



ФГУ «НЦАГиП
им. В.И. Кулакова
Минздравсоц-
развития РФ»;
Ассоциация
гинекологов-
эндокринологов;
ФГУ РК НПК
Минздравсоц-
развития РФ

Половые гормоны и сердечно-сосудистый риск: критические периоды в жизни женщин

Д.м.н. С.В. ЮРЕНЕВА, Л.М. ИЛЬИНА, д.м.н., профессор В.Б. МЫЧКА

Вопросы сохранения здоровья женщин на протяжении всей их жизни становятся приоритетным направлением деятельности систем здравоохранения и научных изысканий в развитых странах мира.

Должное значение женскому здоровью придается по нескольким причинам. Во-первых, репродуктивный потенциал женщины во многом определяется состоянием ее здоровья в целом, а демографическая ситуация в развитых странах общеизвестна. Во-вторых, женщины приобретают все более высокий статус благодаря хорошему образованию, социальной активности и вносят значительный вклад в экономическое процветание этих стран. В-третьих, принимая во внимание повышение продолжительности жизни женщин, затраты на их лечение и реабилитацию в случае возрастных хронических заболеваний (сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), остеопороз, остеоартриты и различные формы когнитивных нарушений) ложатся тяжелым экономическим бременем на государственную систему здравоохранения. Поскольку ССЗ остаются главной причиной заболеваемости и смертности женщин, в последние годы вопросам оценки и коррекции их риска уделяется все больше внимания.

По расчетам экспертов Американской ассоциации кардиологов, финансовые затраты на ведение пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца (ИБС), сердечной недостаточностью, инсультом и другими ССЗ с 2010 по 2030 годы в США возрастут втрое (с 273 млрд до 818 млрд долл.) [1]. В результате потери трудоспособности или инвалидизации пациентов при этих заболеваниях косвенные финансовые расходы за этот период времени повысятся на 61%, а именно с 172 млрд до 276 млрд долл.

В последние годы благодаря усилиям Международной ассоциации по менопаузе, а в нашей стране – Российской ассоциации по менопаузе – врачи других специальностей стали больше внимания уделять менопаузе как специфическому фактору риска ССЗ у женщин. В Европе разработана и активно действует программа «Женское сердце», в рамках которой Европейское общество кардиологов проводит огромную работу, направленную на более глубокое понимание различных аспектов

сердечно-сосудистой заболеваемости у женщин, внедрение научных достижений в клиническую практику и повышение уровня знаний среди медицинского, научного общества и населения.

В 2007 году выработано единое экспертное мнение ведущих кардиологов и гинекологов Европы и междисциплинарный алгоритм ведения женщин в постменопаузе [2, 3]. К этой деятельности активно подключились и российские специалисты: в 2008 году был опубликован Консенсус ведущих российских кардиологов и гинекологов, в котором суммированы ключевые вопросы, касающиеся факторов риска ССЗ, и приводятся рекомендации по ведению женщин в переходный период [4]. К сожалению, другим критическим периодам в жизни женщин, также связанным со значительной гормональной перестройкой в организме (пубертатный период и роды) или эндокринным заболеваниями (например, синдром поликистозных яичников), не придается должного значения, однако эта ситуация меняется к лучшему. В только что опубликованных Рекомендациях Американской ассоциации кардиологов, посвященных профилактике ССЗ у женщин, подчеркивается, что определенные нарушения, связанные с беременностью, могут свидетельствовать о наличии



латентных сердечно-сосудистых и метаболических нарушений и сами по себе являются специфическими факторами риска для здоровья в будущем [5].

Риски ССЗ у женщин репродуктивного возраста

Осложнения беременности как отражение латентных сердечно-сосудистых и метаболических нарушений. Факторы риска ССЗ прогрессивно повышаются от постнатального к подростковому периоду [6], однако ранние «сигналы» этих нарушений становятся очевидными во время беременности, поскольку она является своеобразным сердечно-сосудистым и метаболическим «стрессом» для организма женщины [7–9]. Развитие таких осложнений, как гипертензия беременных, преэклампсия, диабет беременных, преждевременные роды и низкий, не соответствующий гестационному возрасту вес плода при рождении, свидетельствует о возможном наличии у нее ранней эндотелиальной дисфункции и/или латентного сосудистого заболевания или метаболического нарушения.

Согласно обобщенным данным, на поздних сроках беременности гипертензия развивается примерно у 10% женщин. Преэклампсия отмечается у 3–5% беременных и является многофакторным, связанным с беременностью нарушением, частота которого за последние 15 лет возросла на 40%, что связывают, в частности, с развивающейся «эпидемией» ожирения, поздним возрастом первородящих женщин и ростом числа многоплодных беременностей вследствие активного внедрения вспомогательных репродуктивных технологий.

Преэклампсия в анамнезе и/или задержка развития плода (примерно у 5% женщин) являются ранним признаком повышения сердечно-сосудистого риска в будущем [10, 11]. Проведенный недавно крупный метаанализ соответствующих данных показал, что у женщин с преэклампсией в анамнезе через 10–20 лет после осложненных

родов в 3–4 раза повышался риск гипертензии и в два раза – риск инсульта, ИБС и ВТЭ по сравнению с женщинами с нормальными родами [19]. По-видимому, многие факторы риска являются общими для развития преэклампсии и ИБС (эндотелиальная дисфункция, гипертензия, ожирение, инсулинорезистентность и дислипидемия) [12]. Гестационный диабет, встречающийся в 2–9% случаев, характеризуется определенными чертами метаболического синдрома (нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), впервые выявленное во время беременности) и также связан с увеличением пожизненного риска ИБС [13, 14]. Аргументом в пользу взаимосвязи между преэклампсией и НТГ является повышение риска сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) более чем в три раза у женщин с тяжелой формой преэклампсии в анамнезе [15]. Авторы вышеуказанных работ полагают, что существуют общие предрасполагающие факторы, а именно: скрытые сердечно-сосудистые, микрососудистые или гемостатические нарушения, проявляющиеся осложнениями беременности в репродуктивном возрасте и ССЗ в последующие годы. Подтверждением этому служат только что опубликованные результаты выполненного в Шотландии с участием 130 000 женщин исследования, показавшие, что у женщин с привычным невынашиванием беременности в последующие годы повышается риск ССЗ [16]. Возможно, вышеприведенные гестационные нарушения приводят к необратимым сосудистым и метаболическим изменениям, которые способствуют повышению риска ИБС и СД 2 типа в более старшем возрасте.

В любом случае, в последних Рекомендациях Американского общества кардиологов подчеркивается, что при сборе анамнеза врачи должны более внимательно относиться к проблемам беременности в ходе оценки сердечно-сосудистого риска у конкретной пациентки [5]. Своевременное предоставление таким женщинам необходимых рекомендаций,

Гинекологи и кардиологи рассматривают менопаузу как специфический фактор риска ССЗ у женщин. Глубокий анализ данных крупномасштабного рандомизированного клинического исследования «Инициатива во имя здоровья женщин» позволил переосмыслить возможную роль заместительной гормональной терапии в профилактике ССЗ и разработать четкие принципы ведения женщин в постменопаузе.

касающихся диеты, изменения образа жизни, проведение необходимых диагностических процедур и при необходимости терапевтического вмешательства будет способствовать сокращению риска ССЗ в долговременной перспективе.

Синдром поликистозных яичников. Повышение риска ССЗ отмечается также у молодых женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), встречающимся у 5–10% женщин и характеризующимся многими биохимическими и клиническими проявлениями, отвечающими критериям метаболического синдрома (МС). Частота МС у пациенток с СПКЯ в два раза выше (43–46%), чем в общей популяции [17, 18]. Первое сообщение о наличии характерного признака МС – инсулинорезистентности (ИР) у этих женщин появилось еще в 1980 году и с тех пор было подтверждено во многих исследованиях. Ранее полагали, что ИР является следствием нарушения жирового обмена, однако, по разным данным, избыточный вес/ожирение встречается лишь у 40–60% женщин с СПКЯ, а число и аффинность инсулиновых рецепторов у них сходны с таковыми у здоровых женщин. Показано, что ИР и другие нарушения углеводного обмена, так же как абдоминальное ожирение и активация воспалительных процессов,



Результаты многих исследований свидетельствуют о том, что связанный с потерей функции яичников эстрогенный дефицит способствует развитию ССЗ у женщин в любом возрасте.

могут отмечаться и у пациенток с нормальными показателями индекса массы тела (ИМТ). Хотя точный механизм развития ИР при этом заболевании не известен, полагают, что она возникает в результате нарушений передачи сигнала трансдукции в момент активации мембранного инсулинового рецептора, что изменяет внутриклеточную ответную реакцию [19]. Следует особенно подчеркнуть, что среди различных фенотипов СПКЯ при наличии симптомов гиперандрогении сердечно-сосудистые риски наиболее высоки. Независимо от уровня ЛГ, ИР и компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ) являются важнейшими этиопатогенетическими факторами СПКЯ, поскольку способны усиливать секрецию андрогенов клетками тека-ткани и стимулировать пролиферацию клеток стромы яичников. Кроме того, ГИ способствует снижению уровня глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), а значит, повышению в плазме свободных фракций андрогенов (особенно, тестостерона).

Таким образом, молодые женщины с СПКЯ характеризуются неблагоприятным кардиометаболическим профилем, включающим гипертензию, дислипидемию, повышение уровня провоспалительных маркеров, ИР, НТГ и СД 2 типа. С этим связано значимое повышение риска преэклампсии и гестационного диабета во время беременности у этих пациенток. Примерно для 45–50% женщин с СПКЯ характерна эндотелиальная дисфункция и ранние признаки атеросклероза (повышение толщины комплекса интима-медиа сонной артерии и содержания кальция в коронарных артериях). Ранее такие изменения были об-

наружены у женщин среднего возраста с СПКЯ, но позднее продемонстрированы и в более молодом возрасте [20]. Хотя исследования, касающиеся сердечно-сосудистой заболеваемости у женщин с СПКЯ в постменопаузе чрезвычайно редки, доступные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что частота ИБС, так же как и цереброваскулярных расстройств, выше у пациенток с СПКЯ по сравнению со здоровыми женщинами [21].

Преждевременное «выключение» функции яичников. Безусловно, одним из самых важных связанных с полом факторов риска ССЗ у молодых женщин является эстрогенный дефицит (преждевременная недостаточность яичников, гипогонадотропная аменорея и хирургическая менопауза), который существенно повышает риск ССЗ, в том числе риск коронарных событий вне зависимости от возраста. Прекращение функции яичников или их удаление до возраста 45 лет коррелирует с повышением частоты ССЗ, инфаркта миокарда и смертности в целом. Согласно результатам наблюдательных исследований, временной промежуток между «выключением» функции яичников и повышением сердечно-сосудистого риска может составлять от 5 до 10 лет.

У женщин с ранней естественной менопаузой риск ССЗ, в основном атеросклероза, в более молодом возрасте также повышается, но в меньшей степени. Показано, что у женщин после билатеральной овариэктомии, которые не получали заместительной терапии эстрогенами, выше показатели кальцификации коронарных сосудов и чаще выявляются субклинические формы атеросклероза.

По данным Rivera C.V. и соавт. [22], у женщин после билатеральной овариэктомии, произведенной в возрасте < 45 лет и не получавших ЗГТ в течение последующих 10 лет, относительный риск (ОР) ССЗ составил 1,84 (95% ДИ 1,27–2,68 ($p = 0,001$), а смертности от сердечно-сосудистых причин – 1,44 (95% ДИ 1,01–2,05 ($p = 0,04$) по сравнению с женщинами контрольной группы.

Наоборот, риск ССЗ у женщин, получавших ЗГТ, снижался: ОР = 0,65 (95% ДИ 0,30–1,41; $p = 0,28$). Пациентки с преждевременной недостаточностью яичников (примерно у 1% женщин в популяции), характеризующейся вторичной аменореей, бесплодием и симптомами гипоестрогении у женщин в возрасте < 40 лет, также остро нуждаются в профилактике ССЗ [23]. C.N. Bairey Merz и соавт. [24] выявили повышение риска ИБС при проведении коронарной ангиографии у молодых женщин с гипоестрогенией гипоталамического происхождения. Таким образом, результаты многих исследований свидетельствуют о том, что связанный с потерей функции яичников эстрогенный дефицит способствует развитию ССЗ у женщин в любом возрасте. Поэтому при проведении гистерэктомии по поводу доброкачественных заболеваний по возможности следует избегать двусторонней овариэктомии, если такая операция все же произведена у молодых женщин, они сразу же переходят в группу повышенного риска ССЗ, и им должна быть назначена заместительная терапия эстрогенами, по крайней мере до среднего возраста естественной менопаузы.

Риски ССЗ у женщин в постменопаузе

В настоящее время в развитых странах мира длительность постменопаузы составляет примерно 30–40% от общей продолжительности жизни женщины. Несмотря на то, что своевременная менопауза относится к числу физиологических явлений, она является предвестником многих потенциальных проблем со здоровьем, которые могут повлиять не только на качество, но подчас и на продолжительность жизни женщины. Специфическими проявлениями в этот период могут быть вазомоторная нестабильность, психологические, психосоматические расстройства и урогенитальные симптомы, появление которых составляет многих женщин обращаться за медицинской помощью, но большинство из них не подозревают о долгосрочных послед-



ствиях дефицита эстрогенов, к которым в первую очередь относятся ССЗ и остеопороз. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что эти нарушения могут быть «запрограммированы» уже *in utero*.

Таким образом, многие женщины в постменопаузе уже имеют латентные заболевания, а резкое снижение уровня женских половых гормонов только ускоряет их проявление, провоцируя развитие взаимосвязанных сосудистых и метаболических изменений, таких как увеличение веса, изменение пропорций тела по мужскому типу и формирование висцерального ожирения, ИР, гипертензия, нарушения липидного и углеводного обмена и эндотелиальная дисфункция [25].

В последние годы получены данные, свидетельствующие о том, что относительно молодые и здоровые женщины в постменопаузе с выраженными вазомоторными симптомами характеризуются повышенным риском ССЗ вследствие увеличения содержания общего холестерина, уровня систолического и диастолического артериального давления, ИМТ, концентрации глюкозы, соотношения окружности талии к окружности бедер, уровня липопротеинов низкой плотности холестерина и триглицеридов по сравнению с женщинами, которые не имеют этих симптомов.

G.-С. М. Gast и соавт. [26], наблюдавшие с 1995 по 2000 годы когорту женщин ($n = 10\ 787$) в возрасте 46–64 лет в Швеции и Дании, выявили, что вазомоторные проявления коррелировали с повышением риска ССЗ (многовариантное откорректированное отношение рисков (ОР) = 1,33; 95% ДИ, 1,05–1,69). После анализа корреляции с такими важными факторами риска ССЗ, как величина ИМТ, уровень холестерина и гипертензия, этот показатель оставался статистически значимым (ОР = 1,25; 95% ДИ, 0,99–1,58) по сравнению с теми, у кого эти симптомы отсутствовали. В исследовании Women's Health Across the Nation (SWAN) у женщин с выраженным гипергидрозом в ночное время с большей вероят-

ностью выявлялись такие латентные нарушения, как эндотелиальная дисфункция или кальцификация аорты, а также повышение уровня суточного систолического артериального давления по сравнению со сверстницами без вазомоторных симптомов [27]. Авторы этого исследования предполагают, что активация симпатической нервной системы могла быть общим связующим патогенетическим звеном между ночной потливостью и повышением риска ИБС. А. Sagnacci и соавт. у женщин в ранней постменопаузе определяли выраженность приливов с помощью шкалы Greene Climacteric Scale, а также измеряли уровень кортизола в суточной моче и выявили, что повышение этого показателя коррелировало с тяжестью приливов. Повышение уровня кортизола связано с такими факторами риска ССЗ, как ИР и снижение уровня липопротеинов высокой плотности холестерина [28]. Полагают, что женщины с выраженными приливами отличаются большей «чувствительностью» к дефициту эстрогенов, обладающих множественными благоприятными сосудистыми и метаболическими эффектами.

Таким образом, с учетом индивидуального профиля рисков, наличие выраженных приливов, возможно, является индикатором латентно протекающих ССЗ и способствует повышению риска неблагоприятных событий со стороны сердечно-сосудистой системы у женщин в постменопаузе [29]. Этот факт может служить объяснением, по крайней мере, частичным, отрицательного влияния или отсутствия какого-либо эффекта заместительной гормональной терапии (ЗГТ) на риск ССЗ в тех испытаниях, где терапия была назначена женщинам более старшего возраста без вазомоторных проявлений, в то время как значимое снижение числа сердечно-сосудистых событий было отмечено в наблюдательных исследованиях, где ЗГТ принимали в целом здоровые женщины в ранней постменопаузе с приливами. Можно предположить, что

заместительная терапия эстрогенами, нивелирующая резкие изменения гормонального уровня, будет более успешной у женщин с вазомоторными симптомами.

ЗГТ и ССЗ: данные доказательных исследований

В последние 30 лет значительно расширилось наше понимание биологических эффектов половых стероидов на сердечно-сосудистую систему. В ходе выполненных на молекулярном и клеточном уровне исследований получены убедительные данные, что эти гормоны, особенно, эстрогены оказывают множественное благоприятное воздействие на эндотелий, гладкомышечные клетки сосудов, кардиомиоциты и могут замедлять развитие и прогрессирование атеросклероза [30].

В большинстве доклинических исследований было показано, что эстрогены способствовали удлинению латентного периода и/или служили профилактикой прогрессирования атеросклероза и уменьшали выраженность ответа на повреждение сосудистой стенки [31–33], а результаты примерно 40 крупных наблюдательных когортных исследований и исследовании «случай – контроль» выявили снижение риска ИБС на 30–50%, а также общей смертности при использовании различных режимов ЗГТ [34]. После опубликования в 2002 году предварительных результатов выполненного в США крупномасштабного рандомизированного клинического исследования (РКИ) «Инициатива во имя здоровья женщин» (Women's Health Initiative (WHI)) они подверглись углубленной дополнительной оценке, что во многом помогло пересмыслить возможную роль ЗГТ в профилактике ССЗ у женщин [35]. Рассогласование результатов, полученных в ходе наблюдательных испытаний и РКИ, позволило выдвинуть так называемую временную гипотезу, согласно которой польза и риски ЗГТ зависят от возраста женщины на момент начала терапии и/или длительности постменопаузы. Правомочность этой



гипотезы была подтверждена при проведении метаанализа данных 23 РКИ (39 049 участниц, 191 340 пациенток / лет наблюдения) последних лет, который продемонстрировал статистически значимое снижение (на 32%) событий, связанных с ИБС (отношение шансов (ОШ) = 0,68; 95% ДИ 0,48–0,96) у пациенток в возрасте < 60 лет или с длительностью постменопаузы не более 10 лет, сходное с таковым в наблюдательных исследованиях [36]. Анализ данных женщин в возрасте менее 60 лет и с продолжительностью постменопаузы более 10 лет на момент рандомизации не выявил какого-либо влияния ЗГТ на этот показатель (ОШ = 1,03; 95% ДИ 0,91–1,16). По-видимому, неблагоприятные эффекты комбинации эстрогенов/прогестагенов, применявшихся в РКИ, в большей мере связаны не с гормональной терапией как таковой, а с характеристиками популяции женщин, которая не подходила для назначения этой терапии, вследствие возраста или наличия уже имеющихся латентных ССЗ. Так, многие женщины, включенные в WHI, имели артериальную гипертензию и неконтролируемый уровень артериального давления, получали статины или страдали ожирением. Метаанализ 30 РКИ (26 708 участниц, 119 118 пациенток / лет наблюдения) выявил статистически значимое снижение смертности – на 39% у женщин в возрасте менее 60 лет на момент рандомизации (средний возраст 54 года) или с длительностью постменопаузы менее 10 лет (ОШ = 0,61; 95% ДИ 0,39–0,95) [37]. В популяции женщин с такими же характеристиками при объединении данных, полученных на фоне комбинированной ЗГТ (конъюгированные эстрогены (КЭЭ) + медроксипрогестерона ацетат (МПА) и монотерапия КЭЭ, в WHI получены сходные результаты – снижение риска общей смертности на 30% [44]. Подобные результаты были получены и в ходе наиболее крупного наблюдательного Исследования Здоровья Медсестер (США) (ОШ = 0,63; 95% ДИ 0,56–0,70), что понятно,

потому что возраст женщин, начинавших ЗГТ в наблюдательных исследованиях, и у более молодых участниц РКИ был сходным.

Накопленные к настоящему времени многочисленные данные свидетельствуют о том, что у относительно молодых женщин, начавших прием ЗГТ ближе к возрасту менопаузы, неблагоприятные эффекты терапии крайне редки и не превышают таковых другими медикаментозными средствами, применяющимися для первичной профилактики ССЗ, такими как статины или аспирин. Существует мнение, что ЗГТ может оказать неблагоприятное влияние на артериальное давление и поэтому не показана женщинам в постменопаузе с гипертензией, однако это не так, если уровень артериального давления находится под надежным контролем. Более того, препарат для ЗГТ, содержащий пероральный 17β-эстрадиол в комбинации с 2 мг дроспирона (ДРСП) продемонстрировал значимый антигипертензивный эффект. ДРСП – прогестаген четвертого поколения – отличается от классических прогестагенов, поскольку является аналогом антиандрогена спиронолактона и обладает также выраженной антиминералокортикоидной активностью [39]. Профилактика развития гипертензии без значимого влияния на уровень АД у женщин с нормотензией, снижение уровня АД у женщин в постменопаузе с гипертензией, а также дополнительное благоприятное влияние при использовании в комбинации с общеизвестными антигипертензивными средствами является значимым преимуществом этого препарата [40–42].

В свете полученных с момента опубликования предварительных данных WHI [35] и глубокого ренализа этих результатов в последующем [43–45] ведущие эксперты Международного общества по менопаузе сходятся во мнении, что эффективность и безопасность ЗГТ определяют следующие факторы:

1) своевременное назначение терапии согласно «временной гипотезе» у относительно молодых

женщин, у которых еще не произошли необратимые изменения в сердечно-сосудистой системе и имеется достаточное количество рецепторов к половым гормонам; 2) отбор пациенток, которым терапия показана и при этом нет противопоказаний для ее назначения; 3) индивидуализация терапии (выбор низкой дозы, пути введения и «правильного» прогестагена) [52]. Доза эстрогенов должна быть минимальной (1,0–0,5 мг 17β-эстрадиола, 0,3 мг КЭЭ или 25 мг эстрадиола трансдермально в виде пластыря), потому что низкие дозы эстрогенов также эффективны для лечения менопаузальных проявлений и для защиты костной ткани, а уровень тромбоэмболических эффектов ниже, что было продемонстрировано в ходе исследования «случай – контроль» ESTHER с использованием трансдермального эстрогена в комбинации с микронизированным прогестероном [46].

Выбор прогестагена в составе ЗГТ. Хотя все прогестагены являются агонистами рецепторов к прогестерону, они значительно отличаются по степени сродства к другим стероидным рецепторам, а значит, по своим сосудистым и метаболическим эффектам.

В ходе WHI использовалась комбинация КЭЭ + МПА, обладающего остаточными андрогенными и глюкокортикоидными свойствами, а значит, способного нивелировать благоприятные сосудистые и метаболические эффекты эстрогенов. Принимая во внимание ключевую роль активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у женщин в постменопаузе в развитии большинства негативных метаболических, сосудистых эффектов и повреждении органов-мишеней при выборе препарата для ЗГТ, предпочтение следует отдать прогестагену с антиминералокортикоидными свойствами. Помимо нормализации водно-солевого гомеостаза и уровня артериального давления, комбинация 1 мг 17β-эстрадиола + 2 мг ДРСП продемонстрировала многие преимущества по сравнению с другими



эстроген-прогестагенными препаратами для ЗГТ в отношении сердечно-сосудистой системы: снижение уровня провоспалительных факторов и ингибитора активатора плазминогена-1 в сосудистой стенке; снижение толщины комплекса интима-медиа сонной артерии; снижение скорости пульсовой волны; снижение индекса массы левого желудочка и улучшение параметров его диастолической функции; улучшение перфузионного резерва миокарда; тенденция к снижению уровня триглицеридов и др. [47–52]. Ингибирование чрезмерной системной/локальной активности РААС у женщин в постменопаузе оказывает профилактическое воздействие в отношении взаимосвязанных неблагоприятных изменений, развития висцерального ожирения и нарушения углеводно-инсулинового обмена. В последнее время широко обсуждается потенциальная роль РААС и прогестерона/прогестагенов с антиминералокортикоидными свойствами в контроле веса и профилактике развития висцерального ожирения, поскольку обнаружена локальная продукция альдостерона в периферических тканях, включая жировую ткань, и ключевое значение минералокортикоидных рецепторов в ее дифференциации [53]. Хотя наличие корреляции между плазменными уровнями альдостерона и снижением чувствительности к инсулину было известно давно, молекулярные механизмы, лежащие в основе индуцирования ИР под влиянием этого гормона, не были до конца ясны. Существуют многие признаки физиологической перекрестной взаимосвязи между сигнальными системами инсулина и РААС, дисбаланс которой в пользу последней может привести к метаболическим нарушениям и повышению риска СД 2 типа за счет многих механизмов: ухудшение передачи сигналов инсулина и поглощения глюкозы в скелетных мышцах и жировой ткани, увеличение эндогенной продукции глюкозы, дисрегуляция электролитов с последующими нарушениями секреции инсулина

[54, 55]. В клинических условиях подавление активности РААС с использованием таких препаратов, как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы рецепторов к альдостерону, связано с восстановлением чувствительности к инсулину и снижением частоты СД 2 типа на 20–30% [56].

Благодаря комбинации антиандрогенных и антиминералокортикоидных эффектов ДРСП не только предотвращает отрицательное воздействие андрогенов на кожу и ее придатки, в случае относительной гиперандрогении, характерной для многих женщин в постменопаузе, но и обладает преимуществами в отношении изменений инсулинового обмена по сравнению с другими синтетическими прогестагенами. У женщин в постменопаузе с яичниками, напоминающими по своим морфологическим характеристикам поликистозные яичники, уровень тестостерона выше по сравнению с женщинами с нормальными яичниками. В клинической практике нередко гинекологам приходится ставить диагноз СПКЯ женщинам в постменопаузе с характерными изменениями яичников, предъявляющим жалобы на появление или ухудшение проявлений акне и/или усиление симптомов гирсутизма. Следует помнить, что основными клиническими чертами СПКЯ в этот период являются ИР, висцеральное ожирение, повышение риска СД 2 типа и ССЗ, о чем уже упоминалось выше. Принимая во внимание благоприятные эффекты ДРСП-содержащих КОК при лечении СПКЯ у молодых женщин при наличии показаний для назначения ЗГТ в постменопаузе, препаратом выбора, безусловно, является комбинация 1 мг 17β-эстрадиола + 2 мг ДРСП.

Согласно рекомендациям Консенсуса российских кардиологов и гинекологов [4] и Практического руководства Российской ассоциации по менопаузе [57], при обсуждении вопросов ведения женщин с менопаузальными симптомами следует рассматривать возможность применения ЗГТ с учетом

их возраста, индивидуальных характеристик, личного анамнеза и неблагоприятной наследственности. Использование любых лекарственных средств предполагает не только пользу, но и определенные риски, поэтому каждая женщина в ходе консультации с лечащим врачом должна иметь возможность принять информированное решение о наилучшем для нее методе терапии.

Заключение

Разработка эффективных стратегий, направленных на профилактику ССЗ у женщин различного возраста, приобретает приоритетное значение для нашей страны, поскольку связана с сохранением репродуктивного потенциала нации и возможным снижением все возрастающего экономического бремени этих заболеваний на систему здравоохранения. Все больше данных в поддержку того, что нарушение репродуктивного здоровья женщин взаимосвязано с риском многих хронических заболеваний, что дает возможность выявить их на ранних этапах. Следует внимательно относиться ко всем серьезным осложнениям беременности, таким как преэклампсия, диабет беременных, привычное невынашивание, предупреждать женщин о повышении риска сердечно-сосудистой патологии в последующем и давать соответствующие рекомендации, касающиеся образа жизни.

Гинеколог должен оценивать не только вазомоторные, урогенитальные симптомы или остеопороз, но также уметь выявлять сердечно-сосудистые факторы риска и обратиться за помощью к кардиологу в случае необходимости.

Кардиологи должны знать не только о менопаузе, но и о других критических периодах в жизни женщины, связанных с гормональной перестройкой, поскольку это дает возможность выявить женщин с повышенным кардиометаболическим риском и своевременно назначить эффективные диагностические и профилактические вмешательства, а в случае необходимости – адекватную терапию. ☺