



Менопаузальный переход — фокус на раннее и эффективное снижение кардиометаболических рисков

С.В. Юренева¹✉, Я.А. Орлова²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, г. Москва

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: рассмотреть особенности факторов риска и частоту встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний у женщин среднего зрелого возраста с фокусированием на период менопаузального перехода, который имеет ключевое значение для проведения ранней профилактики.

Основные положения. Исследования показали четкие паттерны неблагоприятных изменений в распределении жировой ткани, липидного профиля, структурных и функциональных показателей сосудистого здоровья в течение менопаузального перехода независимо от этапа старения женщины.

Заключение. Кардиометаболическое здоровье женщин среднего возраста систематически недооценивается, период менопаузального перехода может быть критическим окном возможностей для начала ранних превентивных вмешательств на основе междисциплинарного подхода и назначения менопаузальной гормональной терапии.

Ключевые слова: здоровое старение, менопауза, менопаузальный переход, сердечно-сосудистые риски, превентивные стратегии, менопаузальная гормональная терапия.

Для цитирования: Юренева С.В., Орлова Я.А. Менопаузальный переход — фокус на раннее и эффективное снижение кардиометаболических рисков. Доктор.Ру. 2023;22(5):40–48. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-40-48



Menopausal Transition — Time for Early and Effective Targeting of Cardiometabolic Risks

S.V. Yureneva¹✉, Ya.A. Orlova²

¹ V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine; 4 Academician Oparin Str., Moscow, Russian Federation 117997

² Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskiye Gory, Moscow, Russian Federation 119991

ABSTRACT

Aim: to examine the features of risk factors and cardiovascular diseases in middle-aged women with a focus on period of the menopausal transition, which is of key importance to early prevention.

Key Points. The studies showed distinct patterns of adverse changes in fat distribution, lipid profile, structural and functional indicators of vascular health during the menopausal transition regardless of aging.

Conclusion. The cardiometabolic health of middle-aged women is systematically underestimated; the period of menopausal transition may be a critical window of opportunity for initiation of early preventive interventions based on a multidisciplinary approach and menopausal hormone therapy.

Keywords: healthy aging, menopause, menopause transition, cardiovascular risks, preventive strategies, menopausal hormone therapy.

For citation: Yureneva S.V., Orlova Ya.A. Menopausal transition — time for early and effective targeting of cardiometabolic risks. Doctor.Ru. 2023;22(5):40–48. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-40-48

ВВЕДЕНИЕ

Начиная с середины XX в. показатели ожидаемой продолжительности жизни населения неуклонно повышались в большинстве стран мира, включая Россию, за счет улучшения медицинской помощи, внедрения более эффективных программ социальной поддержки и реабилитации.

Параллельно существовавшему повышению ожидаемой продолжительности жизни закономерно растет доля пациентов пожилого и старческого возраста вследствие увеличения

распространенности связанных со старением хронических, особенно сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), глобально до 32% смертельных случаев происходит вследствие коронароторомбоза/ишемической болезни сердца (ИБС) и цереброваскулярных заболеваний¹. Поэтому в последние годы назрела острая необходимость в интеграции общественных, социальных усилий и медицинских вмешательств для профилактики возрастной коморбидности с целью устранения

✉ Юренева Светлана Владимировна / Yureneva, S.V. — E-mail: syureneva@gmail.com

¹ Всемирная организация здравоохранения. Сердечно-сосудистые заболевания. URL: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))

разрыва между продолжительностью жизни и отставанием показателей качества жизни стареющего населения, достигая так называемого «долголетия без болезней» [1].

По сравнению с мужчинами продолжительность жизни современных женщин больше, но в течение последней ее трети они сталкиваются с комплексом связанных со старением хронических заболеваний, в том числе различных сердечно-сосудистых расстройств. До недавнего времени исследователи и клиницисты уделяли основное внимание проблемам ССЗ у мужчин, возникающим в более раннем возрасте, однако вопросы снижения глобального бремени этих заболеваний у женщин приобретают все большее значение [2].

Наилучший путь для профилактики ССЗ — своевременное выявление факторов риска и заболеваний на ранней, доклинической стадии, когда вмешательства могут оказаться максимально эффективными. Как убедительно демонстрируют базы данных последних лет, для женщин критическим в этом отношении является период менопаузального перехода [2, 3]. В 2020 г. численность популяции женщин в переходном периоде и в постменопаузе в мире составляла 1 млрд, а к 2050 г. она может превысить 1,6 млрд², поэтому вопросы сохранения сердечно-сосудистого здоровья женщин среднего возраста приобретают ключевое значение. К сожалению, женщины в возрасте 45–65 лет часто оказываются в своеобразной «серой зоне», когда сердечно-сосудистые нарушения уже развиваются, но ещё не диагностируются. Пора менять отношение клиницистов к вопросам здоровья этой возрастной группы женщин, особенно если уже имеются факторы риска и клинические проявления или подозрение на более высокий риск ССЗ [4].

Цель обзора: рассмотреть особенности факторов риска и частоту встречаемости ССЗ у женщин среднего зрелого возраста с фокусом на период менопаузального перехода, имеющий ключевое значение для ранней профилактики.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КАК ВЕДУЩАЯ ПРИЧИНА СМЕРТНОСТИ ЖЕНЩИН

По данным ВОЗ, кардиометаболические расстройства, а именно ССЗ, к которым в последнее время добавился сахарный диабет, остаются лидирующей причиной смертности в мире в течение уже 20 лет³. На долю болезней сердца сегодня приходится 16% случаев смерти в мире, а в России этот показатель достигает 47%.

На протяжении последних десятилетий был достигнут значительный успех в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, однако отмечена тревожная тенденция замедления этого снижения у лиц в возрасте младше 55 лет, особенно у женщин [5].

Оценка клиницистами угрозы ССЗ у молодых женщин представляется заниженной, поэтому тем большее значение приобретают своевременные меры профилактики. Два главных принципа лежат в основе успешных превентивных стратегий при различных заболеваниях:

- определение наиболее чувствительных с биологической точки зрения периодов в жизненном цикле женщин для своевременного осуществления максимально эффективных вмешательств;
- использование эффективных мер профилактики и своевременное обнаружение постепенно накапливающих-

ся факторов риска, способствующих возникновению доклинических нарушений.

К сожалению, осведомленность о ССЗ как основной причине смертности остается недостаточной как среди женщин, так и среди врачей. По данным опроса, проведенного экспертами Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association, AHA), число респондентов, знающих о том, что именно ССЗ являются «кубийцей номер один» в женской популяции, составило 56% [6].

Таким образом, хотя ССЗ остаются ведущей причиной смертности женщин, отношение к этой проблеме не отвечает современным требованиям, включающим осведомленность об особенностях течения ССЗ и факторов риска у женщин; своевременное выявление факторов риска с участием врачей смежных специальностей, особенно кардиологов; эффективную профилактику и доступ к равноценному для лиц обоего пола лечению, разработанному на основе доказательных данных [7].

ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ФАКТОРОВ РИСКА У ЖЕНЩИН

Появляется все больше публикаций, посвященных фундаментальному влиянию биологического женского пола и связанных с ним социокультурных гендерных факторов на сложности с постановкой диагноза, некоторые различия в клинических сердечно-сосудистых проявлениях, более высокую смертность после острого коронарного события по сравнению с мужчинами. Женщины реже получают профилактическую помощь и эффективное современное лечение, основанное на принципах доказательной медицины. При рассмотрении данных регистров коронарных вмешательств выявлено, что женщины составляют только четвертую часть из них. У женщин чаще встречается сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, а у мужчин — со сниженной фракцией изгнания. Частота мерцательной аритмии и связанного с нею ишемического инсульта, как и смерти от него, также выше у женщин, чем у мужчин.

В течение жизни паттерн развития атеросклеротических сосудистых изменений имеет половые отличия. У женщин выше распространенность коронарной микроваскулярной дисфункции (КМД), в то время как у мужчин чаще встречается развивающееся в более раннем возрасте обструктивное поражение коронарных артерий (КА) [8, 9].

В возрасте 45–65 лет необструктивное поражение КА в 2 раза чаще диагностируется у женщин, часто в комбинации с коронарными вазомоторными расстройствами, такими как спазм и эндотелиальная дисфункция [4]. Например, в США ишемия без обструктивного поражения КА встречается у более чем 4 млн пациентов (> 60% женщин) с клиническими проявлениями при нормальных показателях коронарной ангиографии или со стенозом этих сосудов < 50% [9]. Частота инфаркта миокарда без обструктивного поражения КА в 2 раза выше у женщин по сравнению с мужчинами. Распространенность других типов инфаркта миокарда, таких как спонтанная диссекция КА, встречающаяся в 34% случаев у женщин в возрасте < 60 лет, и синдрома Такоубо также выше в женской популяции. Примечательно, что у женщин в возрасте 40–60 лет часто (до 80% от всех случаев) обнаруживается тесная взаимосвязь между спонтанной

² World population prospects 2019. New York: United Nations Population Division; 2020. <https://population.un.org/wpp/>

³ Всемирная организация здравоохранения. ВОЗ публикует статистику о ведущих причинах смертности и инвалидности во всем мире за период 2000–2019 гг. URL: <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>

диссекцией КА и фибромышечной дисплазией, поражающей артерии среднего размера и приводящей к стенозу без атеросклеротических или воспалительных изменений [10]. При этом исследователи обращают внимание на то, что женщины с фибромышечной дисплазией часто имеют в анамнезе различные гипертензивные расстройства во время беременности, страдают мигренью и ранними формами артериальной гипертензии.

Хотя распространенность инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ чаще встречается у мужчин в возрасте < 60 лет, у женщин смертность, как правило, выше, что может объясняться особенностями анатомического развития: меньшим диаметром сосудов и коллатеральным кровотоком. Еще одна характерная особенность женщин — более высокая частота коронарных факторов риска и наличие сопутствующих заболеваний по сравнению с мужчинами, даже после поправки на возраст [11].

Измерение коронарного кальциевого индекса (coronary artery calcium, САС) с помощью компьютерной томографии сердца является важным инструментом в прогнозировании риска ССЗ, поскольку позволяет точно определить тяжесть атеросклеротического поражения артерий. Использование индекса САС включено в последние британские рекомендации NICE и рекомендуется для женщин в возрасте < 45 лет с промежуточными показателями риска ССЗ и/или с наличием кардиальных симптомов⁴. По многим данным, прогнозирующее значение индекса САС в отношении сердечно-сосудистой смертности значительно выше у женщин, чем у мужчин [12]. Ранее повышение индекса САС чаще отмечается у женщин с неблагоприятным анамнезом, страдающих диабетом, и у курильщиц. Показательно, что у женщин с преэклампсией в анамнезе вдвое выше риск выявления негативных сдвигов индекса САС в возрасте 50 лет по сравнению с общей популяцией. При получении данных о кальцификации КА как проявления доклинического атеросклероза следует предоставить женщине соответствующие рекомендации по приверженности более здоровому образу жизни и назначить необходимое лечение.

В целом, риск ССЗ у женщин среднего возраста остается недооцененным и, безусловно, требует своевременного междисциплинарного внимания с участием кардиологов. Отмечаемое в последнее время повышение интереса кардиологов к патофизиологии КА потенциально может способствовать новым диагностическим и терапевтическим достижениям при ведении женщин среднего возраста с КМД.

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЖЕНЩИН

Классические немодифицируемые (возраст и пол) и общеизвестные модифицируемые факторы риска ССЗ (курение, ожирение, гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет и гиподинамия) общеизвестны. Однако женщины среднего возраста сталкиваются с дополнительными, характерными только для них факторами риска ССЗ: психологические стрессорные воздействия, способствующие развитию ИБС; нарушения, связанные с беременностью в анамнезе; некоторые достаточно распространенные гинекологические заболевания; переходный период и особенно несвоевременная (ранняя или преждевременная) менопауза [2].

Психологические факторы и риски ССЗ

Психосоциологические особенности и социальный стресс могут оказывать значительное влияние на повышение риска ССЗ в женской популяции. Большинство женщин средних лет знакомы с «положением сэндвича», поскольку вынуждены решать проблемы своих детей и стареющих родителей. У женщин в возрасте < 60 лет хронический стресс может явиться ключевым триггерным фактором для развития некоторых типов ИБС, таких как коронарные вазомоторные нарушения или спонтанная диссекция КА. Напротив, классический образец обструктивного заболевания КА чаще бывает связан с традиционными факторами риска ССЗ и возникает у женщин в возрасте > 65 лет [13].

Нарушения во время беременности

Получены многочисленные доказательства того, что неблагоприятное течение и исходы беременности, такие как гипертензивные расстройства, включая преэклампсию, преждевременные роды, гестационный сахарный диабет (ГСД), низкий для гестационного возраста вес новорожденного, отслойка плаценты и привычные потери беременности, увеличивают вероятность появления факторов риска и развития последующих ССЗ (фатальная и нефатальная ИБС, инсульт, заболевания периферических артерий и сердечная недостаточность) [2, 14]. Многие из этих факторов упоминаются в последних рекомендациях Европейского общества кардиологов по профилактике ССЗ в клинической практике [15]. В этом документе указывается, что ГСД резко повышает риск развития диабета (до 50%) в течение 5 лет после родов, и в 2 раза — риск развития ССЗ. Определение уровня глюкозы натощак или гликозилированного гемоглобина у таких женщин предпочтительнее, чем проведение перорального теста на толерантность к глюкозе.

Гинекологические заболевания

Продолжают изучаться сложные взаимоотношения между встречаемостью ряда гинекологических заболеваний, таких как эндометриоз, поражающий до 10% женщин репродуктивного возраста, и повышением риска развития ССЗ [16]. Биологические механизмы, которые могут служить объяснением наблюдаемой корреляции, включают: хроническое воспаление, способствующее развитию эндотелиальной дисфункции, увеличение содержания биомаркеров окислительного стресса и дислипидемии. Синдром поликистозных яичников является наиболее распространенной эндокринопатией и затрагивает, по разным данным, 6–15% женщин репродуктивного возраста. Частота ИБС и цереброваскулярных расстройств у пациенток с этим расстройством выше по сравнению со здоровыми женщинами, что связано с неблагоприятным кардиометаболическим профилем [17]. Для этих женщин характерна высокая распространенность потенциальных факторов риска ССЗ в долгосрочной перспективе (относительный риск (ОР) в диапазоне от 2 до 4): метаболический синдром, ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа и повышение уровня провоспалительных цитокинов в крови [18]. Согласно текущим рекомендациям женщины с синдромом поликистозных яичников должны проходить регулярное обследование на выявление кардиометаболических нарушений [15, 18].

⁴ National Institute for Health and Care Excellence. Recent-onset chest pain of suspected cardiac origin: assessment and diagnosis. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg95>

Европейские кардиологи в своих рекомендациях особо отмечают повышение сердечно-сосудистых рисков ($OR = 1,5$) у женщин с преждевременной недостаточностью яичников (< 40 лет) и у женщин с ранней менопаузой (40–45 лет) [15]. Ранее полагали, что преждевременная недостаточность яичников встречается в женской популяции примерно в 1% случаев, но результаты недавних исследований показывают, что ее глобальная распространенность в мире может приближаться к 4% [19]. Ранняя менопауза возникает более чем у 10% женщин, при этом обнаружена линейная обратная корреляция с риском ИБС: каждое уменьшение возраста менопаузы на 1 год связано с повышением риска ИБС на 2%.

ПЕРИОД МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА: КРИТИЧЕСКАЯ СТАДИЯ ДЛЯ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ

Наступлению менопаузы предшествует период менопаузального перехода, который характеризуется ускоренной потерей ооцитов, изменением механизмов обратной связи половых стероидов и значительными гормональными колебаниями [20]. Согласно общепринятым критериям старения репродуктивной системы (Stages of Reproductive Aging Workshop + 10 (STRAW+10)) клинически переходный период сопровождается вариабельностью менструального цикла и/или появлением различных менопаузальных симптомов и длится вплоть до наступления менопаузы, которая устанавливается ретроспективно спустя год после прекращения менструаций [21]. В клинической практике продолжает широко использоваться термин «перименопауза», помимо переходного периода включающая также первый год постменопаузы.

За прошедшие 20 лет, согласно многим проспективным исследованиям, достигнут невероятный прогресс в оценке гормональных, клинических и метаболических изменений, характеризующих переходный период. Дизайн многих из них, включая Study of Women's Health Across the Nation (SWAN), был специально разработан для изучения относительного вклада хронологического и репродуктивного старения в кардиометаболическое здоровье женщин [22]. Перименопауза у женщин может возникать в возрасте от 45 до 55 лет и быть достаточно длительной, однако возраст женщины на этот момент только на 47% определяется наследственными причинами, и множество дополнительных факторов регулируют «переход к эндокринному старению» [23]. Таким образом, главное влияние на сроки наступления перименопаузы оказывает не хронологический, а «биологический» возраст женщины.

В настоящее время пристальное внимание кардиологов приковано именно к периоду менопаузального перехода, поскольку для него характерны неблагоприятные изменения композиционного состава тела, уровня липидов/липопротеинов и показателей сосудистого здоровья, которые могут повышать кардиометаболические риски в последующем. В настоящее время умеренные/тяжелые вазомоторные симптомы относятся к важным факторам риска развития хронических заболеваний, особенно ССЗ, и они перестали быть предметом интереса только гинекологов [24]. Во всех действующих методических документах подчеркивается важность контроля за здоровьем женщин в течение перименопаузы [3, 20].

ВАЗОМОТОРНЫЕ СИМПТОМЫ — ЭТО БОЛЬШЕ, ЧЕМ МЕНОПАУЗА

В дополнение к изменениям менструального цикла вазомоторные симптомы (приливы и ночной гипергидроз) являются еще одним важным клиническим маркером переходного

периода и встречаются примерно у 80% женщин среднего зрелого возраста, что ведет к резким ухудшениям качества жизни [3, 25, 26]. Результаты недавнего обзора продемонстрировали высокую распространенность умеренных/тяжелых вазомоторных симптомов у женщин в постменопаузе в возрасте 40–65 лет в 5 европейских странах (например, во Франции она достигала 31%, в Италии — 52%) [27]. У большинства женщин вазомоторные симптомы появляются на поздней стадии переходного периода, однако у некоторых из них приливы могут возникать более чем за 10 лет до менопаузы и без адекватного лечения продолжаться неопределенно долго.

Умеренные/тяжелые вазомоторные симптомы как проявления нейроваскулярной дисрегуляции способствуют ускоренному эпигенетическому старению [28, 29] и являются важным фактором риска развития ССЗ в будущем [24, 25, 30]. Растет число доказательств, свидетельствующих о необходимости лечения умеренных/тяжелых вазомоторных симптомов, поскольку выявлена четкая корреляция между временем их появления, тяжестью/продолжительностью и состоянием кардиометаболического здоровья в будущем. Метаанализ результатов 10 исследований с участием 213 976 женщин, у которых в общей сложности возникло 10 037 сердечно-сосудистых событий, показал, что наличие выраженных вазомоторных симптомов коррелировало с повышенным риском ИБС, инсульта и ССЗ в целом, причем взаимосвязь с ИБС сохранялась после поправки на имеющиеся факторы риска ССЗ ($OR = 1,28$) [31].

РИСКИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Артериальная гипертензия признана ведущим фактором риска для ССЗ и повышения смертности женщин, поэтому рассматривается как одна из «самых существенных и обделенных вниманием проблем со здоровьем» [32]. Показано, что каждое увеличение уровня систолического артериального давления (АД) на 20 мм рт. ст. и диастолического АД на 10 мм рт. ст. повышает в 2 раза смертность от ИБС и инсульта у женщин в возрасте 40–89 лет [33]. По мере старения повышение уровня АД наблюдается у лиц обоего пола, но у женщин среднего зрелого возраста эти сдвиги начинают опережать таковые у мужчин, при этом почти у 35% женщин с низкими показателями систолического АД в пременопаузе отмечается резкое его увеличение непосредственно после последней менструации [34].

До настоящего времени текущие пороги уровня АД для диагностики гипертензии и начала лечения остаются одинаковыми для лиц обоего пола [35]. Однако у женщин среднего зрелого возраста связанные с повышением уровня АД риски острого коронарного синдрома, сердечной недостаточности и мерцательной аритмии могут повышаться при более низких значениях этого показателя по сравнению со сверстниками-мужчинами. Поэтому остается дискуссионным вопрос о величине порогового значения. Многочисленные данные показывают, что у женщин с гипертензией исходы некоторых заболеваний отличаются от таковых у мужчин вследствие следующих факторов [36]:

- чаще встречаются связанные с гипертензией поражения органов-мишеней;
- более распространена гипертрофия левого желудочка вследствие повышенных показателей артериальной жесткости и чаще ставится диагноз сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса;
- выше риск инсульта из-за увеличения жесткости сосудистой стенки;
- гипертрофия левого желудочка труднее поддается лечению;

- в большей степени расширяется левое предсердие, что связано с более высоким риском мерцательной аритмии;
- более распространены абдоминальное ожирение и хроническая болезнь почек.

Программа по поддержанию сердечно-сосудистого здоровья женщин среднего возраста должна обязательно включать максимально раннее обследование на наличие гипертензии для предотвращения будущих серьезных сердечно-сосудистых осложнений.

ПОКАЗАТЕЛИ СОСУДИСТОГО ЗДОРОВЬЯ

В течение менопаузального перехода при использовании различных визуализационных методов обследования были обнаружены неблагоприятные сосудистые изменения. Так, у участниц исследования SWAN Heart Study при измерении скорости распространения пульсовой волны от сонной до бедренной артерии выявлено значительное увеличение артериальной жесткости (на 7,5%) в течение года после последней менструации, которое сохранялось после поправок на наличие традиционных факторов риска [37].

В ходе углубленного изучения возможной взаимосвязи между некоторыми показателями качества жизни и сосудистым старением (повышением жесткости и эндотелиальной дисфункцией) выраженность сосудистых нарушений коррелировала с большей частотой и тяжестью менопаузальных симптомов, в меньшей степени — с качеством жизни и не была связана с наличием депрессии [38]. По-видимому, механизмы, лежащие в основе этих ассоциаций, могут включать хроническое воспаление и оксидативный стресс.

Липидный обмен

Традиционно уровни различных липидов/липопротеинов относят к мощным прогнозирующим факторам риска ССЗ. Получены убедительные доказательства существенного повышения содержания общего холестерина (ХС), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) ХС и аполипопротеина В, причем в течение короткого отрезка времени (за год до и спустя год после последней менструации) вне зависимости от влияния старения как такового [39].

Недавно было высказано предположение о возможном отличии роли липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ХС у женщин среднего и старшего зрелого возраста. По-видимому, это может быть связано с ослаблением в постменопаузе способности крупных частиц ЛПВП инициировать начальный этап обратного транспорта ХС от стенки сосудов к печени [40]. В своем недавнем Научном заявлении эксперты АНА указали на «отсутствие четкой взаимосвязи между уровнем ЛПВП-ХС и риском ССЗ у женщин в течение переходного периода, поскольку этот показатель последовательно не отражает наличие хорошего сердечно-сосудистого здоровья у женщин среднего зрелого возраста» [3].

Рассматривая изменения липидного обмена, нельзя не упомянуть о все возрастающем внимании к роли липопротеина (а) в генезе атеросклеротических ССЗ, что нашло отражение в последнем консенсусном документе Европейского общества по атеросклерозу [41]. Эксперты рекомендуют определять концентрацию липопротеина (а) у взрослых лиц хотя бы раз в течение жизни, а каскадное тестирование проводить в случае семейной гиперхолестеринемии, при исходно высоком уровне этого липопротеина или при ранних формах атеросклеротических ССЗ. Это тем более важно, что существуют половые различия в концентрации липо-

протеина (а), и если у мужчин она относительно стабильна, то у женщин после наступления менопаузы повышается.

Метаболический синдром и сахарный диабет

В основе патогенеза метаболического синдрома, который характеризуется нарушением метаболизма глюкозы, гипертонией, центральным ожирением и дислипидемией, лежит развитие инсулинорезистентности. Хотя менопауза напрямую не связана с повышением уровней АД, инсулина или глюкозы, распространенность метаболического синдрома (и кластеров отдельных его компонентов), по-видимому, резко увеличивается с наступлением менопаузы независимо от эффектов хронологического старения. Результаты одного исследования четко продемонстрировали взаимосвязь между ранней менопаузой (< 45 и ≥ 45 лет) и неблагоприятными изменениями уровня инсулина и показателями HOMA-IR по сравнению с женщинами с нормальными сроками менопаузы [42]. Выявление метаболического синдрома в постменопаузе колеблется в диапазоне от 30% до 70% по сравнению с 14–45% у женщин репродуктивного возраста [43]. Более того, зарегистрировано ускоренное прогрессирование и увеличение тяжести этого расстройства уже в поздней пременопаузе и в течение перименопаузы, но не в постменопаузе ($p < 0,05$).

Во время переходного периода организм женщины подвергается фенотипическим, метаболическим и биохимическим изменениям, способствующим увеличению риска СД 2 типа на 47% [44]. Получено достаточно доказательств того, что наличие СД повышает риск ССЗ у женщин в 2 раза по сравнению с мужчинами [45]. К главным отрицательным воздействиям диабета у женщин относят более выраженный диффузный характер поражения коронарных сосудов, повышение частоты КМД, риска развития диастолической сердечной недостаточности, частое объединение в кластеры факторов риска ССЗ и рост сопутствующих заболеваний. В целом, диабет у женщин — более сильный фактор риска для развития ИБС, сердечной недостаточности и инсульта по сравнению с мужчинами [44, 45].

Повышение веса, композиционный состав тела и эктопический жир

В переходный период закладываются многие клинические показатели здоровья и общего благополучия женщин на долгую перспективу. Помимо влияния старения как такового, гормональные изменения в этот период (гипоэстрогения плюс относительная гиперандрогения) способствуют формированию важнейших факторов риска ССЗ, включая центральное/висцеральное ожирение [22]. Относительное преобладание содержания андрогенов определяется тем, что яичники женщин продолжают секретировать андрогены, причем их биодоступность может возрастать из-за характерного для переходного периода снижения уровня глобулина, связывающего половые стероиды. За трехлетний период наблюдения за женщинами в переходном периоде установлено повышение веса в среднем на 2,0–2,3 кг, но эти различия более тесно коррелировали с хронологическим, а не с репродуктивным старением (менопаузальным статусом) [39, 46]. Однако наступление переходного периода было четко связано с неблагоприятными изменениями в составе тела и с формированием центрального/висцерального ожирения [39]. Накопление висцерального жира ведет к увеличению образования провоспалительных цитокинов, повышению в кровотоке уровня свободных жирных

кислот и усилению образования активных форм кислорода, что в комплексе способствует развитию инсулинорезистентности и других кардиометаболических нарушений.

В ходе исследования SWAN при использовании метода двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии изучали изменения в составе тела в течение более чем 18 лет, включая переходный период. Примерно за 2 года до последней менструации депонирование жировой массы удваивалось, а объем мышечной массы уменьшался, особенно быстро снижалась безжировая масса верхних и нижних конечностей [47]. Этот процесс продолжался в течение 2 лет после последней менструации, что позволяло отнести данные изменения к связанным с менопаузой явлениям [48]. Кроме того, независимо от возраста женщин, была обнаружена взаимосвязь между накоплением эктопической жировой ткани (эпикардиальной, паракардиальной и периваскулярной) в области грудной клетки и менопаузой, параллельно снижению уровней эндогенных эстрогенов. Отложение жира вокруг сердца может быть особенно опасным для повышения риска заболевания КА, вследствие непосредственной близости к миокарду и секреции провоспалительных цитокинов [49].

Для оценки степени ожирения широко используется индекс массы тела (ИМТ). Однако ИМТ не отражает композиционный состав тела и локальное распределение жира, во многом определяющее кардиометаболические риски [50]. Согласно совместному заявлению экспертов International Atherosclerosis Society (IAS) и независимой междисциплинарной организации International Chair on Cardiometabolic Risk (ICCR) по сравнению с ИМТ величина окружности талии является наилучшим прогнозирующим фактором для связанных с ожирением нарушений и должна стать рутинным базовым показателем для оценки состояния здоровья пациентов в клинической практике [51]. Это подтверждается результатами отечественного исследования, в котором у женщин в период менопаузального перехода сравнивалась диагностическая значимость ряда антропометрических показателей с целью выявления избыточного содержания жировой ткани, композиционный состав тела измерялся методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии [52]. Было убедительно показано, что ИМТ ≥ 25 кг/м² оказался недостаточно информативным показателем, и оптимальным пороговым значением, позволяющим более эффективно выявить женщин с избытком жировой ткани в переходном периоде, является ИМТ $> 22,5$ кг/м². Среди антропометрических показателей величина окружности талии имела наибольшую диагностическую ценность для диагностики висцерального ожирения, что согласуется с рекомендациями IAS/ICCR [51].

ПРЕВЕНТИВНЫЕ СТРАТЕГИИ У ЖЕНЩИН СРЕДНЕГО ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА

В 2011 г. эксперты АНА обратили внимание клиницистов на важность профилактики ССЗ у женщин в специальных рекомендациях [53]. Необходимые вмешательства в образ жизни включают: прекращение курения, снижение веса при наличии ожирения, следование DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) диете и физической активности в рамках рекомендуемых уровней для данного возраста и состояния здоровья с целью достижения оптимальных значений общего ХС, глюкозы натощак и уровня АД.

Эксперты АНА разработали также семь простых рекомендаций (АНА's Life's Simple 7), которые могут помочь улуч-

шению здоровья на данный момент времени и на долгую перспективу. Рекомендуемые профилактические стратегии разделили на две группы: улучшение образа жизни и контроль за наиболее распространенными факторами риска ССЗ (гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе и дислипидемия). В 2022 г. эксперты АНА усовершенствовали свои рекомендации (Life's Essential 8), расширив поведенческие факторы, касающиеся диеты, физической активности, влияния никотина, а также добавили важность здорового сна; в качестве факторов риска рассматривались ИМТ, содержание липидов, глюкозы и уровень АД [54]. Проблеме возможного влияния нарушений сна в среднем зрелом возрасте на развитие или ухудшение течения хронических заболеваний старения уделяется все больше внимания, поскольку поддержание здорового сна в среднем возрасте коррелирует с более низкими рисками общей и сердечно-сосудистой смертности в будущем [55].

Все большую значимость приобретает правильный выбор времени кардинального вмешательства в образ жизни. Именно в переходном периоде женщины одновременно подвергаются неблагоприятным изменениям фактически всех компонентов, повышающих кардиометаболический риск, согласно Life's Essential 8. При этом только 7,2% женщин среднего возраста следуют рекомендациям по оптимальному уровню физической активности и менее 20% постоянно придерживаются здоровой диеты.

К сожалению, до настоящего времени женщины в переходном периоде и в ранней постменопаузе часто не получают должного лечения. Поскольку преждевременная менопауза признана фактором, увеличивающим риск ССЗ, в обновленных в 2018 г. американских рекомендациях по контролю за уровнем ХС в крови одобрено лечение статинами у таких женщин [56]. Продолжает активно обсуждаться возможная защитная роль менопаузальной гормональной терапии (МГТ) в качестве профилактической меры в отношении сердечно-сосудистых рисков.

ЦЕЛИ И ВОЗМОЖНОСТИ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Результаты недавнего опроса продемонстрировали высокую распространенность умеренных/тяжелых вазомоторных симптомов в переходном периоде среди европейских женщин, по разным причинам не получавших МГТ [27]. В США также высок процент таких женщин, продолжающих испытывать крайне неприятные вазомоторные симптомы, несмотря на наличие МГТ — эффективного и безопасного при надлежащем использовании лечения [57]. В Клинических рекомендациях Российского общества акушеров-гинекологов «Менопауза и климактерическое состояние у женщины»⁵ (2021 г.) указывается, что в настоящее время доля женщин, применяющих МГТ, в России от общего числа женщин в возрасте 45–69 лет составляет всего 1,3%, что в 2,5 раза ниже, чем в европейских странах, и примерно в 5 раз ниже реальной потребности в этом лечении в данной популяции.

Таким образом, остается высоким процент женщин, не получающих МГТ для лечения умеренных/тяжелых вазомоторных симптомов, не только снижающих качество жизни на данный момент времени, но и ставящих под угрозу их будущее здоровье [24, 30, 31]. В настоящее время необходим пересмотр прежнего отношения к МГТ, когда клиницист не обсуждает вопрос: можно ли обойтись без гормонов

⁵ Менопауза и климактерическое состояние у женщины. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/117_2

в отсутствие противопоказаний, а, опираясь на свои знания, размышляет: кому, когда, какие препараты назначать и как долго продолжать терапию [58].

Цели применения МГТ у женщин в пери- и постменопаузе: частичное восполнение дефицита половых гормонов с использованием минимально-оптимальных доз гормональных препаратов, способных улучшить общее состояние женщин, купировать менопаузальные симптомы и обеспечить профилактику некоторых поздних обменных нарушений.

Защитная роль МГТ в качестве профилактической меры в отношении ССЗ при своевременном назначении для лечения менопаузальных симптомов становится все более убедительной в свете многочисленных доказательных данных последних лет, хотя ее использование с этой целью не входит в число одобренных показаний [59]. К настоящему времени результаты анализа данных исследования Women's Health Initiative [60] и ряда рандомизированных контролируемых исследований, специально разработанных для изучения влияния различных доз, составов и пути введения (перорального или трансдермального) гормональных препаратов (Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) [61]) или различной продолжительности постменопаузы (< 6 лет и > 10 лет — Early Versus Late Intervention Trial With Estradiol [62]), убедительно продемонстрировали отсутствие негативного влияния и многие преимущества МГТ в отношении риска ССЗ у более молодых женщин, не имеющих противопоказаний для этой терапии. Результаты KEEPS по изучению возможного влияния МГТ на прогрессирование атеросклероза у женщин в ранней постменопаузе показали различные результаты в зависимости от состава препарата и пути введения гормонов на отложение жира в области сердца и взаимосвязь с показателями кальцификации КА [63], а также на параметры атеросклероза сонных артерий [64].

Согласно всем руководящим документам международных обществ по менопаузе, включая последние рекомендации Североамериканского общества по менопаузе (2022 г.) [65], эффекты МГТ в отношении ИБС могут зависеть от возраста женщины или длительности постменопаузы (уровень доказательности I). Данные наблюдательных исследований и метаанализов показывают возможность снижения риска ИБС у женщин, начавших МГТ в возрасте моложе 60 лет или в течение 10 лет постменопаузы (уровень доказательности II). Однако перед началом МГТ необходимо рассмотреть личный и семейный риск ССЗ, инсульта, венозной тромбоэмболии и рака молочной железы (уровень доказательности III).

На сегодняшний день МГТ признана самым эффективным методом лечения менопаузальных расстройств, и в случае длительного сохранения вазомоторных симптомов преимущества терапии, как правило, перевешивают возможные риски. Согласно современным установкам не следует накладывать произвольные ограничения на длительность МГТ, в таких случаях возможно переключение пациентки с низкодозированного на ультранизкодозированный препарат. Вследствие отсутствия первичной стадии печеночного метаболизма трансдермальные формы эстрогенов имеют более благоприятный профиль безопасности, в отличие от эквивалентных доз пероральных форм эстрогенов, поскольку

не повышается риск венозной тромбоэмболии и на их фоне ниже риск серьезных сердечно-сосудистых событий.

Эксперты Европейского общества по менопаузе и андропаузе отмечают, что МГТ может назначаться для лечения менопаузальных расстройств женщинам с СД 2 типа после тщательной оценки индивидуального риска ССЗ. В переходном периоде и в ранней постменопаузе при наличии СД 2 типа и низком риске ССЗ предпочтение следует отдавать пероральным эстрогенам, а трансдермальные препараты лучше назначать женщинам с уже существующими факторами риска ССЗ, например, с ожирением или повышением уровня триглицеридов [44, 66].

При назначении комбинированного режима МГТ (у женщин с маткой) следует остановить выбор на прогестагенах с нейтральным воздействием на метаболические процессы (например, микронизированный прогестерон, дидрогестерон).

Согласно текущим рекомендациям МГТ — самое эффективное и к тому же безопасное лечение вазомоторных и других менопаузальных симптомов, если назначается в возрасте до 60 лет или в течение 10 лет течения постменопаузы. Получены доказательства того, что МГТ может оказывать профилактические эффекты в отношении ряда хронических заболеваний, включая ССЗ [67]. Однако важен индивидуальный подбор состава, режима и пути введения препаратов МГТ с учетом выраженности симптомов, личного и семейного анамнеза, стадии репродуктивного старения по критериям STRAW+10, результатов обследования, наличия коморбидных состояний, предпочтений и ожиданий женщины для обеспечения высокой эффективности, безопасности терапии и повышения приверженности лечению. При назначении МГТ рекомендуется ежегодно оценивать баланс пользы/риска для решения вопроса о продолжении терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то что ССЗ являются главной причиной заболеваемости и смертности женщин, они недостаточно представлены в клинических исследованиях. На практике эти заболевания диагностируются с запозданием, а лечение часто не отвечает современным требованиям. Необходимо широко информировать женщин о том, что в связи с увеличением ожидаемой продолжительности жизни менопаузальный переход представляет критический период «вступления» во вторую ее половину, когда необходимо сделать «переоценку ценностей»: изменить образ жизни, осознать имеющиеся и потенциальные медицинские проблемы и позаботиться о превентивных мерах для сохранения здоровья на долгую перспективу. Оптимизация сердечно-сосудистого здоровья женщин среднего возраста остается приоритетом для клиницистов различных специальностей [2].

Использование МГТ в настоящее время не входит в число широко рекомендованных мер профилактики ССЗ у женщин со своевременной менопаузой. Однако накопленные в последние годы данные позволяют с высокой степенью уверенности говорить о том, что ее назначение в ранний период (в периоде перименопаузы и не позднее 10 лет после наступления менопаузы и в возрасте до 60 лет) может замедлить сосудистое старение и неблагоприятные изменения кардиометаболического профиля, а значит обеспечить увеличение продолжительности здоровой жизни женщин.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Юренева С.В. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста, редактирование материала; Орлова Я.А. — редактирование материала, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Yureneva S.V. — review of publications on the topic of the article, writing the text, editing the material; Orlova Ya.A. — editing the material, approval of the manuscript for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interests.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и написании статьи.
The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Об авторах / About the authors

Юренева Светлана Владимировна / Yureneva, S.V. — д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе Института онкогинекологии и маммологии, профессор кафедры акушерства и гинекологии ДПО ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опариной, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 3623-9149. <https://orcid.org/0000-0003-2864-066X>. E-mail: syureneva@gmail.com
Орлова Яна Артуровна / Orlova, Ya.A. — д. м. н., профессор, заведующая отделом возраст-ассоциированных заболеваний Медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова; заведующая кафедрой терапии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова» Минздрава России. 119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 3153-8373. <https://orcid.org/0000-0002-8160-5612>. E-mail: 5163002@.bk.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- DeVito L.M., Barzilai N., Cuervo A.M. et al. Extending human healthspan and longevity: a symposium report. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2022;1507(1):70–83. DOI: 10.1111/nyas.1468
- Maas A.H.E.M., Rosano G., Cifkova R. et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur. Heart J.* 2021;42:967–984. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa1044
- El Khoudary S.R., Aggarwal B., Beckie T.M. et al. Menopause transition and cardiovascular disease risk: implications for timing of early prevention: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020(25);142:e506–e532. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000912
- Maas A.H.E.M. Maintaining cardiovascular health: an approach specific to women. *Maturitas.* 2019;124:68–71. DOI: 10.1016/j.maturitas.2019.03.021
- Stuenkel C.A. Do we have new preventive strategies for optimizing cardiovascular health in women? *Climacteric.* 2019;22(2):133–139. DOI: 10.1080/13697137.2018.1561665
- Cushman M., Shay C., Howard V. et al. Ten-year differences in women's awareness related to coronary heart disease: results of the 2019 American Heart Association National Survey: a special report from the American Heart Association. *Circulation.* 2021;143(7):e239–e248. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000907
- Wenger N.K., Lloyd-Jones D.M., Elkind M.S.V. et al. American Heart Association. Call to action for cardiovascular disease in women: epidemiology, awareness, access, and delivery of equitable health care: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2022;145:e1059–e1071. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001071
- Bello N.A., Merz C.N.B., Cheng S. A scientific imperative as seen through a sharpened lens: sex, gender, and the cardiovascular condition. *Circ. Res.* 2022;130:433–435. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.122.320825
- Luu J.M., Wei J., Shufelt C.L. et al. Clinical Practice Variations in the Management of Ischemia With No Obstructive Coronary Artery Disease. *J. Am. Heart Assoc.* 2022;11:e022573. DOI: 10.1161/JAHA.121.022573
- Maas A.H.E.M., Bouatia-Naji N., Persu A., Adlam D. Spontaneous coronary artery dissections and fibromuscular dysplasia: Current insights on pathophysiology, sex and gender. *Int. J. Cardiol* 2019;286:220–225. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.11.023
- Ibanez B., James S., Agewo S. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2018;39(2):119–177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
- Shaw L.J., Min J.K., Nasir K. et al. Sex differences in calcified plaque and long-term cardiovascular mortality: observations from the CAC Consortium. *Eur. Heart J.* 2018;39(41):3727–3735. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy534
- Konst R.E., Elias-Smale S.E., Lier A. et al. Different cardiovascular risk factors and psychosocial burden in symptomatic women with and without obstructive coronary artery disease. *Eur. J. Prev. Cardiol* 2019;26(6):657–659. DOI: 10.1177/2047487318814298
- Parikh N.I., Gonzalez J.M., Anderson C.A.M. et al. Adverse pregnancy outcomes and cardiovascular disease risk: unique opportunities for cardiovascular disease prevention in women: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2021;143(18):e902–e916. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000961
- Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J.* 2021;42(34):3227–3337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484
- do Couto C.P., Policiano C., Pinto F.J. et al. Endometriosis and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2023;171:45–52. DOI: 10.1016/j.maturitas.2023.04.001
- Zhao L., Zhu Z., Lou H. et al. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and the risk of coronary heart disease (CHD): a meta-analysis. *Oncotarget.* 2016;7(23):33715–33721. DOI: 10.18632/oncotarget.9553;7:33715-21
- Cho L., Davis M., Elgendy I. et al. Summary of updated recommendations for primary prevention of cardiovascular disease in women: JACC state-of-the-art review. *J. Am. Coll. Cardiol* 2020;75(20):2602–2618. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.060
- Lia M., Zhub Y., Weid J. et al. The global prevalence of premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Climacteric.* 2023;26(2):95–102. DOI: 10.1080/13697137.2022.2153033
- Santoro N., Roeca C., Peters B.A., Neal-Perry G. The menopause transition: signs, symptoms, and management options. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021;106(1):1–15. DOI: 10.1210/clinem/dgaa764
- Harlow S.D., Gass M., Hall J.E. et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric.* 2012;15(2):105–114. DOI: 10.3109/13697137.2011.650656
- El Khoudary S.R., Greendale G., Crawford S.L. et al. The menopause transition and women's health at midlife: a progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause.* 2019;26(10):1213–1227. DOI: 10.1097/GME.0000000000001424
- Bacon E.R., Mishra A., Wang Y. et al. Neuroendocrine aging precedes perimenopause and is regulated by DNA methylation. *Neurobiol. Aging* 2019;74:213–224. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.09.029
- Carson M.Y., Thurston R.C. Vasomotor symptoms and their links to cardiovascular disease risk. *Curr. Opin. Endocr. Metab. Res* 2023;30:100448. DOI: 10.1016/j.coemr.2023.100448
- Thurston R.C. Symptom reporting, cardiovascular disease, and mortality as women age: it is more than menopause. *Menopause.* 2022;29(12):1355–1356. DOI: 10.1097/GME.0000000000002121
- Юренева С.В., Аверкова В.Г. Вазомоторные симптомы в менопаузе: центральные триггеры, эффекторы и новые возможности патогенетической терапии. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2018;5:43–48. Yureneva S.V., Averkova V.G. Menopausal vasomotor symptoms: central triggers, effectors, and new possibilities of pathogenetic therapy. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2018;5:43–48. (in Russian). DOI: 10.17116/rosakush20181805143
- Nappi R.E., Siddiqui E., Todorova L. et al. Prevalence and quality-of-life burden of vasomotor symptoms associated with menopause: A European cross-sectional survey *Maturitas.* 2023;167:66–74. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2022.09.006>

28. Miller V.M., Kling J.M., Files J.A. et al. What's in a name: are menopausal "hot flashes" a symptom of menopause or a manifestation of neurovascular dysregulation? *Menopause*. 2018;25(6):700–703. DOI: 10.1097/GME.000000000000106
29. Thurston R.C., Carroll J.E., Levine M. et al. Vasomotor symptoms and accelerated epigenetic aging in the Women's Health Initiative (WHI). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020;105(4):1221–1227. DOI: 10.1210/clinem/dgaa081
30. Armeni A., Anagnostis P., Armeni E. et al. Vasomotor symptoms and risk of cardiovascular disease in peri- and postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2023;171:13–20. DOI: 10.1016/j.maturitas.2023.02.004
31. Muka T., Oliver-Williams C., Colpani V. et al. Association of vasomotor and other menopausal symptoms with risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11:e0157417. DOI: 10.1371/journal.pone.0157417
32. Vogel B., Acevedo M., Appelman Y. et al. The Lancet women and cardiovascular disease commission: reducing the global burden by 2030. *Lancet*. 2021;397(10292):2385–2438. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00684-X
33. Newson L. Menopause and cardiovascular disease. *Post. Reprod. Health*. 2018;24(1):44–49. DOI: 10.1177/2053369117749675
34. Samargandy S., Matthews K.A., Brooks M.M. et al. Trajectories of blood pressure in midlife women: does menopause matter? *Circ. Res.* 2022;130:312–322. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319424
35. Gifkova R., Pitha J., Kráčovicová A., Kraliková E. Is the impact of conventional risk factors the same in men and women? Plea for a more gender-specific approach. *Int. J. Cardiol.* 2019;286:214–219. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.01.039
36. D'Ignazio T., Grand'Maison S., Bérubé L. et al. Hypertension across a woman's lifespan. *Maturitas*. 2023;168:84–91. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2022.11.006>
37. Samargandy S., Matthews K.A., Brooks M.M. et al. Arterial stiffness accelerates within 1 year of the final menstrual period: the SWAN Heart Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2020;40:1001–1008. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.313622
38. Hildreth K.L., Ozeme C., Kohrt W.M. et al. Vascular dysfunction across the stages of the menopausal transition is associated with menopausal symptoms and quality of life. *Menopause*. 2018;25(9):1011–1019. DOI: 10.1097/GME.0000000000001112
39. Thurston R.C., Karvonen-Gutierrez C.A., Derby C.A. et al. Menopause versus chronologic aging: their roles in women's health. *Menopause*. 2018;25:849–854. DOI: 10.1097/GME.0000000000001143
40. Ding M., Manson J.E. HDL-C and arterial calcification in midlife women: does an HDL paradox exist? *Menopause*. 2021;28(3):231–233. DOI: 10.1097/GME.0000000000001734
41. Kronenberg F., Mora S., Stroes E.S.G. et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur. Heart J.* 2022;43(39):3925–3946. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac361
42. Roa-Díaz Z.M., Wehrli F., Lambrinoukaki I. et al. Early menopause and cardiovascular risk factors: a cross-sectional and longitudinal study. *Menopause*. 2023;30(6): 599–606. DOI: 10.1097/GME.0000000000002184
43. Kase N.G., Friedman E.G., Brodman M. et al. The midlife transition and the risk of cardiovascular disease and cancer. Part I: magnitude and mechanisms. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020;223(6):820–833. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.051>
44. Slopian R., Wender-Ozegowska E., Rogowicz-Frontczak A. et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2018;117:6–10. DOI: 10.1016/j.maturitas.2018.08.009
45. Woodward M., Peters S.A.E., Huxley R.R. Diabetes and the female disadvantage. *Women's Health (Lond.)*. 2015;11(6):833–839. DOI: 10.2217/whe.15.67
46. Banack H.R., Wactawski-Wende J., Hovey K.M., Stokes A. Is BMI a valid measure of obesity in postmenopausal women? *Menopause*. 2018;25:307–313. DOI: 10.1097/GME.0000000000000989
47. Wong J.C.H., O'Neill S., Beck B.R. et al. A 5-year longitudinal study of changes in body composition in women in the perimenopause and beyond. *Maturitas*. 2020;132:49–56. DOI: 10.1016/j.maturitas.2019.12.001
48. Greendale G.A., Sternfeld B., Huang M. et al. Changes in body composition and weight during the menopause transition. *JCI Insight*. 2019;4:e124865. DOI: 10.1172/jci.insight.124865
49. Ueda Y., Shiga Y., Idemoto Y. et al. Association between the presence or severity of coronary artery disease and pericardial fat, paracardial fat, epicardial fat, visceral fat, and subcutaneous fat as assessed by multi-detector row computed tomography. *Int. Heart J.* 2018;59(4):695–704. DOI: 10.1536/ihj.17-234
50. Laine C., Wee C.C. Overweight and obesity: current clinical challenges. *Ann. Intern. Med.* 2023;176(5):699–700. DOI: 10.7326/M23-0628
51. Ross R., Neeland I.J., Yamashita S. et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2020;16:177–189. DOI: 10.1038/s41574-019-0310-7
52. Юренева С.В., Комедина В.И., Кузнецов С.Ю. Диагностические возможности антропометрических показателей для оценки ожирения у женщин в период менопаузального перехода. *Акушерство и гинекология*. 2022;(2):72–79. Yureneva S.V., Komedina V.I., Kuznetsov S.Yu. Diagnostic value of anthropometric characteristics of obesity in women during the menopause transition. *Obstetrics and Gynecology*. 2022;(2):72–79. DOI: 10.18565/aig.2022.2.72-79
53. Mosca L., Benjamin EJ, 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;123:1243–1262. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31820faaf8
54. Lloyd-Jones D.M., Allen N.B., Anderson C.A.M. et al. Life's Essential 8: Updating and Enhancing the American Heart Association's Construct of Cardiovascular Health: A Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2022;146(5):18–43. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001078
55. Zhou T., Yuan Y., Xue Q. et al. Adherence to a healthy sleep pattern is associated with lower risks of all-cause, cardiovascular and cancer-specific mortality. *J. Intern. Med.* 2021;291(1):64–71. DOI: 10.1111/joim.13367
56. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L. et al. 2018 guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139:e1182–1186]. *Circulation* 2019;139:e1082–e1143. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000625
57. DePree B., Houghton K., Shiozawa A. et al. Treatment and resource utilization for menopausal symptoms in the United States: a retrospective review of real-world evidence from US electronic health records. *Menopause*. 2023;30(1):70–79. DOI: 10.1097/GME.0000000000002095
58. Cho L., Kaunitz A.M., Faubion S.S. et al. Rethinking Menopausal Hormone Therapy: For Whom, What, When, and How Long? *Circulation*. 2023;147:597–610. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061559
59. Mehta J., Kling J.M., Manson J.E. Risks, benefits, and treatment modalities of menopausal hormone therapy: current concepts. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 2021;12:564781. DOI: 10.3389/fendo.2021.564781
60. Manson J.E., Aragaki A.K., Rossouw J.E. et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2017;318:927–938. DOI: 10.1001/jama.2017.11217
61. Miller V.M., Naftolin F., Asthana S. et al. The Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS): what have we learned? *Menopause*. 2019;26(9):1071–1084. DOI: 10.1097/GME.0000000000001326
62. Hodis H.N., Mack W.J., Henderson V.W. et al; ELITE Research Group. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N. Engl. J. Med.* 2016;374(13):1221–1231. DOI: 10.1056/NEJMoa1505241
63. El Khoudary S.R., Zhao Q., Venugopal V. et al. Effects of hormone therapy on heart fat and coronary artery calcification progression: secondary analysis from the KEEPS trial. *J. Am. Heart Assoc.* 2019;8:e012763. DOI: 10.1161/JAHA.119.012763115
64. Faubion S.S., Crandall C.J., Davis L. et al. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022;29(7):767–794. DOI: 10.1097/GME.0000000000002028
65. El Khoudary S.R., Venugopal V., Manson J.E. et al. Heart fat and carotid artery atherosclerosis progression in recently menopausal women: impact of menopausal hormone therapy: the KEEPS trial. *Menopause*. 2020;27:255–262. DOI: 10.1097/GME.0000000000001472
66. Gambacciani M., Cagnacci A., Lello S. Hormone replacement therapy and prevention of chronic conditions. *Climacteric*. 2019;22(3):303–306. DOI: 10.1080/13697137.2018.1551347
67. Dinger J., Bardenheuer K., Heinemann K. Drospirenone plus estradiol and the risk of serious cardiovascular events in postmenopausal women. *Climacteric*. 2016;19(4):349–356. DOI: 10.1080/13697137.2016.1183624 **D**

Поступила / Received: 20.06.2023

Принята к публикации / Accepted: 02.08.2023