала, после опубликования в 2002 г. предварительных данных WHI, исследование было остановлено. Однако участницы продолжали наблюдаться, в ходе наблюдения (общая продолжительность этого периода составила не менее 16 лет) регистрировались все сердечно-сосудистые события, заболеваемость раком и показатели смертности.

Через 10 лет лечения в группе женщин, получавших ЗГТ, отмечено снижение общей смертности (ОР 0,57; 95% ДИ 0,30–1,08; p = 0,084) и частоты сердечно-сосудистых событий (ОР 0,48; 95% ДИ 0,26–0,87; p = 0,015).

Авторы пришли к заключению, что у женщин применение ЗГТ в течение 10 лет в ранней постменопаузе сопровождалось значимым снижением риска смерти от любых причин, риска развития сердечной недостаточности или инфаркта миокарда, отсутствием увеличения риска рака, венозной тромбоэмболии и инсульта. Важно отметить, что после 16 лет наблюдения эти преимущества, в том

числе снижение общей смертности и частоты других важных сердечно-сосудистых исходов, сохранялись.

Крупномасштабное контролируемое проспективное исследование с активным наблюдением EURAS-HRT (EURopean Active Surveillance study of women taking Hormone Replacement Therapy) было проведено в 7 европейских странах (> 30 000 участниц и > 100 000 женщин-лет наблюдения) с целью сравнения безопасности комбинированного препарата, содержащего 1 мг E2 и 2 мг дроспиренона, с другими препаратами для непрерывного комбинированного режима ЗГТ (нкЗГТ) и продолжалось более 6 лет [48]. На фоне комбинации «E2/дроспиренон» обнаружена статистически значимо более низкая частота неблагоприятных артериальных событий (скорректированный ОР для артериальной тромбоэмболии составил 0,5 (95% ДИ 0,3–0,8), для острого инфаркта миокарда – 0,5 (95% ДИ 0,2–1,2), для ишемического инсульта – 0,5 (95% ДИ 0,2–1,0); p < 0,05 по сравнению с другими препаратами для нкЗГТ), и при этом не было выявлено никаких различий в показателях венозной тромбоэмболии.

**Комбинация «E2/дроспиренон»: преимущества в отношении сердечно-сосудистого риска у женщин в постменопаузе**

Ключевым преимуществом комбинации «E2 1 мг / дроспиренон 2 мг» является уникальное сочетание антиандрогенного и антиминералокортикоидного эффектов прогестатена, благодаря чему препарат благоприятно влияет на уровень АД, липидный профиль, углеводный/инсулиновый обмен и композиционный состав тела (профилактика развития висцерального ожирения).

Как уже говорилось выше, характерное для переходного периода и ранней постменопаузы увеличение уровня свободного тестостерона и снижение содержания ГСПС прямо коррелирует с увеличением частоты кальцификации аорты и коронарных сосудов [31]. В этой

связи значимость мощного антиандрогенного влияния препарата в отношении профилактики атерогенеза существенно возрастает.

В последнее время широко обсуждается потенциальная роль прогестерона и прогестинов с антиминералокортикоидными свойствами в контроле массы тела и пролиферации жировой ткани, что обусловлено выявлением большого значения минералокортикоидных рецепторов в дифференциации жировой ткани [49]. Подчеркнем: увеличение частоты и распространенности ожирения приобрело характер эпидемии, опасность ситуации усугубляется тем, что ожирение часто связано с АГ, особенно с резистентными к традиционному лечению формами. Существует гипотеза о ключевой роли минералокортикоидов в патогенезе АГ, связанной с ожирением [50]. Правомерность этой гипотезы подтверждается клиническими данными, полученными S. Engeli и соавт. [51]. Они изучали влияние РААС по данным уровня ангиотензиногена, ренина, альдостерона, ангиотензинпревращающего фермента и ангиотензина II в крови и ряда этих параметров в биоптатах жировой ткани на связанную с ожирением АГ. Авторы подсчитали, что уменьшение массы тела на 5% коррелирует со значимым снижением показателей активности РААС в крови и жировой ткани и вносит свой вклад в уменьшение уровня АД. Результаты этого исследования подтверждают четкую взаимосвязь между ожирением, уровнем АД и активностью РААС. В исследовании EURAS-HRT пациентки реже нуждались в гипотензивной терапии на фоне комбинации «E2 1 мг / дроспиренон 2 мг» по сравнению с другими режимами нкЗГТ. Наряду с эндотелиальной дисфункцией МС играет существенную роль в повышении сердечно-сосудистого риска в постменопаузе. В двух работах оценивалось влияние комбинации «E2 1 мг / дроспиренон 2 мг» на важнейшие кардиометаболические параметры у женщин с МС по сравнению



с женщинами без нарушений, ассоциирующихся с МС. В одном из них [52] после 6 месяцев лечения отмечено улучшение метаболических параметров в обеих группах, однако только у пациенток с МС снижение уровня триглицеридов, общего холестерина и САД было статистически значимым. В другом исследовании сравнивались эффекты использования двух комбинаций: «Е2 1 мг / дроспиренон 2 мг» и «Е2 1 мг / дидрогестерон 5 мг» в течение 6 месяцев у женщин в постменопаузе с МС (n = 160) [53]. Исходно и спустя 6 месяцев лечения измерялись важнейшие антропометрические параметры, маркеры воспаления и метаболические показатели, включая колебания уровня глюкозы в крови в течение 48 часов (mean amplitude of glycaemic excursions – MAGE). К концу лечения в обеих группах отмечено снижение уровня глюкозы натощак ( $p < 0,05$ ), однако только на фоне комбинации «Е2 1 мг / дроспиренон 2 мг» выявлено статистически значимое уменьшение ОТ, уровня глюкозы после приема пищи, концентрации триглицеридов, показателя MAGE, индекса НОМА-IR и содержания в плазме провоспалительного маркера интерлейкина 6 ( $p < 0,05$ ). В ближайшее время ожидается поступление на российский рынок комбинации «Е2 0,5 мг / дроспиренон 0,25 мг» (Анжелик® МИКРО). Новые ультранизкодозированные препараты полностью отвечают современным стратегиям применения ЗГТ в минимальной эффективной дозе, поскольку демон-

стрируют сходную эффективность для лечения менопаузальных симптомов, профилактики остеопороза и сохранения качества жизни, при минимизации побочных эффектов и рисков. Микродозированные препараты расширяют арсенал врача для оказания помощи тем женщинам, которые начали терапию еще в ранней постменопаузе и на данном этапе нуждаются в снижении дозы гормонов, прежде чем полностью прекратить лечение.

### Заключение

В большинстве случаев гинекологи не наблюдают женщин с установленной ИБС, но, учитывая данные статистики, согласно которым более половины из них умрут от ССЗ, следует повысить информированность пациенток о важности сердечно-сосудистого здоровья в среднем возрасте и дать необходимые рекомендации по изменению образа жизни (прекращение курения, следование «здоровой» диете, физические занятия и сохранение нормальной массы тела). Приверженность здоровому образу жизни в исследовании NHS прямо коррелировала со значимым снижением риска внезапной сердечной смерти [54]. В случае недостаточного эффекта модификации образа жизни при необходимости могут назначаться средства для снижения уровня АД, глюкозы крови и холестерина. Следует ознакомить пациенток с особенностями клинических проявлений заболеваний сердца у женщин, вни-

мательно выслушать их жалобы. При выявлении подозрительных на наличие ССЗ жалоб необходимо посоветовать женщине обратиться к кардиологу.

Регулярная и адекватная физическая нагрузка способствует не только поддержанию нормальной массы тела, но и снижению АД, нормализации липидного обмена и снижению инсулинорезистентности. Представляется важным уже в перименопаузе, если это не было сделано ранее, выработать на долговременную перспективу индивидуальную «программу здоровья» для каждой женщины с учетом семейного и личного риска основных болезней старения.

Правильно подобранная и своевременная ЗГТ, назначаемая по четко установленным показаниям, может дополнительно оказать значительное профилактическое влияние на кардиометаболические факторы риска ССЗ. В обновленных рекомендациях Международного общества по изучению менопаузы (International Menopause Society – IMS) 2013 г. говорится: «Данные рандомизированных клинических и наблюдательных исследований представляют убедительные доказательства того, что терапия эстрогенами в стандартной дозе снижает риск ИБС и общую смертность у женщин моложе 60 лет и в течение 10 лет постменопаузы. Данные в отношении эстроген-прогестагенной терапии в этой популяции женщин, хотя и являются менее четкими, демонстрируют сходную тенденцию» [55].

### Литература

1. Oeppen J., Vaupel J.W. Demography. Broken limits to life expectancy // Science. 2002. Vol. 296. № 5570. P. 1029–1031.
2. Vaupel J.W. The remarkable improvements in survival at older ages // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 1997. Vol. 352. № 1363. P. 1799–1804.
3. Wang H., Dwyer-Lindgren L., Lofgren K.T. et al. Age-specific and sex-specific mortality in 187 countries, 1970–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // Lancet. 2012. Vol. 380. № 9859. P. 2071–2094.
4. Uijen A.A., van de Lisdonk E.H. Multimorbidity in primary care: prevalence and trend over the last 20 years // Eur. J. Gen. Pract. 2008. Vol. 14. Suppl. 1. P. 28–32.
5. Engelaer F.M., van Bodegom D., Westendorp R.G.J. Sex differences in healthy life expectancy in the Netherlands // Annu. Rev. Gerontol. Geriatrics. 2013. Vol. 33. P. 361–371.
6. Perk J., De Backer G., Gohlke H. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) // Eur. Heart J. 2012. Vol. 33. № 13. P. 1635–1701.



7. *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*. Vital signs: awareness and treatment of uncontrolled hypertension among adults – United States, 2003–2010 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2012. Vol. 61. P. 703–709.
8. *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. Vol. 36. № 5. P. 780–789.
9. *Reckelhoff J.F.* Basic research into the mechanisms responsible for postmenopausal hypertension // *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* 2004. № 139. P. 13–19.
10. *Takahashi K., Miura S., Mori-Abe A. et al.* Impact of menopause on the augmentation of arterial stiffness with aging // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2005. Vol. 60. № 3. P. 162–166.
11. *Montalcini T., Gorgone G., Fava A. et al.* Carotid and brachial arterial enlargement in postmenopausal women with hypertension // *Menopause.* 2012. Vol. 19. № 2. P. 145–149.
12. *Erbel R., Lehmann N., Möhlenkamp S. et al.* Subclinical coronary atherosclerosis predicts cardiovascular risk in different stages of hypertension: result of the Heinz Nixdorf Recall Study // *Hypertension.* 2012. Vol. 59. № 1. P. 44–53.
13. *Lee M., Saver J.L., Chang B. et al.* Presence of baseline pre-hypertension and risk of incident stroke: a meta-analysis // *Neurology.* 2011. Vol. 77. № 14. P. 1330–1337.
14. *Warren M.P., Richardson O., Chaundry S. et al.* The effect of estrogen and hormone therapy withdrawal on health and quality of life after publication of the Women's Health Initiative in New York City // *Menopause.* 2011. Vol. 18. P. 1342.
15. *Lobo R.A.* What is the effect of estrogen on blood pressure after menopause? // *Menopause.* 2006. Vol. 13. № 3. P. 331–333.
16. *Gentile M., Iannuzzi A., Iannuzzo G. et al.* Relation of body mass index with carotid intima-media thickness and diameter is independent of metabolic syndrome in postmenopausal Mediterranean women // *Menopause.* 2012. Vol. 19. № 10. P. 1104–1108.
17. *Janssen I., Powell L.H., Kazlauskaitė R., Dugan S.A.* Testosterone and visceral fat in midlife women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) fat patterning study // *Obesity (Silver Spring).* 2010. Vol. 18. № 3. P. 604–610.
18. *Britton K.A., Massaro J.M., Murabito J.M. et al.* Body fat distribution, incident cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Vol. 62. № 10. P. 921–925.
19. *Centers for Disease Control and Prevention.* Press Release. Increasing Prevalence of Diagnosed Diabetes – United States and Puerto Rico, 1995–2010 // *MMWR.* 2012. Vol. 61. № 45. P. 918–921.
20. *Wenger N.K.* Hypertension and other cardiovascular risk factors in women // *Am. J. Hypertens.* 1995. Vol. 8. № 12. Pt 2. P. 94s–99s.
21. *Hu G.; DECODE Study Group.* Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes // *Diabetologia.* 2003. Vol. 46. № 5. P. 608–617.
22. *Brand J.S., van der Schouw Y.T., Onland-Moret N.C. et al.* Age at menopause, reproductive life span, and type 2 diabetes risk: results from the EPIC-InterAct study // *Diabetes Care.* 2013. Vol. 36. № 4. P. 1012–1019.
23. *Wellons M., Ouyang P., Schreiner P.J. et al.* Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *Menopause.* 2012. Vol. 19. № 10. P. 1081–1087.
24. *Kanaya A.M., Herrington D., Vittinghoff E. et al.* Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Ann. Intern. Med.* 2003. Vol. 138. № 1. P. 1–9.
25. *Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al.* Heart disease and stroke statistics – 2013 update: a report from the American Heart Association // *Circulation.* 2013. Vol. 127. № 1. P. e6–e245.
26. *European Heart Network.* European Cardiovascular Disease Statistics. 2008 edition // [http://www.herzstiftung.ch/uploads/media/European\\_cardiovascular\\_disease\\_statistics\\_2008.pdf](http://www.herzstiftung.ch/uploads/media/European_cardiovascular_disease_statistics_2008.pdf).
27. *Luczak E.D., Leinwand L.A.* Sex-based cardiac physiology // *Annu. Rev. Physiol.* 2009. Vol. 71. P. 1–18.
28. *Lerner D.J., Kannel W.B.* Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population // *Am. Heart J.* 1986. Vol. 111. № 2. P. 383–390.
29. *Shlipak M.G., Elmouchi D.A., Herrington D.M. et al.* The incidence of unrecognized myocardial infarction in women with coronary heart disease // *Ann. Intern. Med.* 2001. Vol. 134. № 11. P. 1043–1047.
30. *Rathore S.S., Chen J., Wang Y. et al.* Sex differences in cardiac catheterization: the role of physician gender // *JAMA.* 2001. Vol. 286. № 22. P. 2849–2856.
31. *Sutton-Tyrrell K., Wildman R.P., Matthews K.A. et al.* Sex-hormone-binding globulin and the free androgen index are related to cardiovascular risk factors in multiethnic premenopausal and perimenopausal women enrolled in the Study of Women Across the Nation (SWAN) // *Circulation.* 2005. Vol. 111. № 10. P. 1242–1249.
32. *Weinberg M.E., Manson J.E., Buring J.E. et al.* Low sex hormone-binding globulin is associated with the metabolic syndrome in postmenopausal women // *Metabolism.* 2006. Vol. 55. № 11. P. 1473–1480.
33. *D'Agostino R.B. Sr., Grundy S., Sullivan L.M., Wilson P.; CHD Risk Prediction Group.* Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation // *JAMA.* 2001. Vol. 286. № 2. P. 180–187.
34. *Ridker P.M., Buring J.E., Rifai N., Cook N.R.* Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score // *JAMA.* 2007. Vol. 297. № 6. P. 611–619.
35. *Goff D.C. Jr., Lloyd-Jones D.M., Bennett G. et al.* 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. pii: S0735-1097(13)06031-2.
36. *Collins P., Birkhäuser M., Pines A. et al.* Assessment and management of cardiovascular risks in women: a short guide for menopausal physicians. Worthing, UK: Cambridge Medical Publications, 2008.



37. Mosca L., Benjamin E.J., Berra K. et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a guideline from the American Heart Association // *Circulation*. 2011. Vol. 123. № 11. P. 1243–1262.
38. Hsia J., Rodabough R.J., Manson J.E. et al. Evaluation of the American Heart Association cardiovascular disease prevention guideline for women // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. 2010. Vol. 3. № 2. P. 128–134.
39. Colpani V., Oppermann K., Spritzer P.M. Association between habitual physical activity and lower cardiovascular risk in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women: a population-based study // *Menopause*. 2013. Vol. 20. № 5. P. 525–531.
40. Eckel R.H., Jakicic J.M., Ard J.D. et al. 2013 AHA/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013. pii: S0735-1097(13)06029-4.
41. Samieri C., Sun Q., Townsend M.K. et al. The association between dietary patterns at midlife and health in aging: an observational study // *Ann. Intern. Med*. 2013. Vol. 159. № 9. P. 584–591.
42. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials // *Lancet*. 2010. Vol. 376. № 9753. P. 1670–1681.
43. Sattar N., Preiss D., Murray H.M. et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials // *Lancet*. 2010. Vol. 375. № 9716. P. 735–742.
44. Culver A.L., Ockene I.S., Balasubramanian R. et al. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative // *Arch. Intern. Med*. 2012. Vol. 172. № 2. P. 144–152.
45. Ray K.K., Seshasai S.R., Erqou S. et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants // *Arch. Intern. Med*. 2010. Vol. 170. № 12. P. 1024–1031.
46. Kronos Longevity Research Institute. Hormone therapy has many favorable effects in newly menopausal women: initial findings of the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). Press release. October 3, 2012 // [www.menopause.org/docs/agm/general-release.pdf?sfvrsn=0](http://www.menopause.org/docs/agm/general-release.pdf?sfvrsn=0).
47. Schierbeck L.L., Rejnmark L., Tofteng C.L. et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial // *BMJ*. 2012. Vol. 345. P. e6409.
48. Heinemann K., Assmann A., Dinger J. The safety of oral hormone replacement therapy: final results from the EURAS-HRT Study // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf*. 2012. Vol. 21. Suppl. 3. P. 365.
49. Caprio M., Antelmi A., Chetrite G. et al. Antiadipogenic effects of the mineralocorticoid receptor antagonist drospirenone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome // *Endocrinology*. 2011. Vol. 152. № 1. P. 113–125.
50. Byrd J.B., Brook R.D. A critical review of the evidence supporting aldosterone in the etiology and its blockade in the treatment of obesity-associated hypertension // *J. Hum. Hypertens*. 2014. Vol. 28. № 1. P. 3–9.
51. Engeli S., Böhnke J., Gorzelniak K. et al. Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system // *Hypertension*. 2005. Vol. 45. № 3. P. 356–362.
52. De Franciscis P., Mainini G., Labriola D. et al. Low-dose estrogen and drospirenone combination: effects on metabolism and endothelial function in postmenopausal women with metabolic syndrome // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol*. 2013. Vol. 40. № 2. P. 233–235.
53. Rizzo M.R., Leo S., De Franciscis P. et al. Short-term effects of low-dose estrogen/drospirenone vs low-dose estrogen/dydrogesterone on glycemic fluctuations in postmenopausal women with metabolic syndrome // *Age (Dordr.)*. 2013. Jul 7. [Epub ahead of print].
54. Chiuve S.E., Fung T.T., Rexrode K.M. et al. Adherence to a low-risk, healthy lifestyle and risk of sudden cardiac death among women // *JAMA*. 2011. Vol. 306. № 1. P. 62–69.
55. De Villiers T.J., Pines A., Panay N. et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health // *Climacteric*. 2013. Vol. 16. № 3. P. 316–337.

### Predictors of cardio-vascular risk in women: a role for sexual hormones and lifestyle

S.V. Yureneva, L.M. Ilina

*Federal State Budgetary Institution 'Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology' of the Ministry of Health of Russia, Gynecologic Endocrinology Department  
Association of Gynecologists and Endocrinologists, Moscow*

Contact person: Svetlana Vladimirovna Yureneva, syureneva@gmail.com

*Increased life span is accompanied by an elevated incidence of cardiovascular diseases and type II diabetes mellitus. In many cases development of such diseases may be prevented by acting on modifiable risk factors. Women must be familiarized with benefits of maintaining a healthy lifestyle. Timely prescribed personalized hormonal replacement therapy may be an important component for a process of healthy aging.*

**Key words:** aging, post menopause, quality of life, metabolic disturbances, hormonal replacement therapy