



JOURNAL OF CARDIORESPIRATORY RESEARCH

ЖУРНАЛ КАРДИОРЕСПИРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

УДК: 612.012-005.4:618.173-07-036

Ташкенбаева Элеонора Негматовна
Заведующая кафедрой внутренних
болезней №2 Самаркандского
государственного медицинского института;
Руководитель терапевтического отдела
Самаркандского филиала республиканского
научного центра экстренной медицинской помощи
Самарканд, Узбекистан

Ражабова Нилуфар Турабаевна
ассистента кафедры «ПДБ, педиатрии и
высшего медсестринского дела»
Ургенчский филиал ТМА

Кадирова Фарзона Шухратовна
Ташкентская медицинская академия
резидент магистратуры

Абдиева Гулнора Алиевна
ассистент кафедры внутренних
болезней №2 Самаркандского
государственного медицинского института

АССОЦИИРОВАННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ СОБЫТИЙ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

For citation: Tashkenbaeva E.N., Rajabova N.T., Kadirova F.Sh., Abdieva G.A. Associated risk factors for cardiovascular events in postmenopausal women. Journal of cardiorespiratory research. 2020, vol.3, issue 1, pp.33-39

 <http://dx.doi.org/10.26739/2181-0974-2020-3-6>

АННОТАЦИЯ

По данным литературного обзора выявлено, что после наступления менопаузы у 70% женщин развиваются сердечно-сосудистые заболевания, а у 30% - остеопороз. У женщин с менопаузальной симптоматикой проявляются неблагоприятные изменения с повышенным риском к ССЗ. Однако остается неясным, может ли наличие менопаузальных симптомов действительно предсказывать клинические события ССЗ или в первую очередь объясняется ассоциированными факторами риска сердечно-сосудистых событий. На сегодняшний день консенсус по этому вопросу достигнут не был. Существуют множество предложенных механизмов, которые объясняют влияние эндогенного эстрогена как защитника сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Следовательно, сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной заболеваемости и смертности женщин во многих странах, среди лиц в постменопаузальном периоде, и вполне возможно, что с увеличением численности пожилых людей они будут оставаться основным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, эстрогены, кардиопротекция, постменопаузальный период, факторы риска.

Tashkenbaeva Eleonora Negmatovna
Head of the Department of Internal
diseases N 2 of Samarkand
state medical institute;
Head of Therapeutic Department
Samarkand branch of the republican
Research Center for Emergency Medicine
Samarkand, Uzbekistan

Rajabova Nilufar Turabaevna
assistant of the department "PCD, Pediatrics and
higher nursing "
Urgench branch of TMA

Kadirova Farzona Shukhratovna
Tashkent Medical Academy

resident of magistracy
Abdieva Gulnora Alievna
Assistant of the Department of Internal
diseases N 2 of Samarkand
state medical institute

ASSOCIATED RISK FACTORS FOR CARDIOVASCULAR EVENTS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

ANNOTATION

According to the literature review, it was found that after the onset of menopause, 70% of women develop cardiovascular diseases, and 30% develop osteoporosis. Women with menopausal symptoms show adverse changes with an increased risk of CVD. However, it remains unclear whether the presence of menopausal symptoms can actually predict clinical CVD events or whether it is primarily due to associated risk factors for cardiovascular events. To date, no consensus has been reached on this issue. There are many proposed mechanisms that explain the role of endogenous estrogen as a protector of cardiovascular disease (CVD).

Consequently, cardiovascular diseases remain the main cause of morbidity and mortality in women in many countries, among people in the postmenopausal period, and it is quite possible that with an increase in the number of older people, they will remain the main risk factor for the development of cardiovascular diseases and mortality.

Keywords: cardiovascular diseases, estrogens, cardioprotection, postmenopausal period, risk factors.

Tashkenbayeva Eleonora Negmatovna

2-son Ichki kasalliklar kafedrasini mudiri
Samarqand davlat tibbiyot instituti, Samarqand filiali
Respublika Shoshilinch tibbiy yordam ilmiy markazi
Terapevtik bo'lim rahbari
Samarqand, O'zbekiston

Rajabova Nilufar To'raboyevna

"PDB, pediatriya va
Oily hamshiralik " kafedra assistenti
TMA Urganch filiali

Kadirova Farzona Shuhratovna

Toshkent tibbiyot akademiyasi
magistratura rezidenti

Abdieva Gulnora Aliyevna

2-son Ichki kasalliklar kafedrasini assistenti
Samarqand davlat tibbiyot instituti

POSTMENOPAUSAL DAVRDAGI AYOLLARDA KARDIOVASKULAR VOQEALAR UCHUN XAVF OMILLARI

Adabiyotlar sharhiga ko'ra, menopauza boshlanganidan keyin ayollarning 70 foizida yurak-qon tomir kasalliklari, 30 foizida osteoporoz paydo bo'lishi aniqlandi. Menopauza belgilari bo'lgan ayollarda kardiovaskulyar kasalliklar xavfi (KVX) ortishi bilan salbiy o'zgarishlar kuzatiladi. Shu bilan birga, menopauza alomatlarini mavjudligi KVX klinik voqealarini oldindan taxmin qila oladimi yoki birinchi navbatda yurak-qon tomir hodisalari bilan bog'liq xavf omillari bilan bog'liqmi, aniq emas. Hozirgi kunga qadar ushbu masala bo'yicha yakdil kelishuvga erishilmagan. Endogen estrogenning yurak-qon tomir kasalliklari (YuQK) himoyachisi rolini tushuntiradigan ko'plab taklif qilingan mexanizmlar mavjud.

Binobarin, yurak-qon tomir kasalliklari ko'plab mamlakatlarda, postmenopozal davrdagi odamlar orasida ayollarda kasallik va o'limning asosiy sababi bo'lib qolmoqda va ehtimol keksa yoshdagi odamlar sonining ko'payishi bilan ular rivojlanish uchun asosiy xavf omil bo'lib qolishi mumkin.

Kalit so'zlar: yurak-qon tomir kasalliklari, estrogenlar, yurakni himoya qilish, postmenopozal davr, xavf omillari.

Основной причиной заболеваемости и смертности населения во всем мире являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). В структуре сердечно-сосудистых заболеваний наиболее существенную долю составляет ишемическая болезнь сердца (ИБС), занимающая одно из ведущих мест среди причин смертности взрослого населения [1, 10]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире от ССЗ погибают более 17 млн. человек, из них от ИБС - более 7 млн. [1, 8].

Коронарная болезнь сердца (КБС) является ведущей причиной смерти в мире для мужчин и женщин. По данным Американской ассоциации сердца, более 15 миллионов человек имеют ту или иную форму заболевания. КБС представляет собой патологический процесс с образованием атеросклеротического налета в кровеносных сосудах, которые снабжают сердце кислородом и питательными веществами. При этом процесс может быть, как обструктивным, так и не обструктивным. Сложный процесс атеросклероза начинается в раннем возрасте и, как считается, начинается с нарушения функции эндотелиальных клеток, выстраивающих коронарные артерии, которые уже не в состоянии адекватно регулировать сосудистый

тонус с помощью сигнала оксид азота [4, 19]. Прогрессивная инфильтрация стенки сосуда частицами липопротеина, несущими холестерин, способствует распространению воспалительной реакции через нагруженные холестерином макрофаги "пенистые клетки". Гладкие мышечные клетки под стенкой сосуда размножаются и приводят к ремоделированию сосуда, что в конечном итоге может привести к сужению сосуда, препятствующему кровотоку. Инфаркт миокарда обычно возникает, когда тромб провоцируется разрывом на поверхности бляшки - это лишает сердечную мышцу ниже по течению адекватного кровотока и приводит к гибели клеток.

Существует множество факторов, которые влияют на это условие. Одна из них - это менопауза, которая характеризуется изменением жизни женщины и последним менструальным периодом. В исследованиях выявлено, что после наступления менопаузы у 70% женщин развиваются сердечно-сосудистые заболевания, а у 30% - остеопороз [22].

Ряд исследователей считают, что средний возраст - это не просто период, когда у женщин есть приливы жара и другие симптомы менопаузы, но и когда риск их сердечно-сосудистых осложнений увеличивается, поскольку происходят изменения в

многочисленных клинических проявлениях их физического здоровья [30]. Менопауза сигнализирует о прекращении ее репродуктивной жизни. Обычно это происходит между 49 и 52 годами. К 58 годам, практически у 97% происходит менопауза. Хотя это естественное явление, однако, физические и психологические изменения которые сопровождают менопаузу может быть удручающей для многих женщин.

С наступлением менопаузы наблюдается спад функции яичников, которые вырабатывают меньшее количество женских половых гормонов, а именно эстроген и прогестерон. Уровень эстрогена постепенно снижается в течение нескольких лет после наступления менопаузы. Гормональный дисбаланс, сопутствующая менопауза несет ответственность за многие ее особенности [15, 26].

После наступления менопаузы, резко возрастает частота сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3, 13, 31, 41].

На распространенность горячих приливов и других климактерических симптомов, которые достигают 80% у женщин в менопаузе влияют различные факторы, такие как возраст, этническая принадлежность, образование, курение и настроение [6, 33, 37]. Все больше данных указывают на то, что менопаузальные симптомы ассоциированы с факторами риска развития ИБС кардиоваскулярных осложнений [5, 21, 42].

У женщин с менопаузальной симптоматикой проявляются неблагоприятные изменения с повышенным риском к ССЗ [18]. Однако остается неясным, может ли наличие менопаузальных симптомов действительно предсказывать клинические события ССЗ или в первую очередь объясняется ассоциированными факторами риска кардиоваскулярных событий. На сегодняшний день консенсус по этому вопросу достигнут не был [34].

Наличие высокого уровня в крови мужского гормона (тестостерона) и высокого отношения мужского типа к женскому типу (эстрогену) гормонов связано с более высоким риском развития кардиоваскулярных заболеваний в более позднем возрасте. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин значительно ниже, чем у мужчин, до достижения женщинами возраста 50 лет, затем риск резко возрастает после наступления менопаузы. Исследователи из Американского колледжа кардиологии оценили ассоциацию уровней половых гормонов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ИБС и сердечной недостаточностью в течение 12-летнего наблюдения за 2834 женщинами в постменопаузе, свободными от сердечно-сосудистых заболеваний в исходном состоянии [17].

Учитывая, что сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной заболеваемости и смертности женщин во многих странах, среди лиц старше 50 лет, и вполне возможно, что с увеличением численности пожилых людей они будут оставаться основной причиной заболеваемости и смертности [20, 27]. В этой возрастной группе больше случаев смерти женщин от сердечно-сосудистых заболеваний (41,3%), чем от следующих семи причин смерти вместе взятых. Последние данные Американской ассоциации сердца (АНА) показывают, что только 46% женщин знают об этом факте. Исследования показывают, что при приеме терапии эстрогенами и прогестагенами у женщин в постменопаузе повышается риск развития ИБС, в то время как другие предупреждают, что этот риск больше не присутствует, когда женщины начинают гормонозаместительную терапию сразу после наступления менопаузы [14, 35].

Высокое соотношение тестостерона и эстрадиола было связано с повышенным риском развития КБС. Высокий общий тестостерон был связан с повышенным риском развития кардиоваскулярных осложнениями, такими как ИБС плюс события инсульта, в то время как более высокие уровни эстрадиола были связаны с более низким риском развития ИБС. Кроме того, риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и ИБС был приблизительно линейным в диапазоне общего тестостерона, тестостерона к эстрадиолу и уровней эстрадиола, но была U-образная связь между тестостероном к эстрадиолу и

более высокого риска сердечной недостаточности. Ряд исследователей отмечают, что, хотя уровень половых гормонов может быть связан с будущими сердечно-сосудистыми событиями, неясно, какое лучшее вмешательство заключается в изменении уровня половых гормонов для снижения риска. Тем не менее, профиль половых гормонов с более высоким содержанием мужских гормонов может идентифицировать женщину с более высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, которая может извлечь выгоду из других стратегий снижения риска [24].

В Бразилии население женского пола более многочисленно и имеет высокую продолжительность жизни. Из общего числа 195,2 миллиона человек 100,5 миллиона (51,5%) составляют женщины. Женский пол не только более экспрессивен, но они также относятся к старшим возрастным группам. Среди населения старше 30 лет преобладают женщины, в отличие от мужчин, которые выделяются в более молодых слоях населения [14]. Повышенный риск развития ИБС у женщин старше 50 лет, по-видимому, связан с менопаузой из-за последующей эстрогенной депривации, поскольку преимущества, связанные с кардиопротекцией, предлагаемые эстрогенами, постепенно прекращаются в климактерическом периоде [32]. Однако связь между менопаузой и фактором риска развития ИБС до сих пор остается неясной. Высокая распространенность артериальной гипертензии, гипергликемии и эндотелиальной дисфункции у женщин в постменопаузе может быть связана с ожирением, а не только с менопаузой [9].

Госпитальная летальность от КБС выше у женщин, так как они имеют более узкие просветы коронарной артерии и меньшее коллатеральное кровообращение по сравнению с мужчинами, что может привести к увеличению ишемии, особенно при действиях, требующих усилий или стресса [23]. Такие данные вызвали большой интерес во всем мире, все чаще исследования повторяют эту реальность и пытаются приблизиться к тому, как мужчины и женщины переживают и чувствуют свою болезнь, с поисками средств повышения эффективности в борьбе с заболеваниями и особенно с ИБС [23]. В следствии возрастного прекращения развития фолликулов или хирургического удаления яичников следует резкое снижение циркулирующих эстрогенов, особенно эстрадиола. В зависимости от индивидуальных особенностей женщины, снижение уровня циркулирующих эстрогенов сопровождается многочисленными признаками и симптомами дефицита эстрогенов: вазомоторными эпизодами, нарушениями сна, депрессией, метаболическим дисбалансом, снижением минеральной массы костной ткани и снижением тургора кожи [11]. Результаты гормонозаместительной терапии показали, что это является эффективным фармакологическим подходом к постменопаузальному здоровью [28]. Однако большинство исследователей противоречиво относятся к данному вопросу, возможна ли кардиопротекторная ценность введения эстрогенов у женщин в менопаузе, полученные результаты при тестировании этого дополнительного положительного эффекта лучше определили профилактику как пожизненный подход к здоровью женщин. Но это не касается лечения установленных сердечных заболеваний, таких как сердечная недостаточность.

Хотя имеющиеся данные свидетельствуют в пользу кардиопротективного эффекта своевременного введения эстрогенов у женщин в постменопаузе, окончательное перспективное доказательство снижения сердечных событий еще предстоит получить. Без такого окончательного доказательства включение кардиопротекции в качестве обоснования не является оправданным. Скорее, целесообразно разработать подход к ведению женщин в постменопаузе, основанный на обучении пациентов, изменении образа жизни и лечении, чтобы обеспечить возможную дополнительную ценность кардиопротекции без придания дополнительной нагрузки нежелательных побочных эффектов [2].

Первые предположения о том, что эстроген считается кардиопротектором, возникли в следствии гендерных различий в

клинической картине симптомов и сердечно-сосудистых событий: стенокардия и инфаркт миокарда появляются примерно на десятилетие раньше у мужчин, чем у женщин [39]. Поскольку у женщин сердечные события обычно сопровождаются прекращением функции яичников (естественная или индуцированная менопауза), было высказано предположение, что потеря эстрогена была причинной и что примерно 10-летний перерыв отражает влияние на сердечно-сосудистую систему вследствие потери эстроген-секретирующих фолликулов яичников [32]. Эпидемиологические исследования подтвердили эту идею [34].

Существуют множество предложенных механизмов, которые объясняют влияние эндогенного эстрогена как защитника сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Один из предложенных механизмов заключается в том, что введение эстрогенов оказывает известное положительное влияние на липидный профиль плазмы, анти-тромбоцитарные и антиоксидантные эффекты [36]. Предыдущие исследования показали, что у постменопаузальных женщин отмечается резистентная артериальная гипертензия, выраженное сосудистое старение, чем у пременопаузальных женщин [41], а также эстроген улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию [20].

Рецепторы эстрогенов и ароматазы присутствуют в эндотелии коронарной артерии человека [30]. Рецепторы эстрогенов оказывают глубокое действие на мышцы и действие инсулина, оба из которых необходимы для поддержания сосудов [16]. При аномалиях рецептора эстрогена альфа чаще происходят кардиореспираторные заболевания. Аномалии ароматазы встречаются реже, вероятно, из-за потребности в ароматазе во время оплодотворения, и были связаны с ранним атерогенезом [20, 24]. Было показано, что эстрадиол также ингибирует адгезию моноцитов к эндотелию сосудов, что является известным этапом в развитии атеросклероза [26]. В настоящее время доказано, что этот процесс опосредован сексуальным стероидиндуцированным ингибированием (более конкретно, сиалированием) молекул адгезии нервных клеток (nCAMs), которые являются одними из ранних механизмов захвата лейкоцитов в зонах воспаления; сексуальное стероидиндуцированное сиалирование молекул nCAM предотвращает прикрепление моноцитов к эндотелиальным клеткам [39, 40]. Были опубликованы аналогичные исследования на захват лейкоцитов гормональными молекулами, но не связанные непосредственно с кардиопротекцией [30]. Считается, что кардиопротекторное воздействие на женщин в менопаузе обусловлено адекватностью уровня эндогенных эстрогенов, вырабатываемых в течение менструального цикла. Это может быть возможной причиной снижения частоты развития ИБС у фертильных женщин, чем у мужчин [38]. Однако к концу репродуктивной жизни яичники не вырабатывают значительного количества эстрогенов, провоцирующих постменопаузальных женщин, более склонных к заболеваниям, связанным с дефицитом эстрогенов, таким как болезни сердца, остеопороз и дислипидемия [36]. Гормональные изменения после менопаузы, такие как низкий уровень эстрогенов в плазме и повышенный уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), оказывают значительное влияние на метаболизм липидов и липопротеинов плазмы, что приводит к конечным сердечно-сосудистым нарушениям.

Эстроген проявляет кардиопротекторное действие, поддерживая высокий уровень ХС ЛПНП и низкий уровень ХС ЛПВП и триглицеридов (ТГ). Массовый клиренс ЛПНП-С из плазмы крови обусловлен, вероятно, ускоренной конверсией печеночного холестерина в желчные кислоты и повышенной экспрессией рецепторов ЛПНП на поверхности клеток. Увеличение продукции аполипопротеина А-I и снижение активности печеночной липазы способствуют повышению уровня ХС ЛПВП. Эстроген вызывает печеночную экспрессию гена апопротеина, следовательно, влияет на липидный и липопротеиновый обмен [36].

Такой кардиопротективный эффект теряется после наступления менопаузы, что приводит женщин в постменопаузе к высокому риску развития ишемических и часто фатальных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний [40]. Эстроген регулирует клеточный уровень непосредственно продукцией мРНК для специфического протеина включая протеины для метаболизма липазы липопротеина (LPL) и инкрет чувствительной (HSL) липазы к жировой ткани. Эстроген также оказывает косвенное действие на жировую ткань, стимулируя высвобождение других гормонов, таких как гормон роста (GH), катехоламин и глюкагон, которые повышают активность HSL. 17-бета-эстрадиол (основная циркулирующая форма эстрогенов) регулирует скорость синтеза структурных аполипопротеинов для ЛПОНП и ЛПВП в печени. Он снижает скорость синтеза апоВ-100, тем самым уменьшая концентрацию VLDL, которая является фактором риска развития атеросклероза. Наоборот, он увеличивает скорость синтеза апоА-I и апоА-II, тем самым увеличивая концентрацию ЛПВП, которая является атеропротекторной. ЛПВП, содержащие апоА-I и апоА-II, способствуют деградации холестерина из ЛПОНП и хиломикрона путем обратного транспорта холестерина из периферических тканей в печень [3].

ТС и TAG вносят основной вклад в циркуляцию липидов в нашем организме, в то время как хиломикрон, VLDL, IDL, LDL и HDL являются липопротеинами, функционирующими в качестве транспортно-средства для транспортировки холестерина. Содержание холестерина во VLDL, IDL, LDL и HDL определяет общий холестерин плазмы. ЛПНП транспортируют эндогенный холестерин из печени в периферические ткани. При определенных обстоятельствах ЛПНП откладывают холестерин в интим-слое артерий, тем самым инициируя атеросклеротический процесс. ЛПВП функционирует как атеропротектор, поскольку он обладает обратной транспортной активностью холестерина, тем самым удаляя избыточный холестерин из клеток, включая холестерин, поглощенный макрофагами в атеросклеротических поражениях, и транспортируя его в печень для печеночной экскреции через желчную кислоту. Возникновение, прогрессирование и осложнения атеросклеротической бляшки определяются балансом между этими двумя липопротеинами [36]. Жирная полоса поражения образуется с накоплением сложных эфиров холестерина в интим-слое артерий, что указывает на инициацию атеросклероза. Жирная полоса может прогрессировать в атеросклеротическую бляшку, если процесс продолжается в течение долгого времени. Если бляшка продолжает расти, она может заблокировать сосуд или сформировать тромбоз и привести к дальнейшему осложнению ишемической болезни, такой как ишемический инсульт, ИБС или болезнь периферических артерий [29].

Дислипидемия, особенно гиперхолестеринемия, является главным фактором риска развития ССЗ и наиболее уязвимой проблемой здравоохранения, преобладающей во всех уголках мира, включая Непал. В Непале женщины составляют свыше 50% населения, причем большая часть населения находится в возрасте старше 50 лет. В частности, эта группа населения испытывает недостаток физической активности из-за своей пенсионной жизни; кроме того, потребление нездоровой пищи делает их более склонными к страданию от атерогенных эффектов. Это средний возраст для менопаузы, предполагающий, что больше непальских женщин, вероятно, подвержены риску развития осложнений, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, что является предметом беспокойства [7, 44].

Поскольку эстрогены играют решающую роль в метаболизме липидов и липопротеинов, необходимо контролировать липидный профиль у женщин в постменопаузе, которые имеют тенденцию к снижению уровня эстрогенов [13].

Представляется, что женские половые гормоны могут играть профилактическую роль, поскольку другие факторы риска развития этого заболевания одинаковы у обоих полов. Это

дополнительно подтверждается тем фактом, что ранняя менопауза приводит к преждевременному развитию ИБС [18, 44]. Эстроген благотворно влияя на метаболические факторы риска ИБС, снижает общий уровень холестерина, и сохраняет эффект лечения в течение длительного времени [42]. Все это приводит главным образом к понижению уровня холестерина, липопротеида низкой плотности (ЛПНП). Малые плотные частицы ЛПНП более охотно высвобождаются через механизмы мусорщика, а не AR_{100} рецепторов, и с большей вероятностью внедряются в субэндотелиальное пространство. Хотя заменяющая гормонотерапия может повышать уровень мелких плотных частиц ЛПНП, также увеличивает их клиренс из циркуляции. Это может снизить вероятность их удержания в артериальной стенке. Мелкие плотные частицы ЛПНП могут быть более склонны к окислительному повреждению, что приводит к образованию «пенистых клеток» и в конечном итоге к атероме, однако эстрогены могут защищать ЛПНП от окислительного повреждения [9]. Эстроген также повышает уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), в частности ЛПВП₂ субфракции. Он ингибирует активность печеночной липазы и увеличивает печеночный синтез аполипопротеина AI, основного белкового компонента ЛПВП и ЛПВП₂.

В то время как на уровень холестерина ЛПНП при добавлении прогестагена не влияет, увеличение холестерина ЛПВП реверсируется или значительно снижается с добавлением андрогенных прогестагенов вследствие повышения активности печеночной липазы [33]. Эффекты заместительной гормонотерапии четко связаны с дозой и способом введения, которые определяют его влияние на триглицериды. Прогестерон увеличивает триглицериды, и наоборот, трансдермальный эстрадиол снижает уровень триглицеридов, что должно снизить риск развития ИБС [31].

Эстроген оказывает благоприятное влияние на метаболизм глюкозы и инсулина, что приводит к снижению инсулинорезистентности [16].

Накопление центрального жира в теле является важным фактором риска развития ССЗ. Это распространенное заблуждение, что заместительная гормонотерапия приводит к увеличению веса и он имеет мало общего эффекта на вес тела. На самом деле, как многие женщины теряют вес при заместительной гормонотерапии, так и набирают вес. Центральное распределение жира связано с инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом и, следовательно, представляет повышенный риск развития ИБС. Менопауза способствует увеличению центрального распределения жира [37], но заместительная гормонотерапия обращает вспять изменения в распределении жира в организме, связанные с менопаузой. Это приводит к уменьшению центрального накопления жира [24]. Использование оральное эстрогена связано с увеличением активации свертывания крови и транзитным увеличением венозной тромбозболии (ВТЭ). Это происходит даже при том, что оральные эстрогены

снижает уровень некоторых факторов свертывания (например, фибриногена и фактора VII) и снижает ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1). Этого неблагоприятного эффекта можно избежать при использовании трансдермального эстрогена или низких доз перорального эстрогена [26]. Эстрогены оказывают широкий эффект на всю сосудистую систему, включая функцию эндотелия [22].

Эстроген повышает уровень эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и впоследствии увеличивает продукцию оксида азота (NO). Этот мощный вазодилатор регулирует кровяное давление и функцию тромбоцитов, а также ингибирует пролиферацию гладкой мускулатуры сосудов и экспрессию молекул адгезии. Эстроген также уменьшает высвобождение эндотелина-1, мощного вазоконстриктора [44]. Оральный и трансдермальный эстрогены одновременно снижают уровень молекул клеточной адгезии, что свидетельствует о противовоспалительном действии на кровеносные сосуды [25]. Эстроген ингибирует кальциевые каналы [28] и активирует каналы BKCa , увеличивая вазодилатацию и улучшая артериальную функцию. Эстроген также снижает активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), что благоприятно сказывается на состоянии сердечно-сосудистой системы [12].

Аномальное отложение и ремоделирование сосудистого внеклеточного матрикса являются важными процессами, участвующими в патогенезе и прогрессировании атеросклероза. Нормализация этих процессов может тормозить атерогенез. Матриксные металлопротеиназы (ММП) и их тканевые ингибиторы играют центральную роль в ремоделировании сосудов и могут способствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Исследование показало, что эстрадиол увеличивает высвобождение ММП в дозозависимом варианте [20]. Таким образом, увеличение ММП, индуцированное низкими дозами эстрогенов, может нормализовать сосудистое ремоделирование, в то время как высокие дозы эстрогенов могут привести к значительному увеличению ММП и вызвать чрезмерное ремоделирование.

Таким образом, доза эстрогена в начале терапии имеет жизненно важное значение с точки зрения благотворного или вредного воздействия на ремоделирование сосудов. Эстроген играет определенную роль в системе ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС). Оральная и трансдермальная ЗГТ оба способствуют снижению активности АПФ, что снижает риск развития ССЗ. Прогестогендроспиренон оказывает антиминералокортикоидное действие, а также влияет на РААС, блокируя эффекты альдостерона.

Следовательно, сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной заболеваемости и смертности женщин во многих странах, среди лиц в постменопаузальном периоде, и вполне возможно, что с увеличением численности пожилых людей они будут оставаться основным фактором риска развития кардиоваскулярных заболеваний и смертности.

Список литературы

1. Бойцов С.А. Самородская И.В. Динамика сердечно-сосудистой смертности среди мужчин и женщин в субъектах Российской Федерации. // Кардиология 2014; 44-49.
2. Взаимосвязь вариабельности ритма сердца и желудочковой экстрасистолии при систолической дисфункции левого желудочка у больных с инфарктом миокарда: научное издание / Б.Т. Аккиев, Р. Д. Курбанов // Кардиология Узбекистана. - Ташкент, 2018. - №3. - С. 34-38. - Библиогр.: 15 назв.
3. Роль цитокинов при ишемической болезни сердца. Аляви А.Л., Туляганова Д.К., Раджабова Д.И., Шодиев Ж.Д., Тошев Б.Б. Терапевтический вестник Узбекистана. - Ташкент, 2018. - №1. - С. 124-130. - Библиогр.: 41 назв.
4. Царева В.М., Новицкий Н.И., Евсеев А.В., Иванишкина Е.В., Сундукова К.А. Эктопическая активность миокарда и вегетативная регуляция сердечной деятельности у женщин с ишемической болезнью сердца в постменопаузе. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2018, т. 17, № 4. стр 64.
5. Царева В.М., Новицкий Н.И. Взаимосвязь желудочковых нарушений ритма со степенью поражения коронарных артерий у женщин с ишемической болезнью сердца в постменопаузе. Вестник Смоленской Государственной Медицинской Академии 2018, Т. 17, № 2. Стр. 125-130.

6. Association Of Age At Onset Of Menopause And Time Sinceonset Of Menopause With Cardiovascular Outcomes, Intermediate Vascular Traits, And All-Cause Mortality Systematic Review And Meta-Analysis. Taulant Muka, Clare Oliver-Williams,; Setor Kunutsor, Joop S. E. Laven, Bart C. J. M. Fauser, Rajiv Chowdhury,; Maryam Kavousi, Oscar H. Franco. *Jama Cardiology* | Original Investigation. October 2016 Volume 1, Number 7. Page 768-774.
7. Basha Dev Pardhe, Sumitra Ghimire, Jyotsna Shakya, Sabala Pathak, Shreena Shakya, Anjeela Bhetwal, Puspa Raj Khanal, and Narayan Prasad Parajuli. Elevated Cardiovascular Risks among Postmenopausal women: A Community Based Case Control Study from Nepal. 2 May 2017. *Biochemistry Research International journal*. page 1,4.
8. Bugrim T.V., Fushtey I.M., Peculiarities of intracardiac hemodynamics in women with coronary heart disease in the postclimactic period. 2018.
9. Burke A.P., Farb A., Malcom G.T., Liang Y, Smialek J., Virmani R. Risk factors influence the mechanism of acute thrombosis and sudden coronary death in women. *Circulation* 2018.
10. Bitoska I., Krstevska B., Milenkovic T. et al. Effects of hormone replacement therapy on insulin resistance in postmenopausal diabetic women. *Open Access Maced J Med Sci* 2016;4(1):83–88. doi: 10.3889/oamjms.2016.024
11. Fatima Samad, Anushree Agarwal, Zainab Samad, Stable ischemic heart disease in women: Current Perspectives. *International journal of women's health* 2017;9 701–709.
12. Gensini G.G. More significant score system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2019; 51: 606.
13. Gurka M.J., Vishnu A., Santen R.J., De Boer M.D. (2016) Progression of metabolic syndrome severity during the menopausal transition. *Journal of the American Heart Association* 5: e003609 10.1161/JAHA.116.003609 - DOI - PMC - PubMed
14. Heart Truth. National Institute of Health program. Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/health/educational/hearttruth/>. Date of address 23 January 2017. Samar R. ElKhouday. The risk of cardiovascular disease increases as women go through menopause. FEBRUARY 3, 2020.
15. Herber-Gast G., Brown W., Mishra G. (2015) Hot flushes and night sweats are associated with coronary heart disease risk in midlife: a longitudinal study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 122: 1560–1567. [PubMed] [Google Scholar]
16. Hevener A.L., Zhou Z., Moore T.M., et al.: The impact of ER α action on muscle metabolism and insulin sensitivity - Strong enough for a man, made for a woman. *Mol Metab.* 2018;15:20–34. 10.1016/j.molmet.2018.06.013 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
17. Interdisciplinary Program in Menopausal Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, New York University School of Medicine, New York, NY, USA. Cardiovascular health and the menopausal woman: the role of estrogen and when to begin and end hormone treatment [version 1; peer review: 3 approved]. *F1000Research* 2019, 8(F1000 Faculty Rev):1576 Last updated: 09 SEP 2019. 1-15.
18. Kathy katella. Heart disease in women: how pregnancy, menopause, and more affect risk 26 february 2020. *Medical express journal*. page 2-5.
19. Khoudary E.L., Shields S.R., Janssen K.J., Budoff I, Everson-Rose M.J., Powell S.A., et al. Postmenopausal Women with Greater Paracardial Fat Have More Coronary Artery Calcification Than Premenopausal Women: The Study of Women's Health across the Nation (SWAN) Cardiovascular Fat Ancillary Study. *J. Am. Heart Assoc.* [Internet] 2017; 6 (2) [accessed on 06 Mar 2017]. Available at: <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004545>.
20. Korljan B, Bagatin J, Kokić S et al. The impact of hormone replacement therapy on metabolic syndrome components in perimenopausal women. *Med Hypotheses* 2010;74(1):162–163. doi: 10.1016/j.mehy.2009.07.008
21. Kulkarni K., Lee S.W., Tolkacheva E.G. Pro-arrhythmic effect of heart rate variability during periodic pacing //38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society.–2016. –V.2016. –P.149-152.
22. Liscia Divana Carvalho Silva^{1*} and Marli Villela Mamede. Unveiling the Meanings of Coronary Artery Disease for Menopausal Women: A Descriptive Study. 2017. *Journal of Nursing and Care*. Volume 6 • Issue 2, page 1-5.
23. Liscia Divana Carvalho Silva. Psychological symptoms in climacteric women with heart disease. *Cogitare enferm.* (23)2: e54075, 2018.
24. Lobo R.A. (2017) Hormone-replacement therapy: current thinking. *Nature Reviews Endocrinology* 13: 220–231. 10.1038/nrendo.2016.164 - DOI - PubMed
25. Muka T., Oliver-Williams C., Colpani V., Kunutsor S., Chowdhury S., Chowdhury R., et al. (2016) Association of vasomotor and other menopausal symptoms with risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *PloS one* 11: e0157417 10.1371/journal.pone.0157417 -DOI - PMC - PubMed
26. Marjoribanks J., Farquhar C., Roberts H., et al.: Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1:CD004143. 10.1002/14651858.CD004143.pub5 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] F1000 Recommendation.
27. Marie-Odile Gerval, John C Stevenson. Determination of risk associated with hormone replacement therapy and cardiovascular disease in women. *Clinical pharmacist* 10 JAN 2017
28. Marjoribanks J., Farquhar C., Roberts H., et al.: Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1:CD004143. 10.1002/14651858.CD004143.pub5 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] F1000 Recommendation.
29. Matthews K.A., Meilahn E., Kuller L.H., Kelsey S.F., Caggiula A.W., Wing R.R. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 2017; 321:
30. Mendonza C.C.C., Zamarripa C.A.J. Menopause induces oxidative stress. In: Morales-González JA. *Oxidative stress and chronic degenerative diseases: a role for antioxidants*. London: Intech Open. 2013[cited 2017 Aug 09]. p.289-316. Available from: <https://www.intechopen.com/books/oxidative-stress-and-chronic-degenerative-diseases-a-role-forantioxidants/menopause-induces-oxidative-stress>
31. Samar R., Khouldry E.L. FEBRUARY 3, 2020. Risk of cardiovascular disease increases as women go through menopause at the University of Pittsburgh 2020 3 feb.
32. Samar R., Khoudary E.L. Certain heart fat associated with higher risk of heart disease in postmenopausal women. 30 january 2017. *Medical express journal*. page 1-2.
33. Sapkota A. S., Sapkota A., Acharya K., Raut M., Jha B. Study of metabolic syndrome in postmenopausal women. *Annals of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 2015;1(1):6–11.
34. Sek Ying Chair, Qun Wang, Ho Yu Cheng, Sally Wai-Sze Lo, Xiao Mei Li, Eliza Mi-Ling Wong and Janet Wing-hung Sit. Relationship between sleep quality and cardiovascular disease risk in chinese post-menopausal women. *BMC women's health* (2017) page 3-7.

35. Sessa F., Anna V., Messina G. et al. Heart rate variability as predictive factor for sudden cardiac death //Aging. – 2018. – V.10, N2. – P. 166-177.
36. Shende S. S., Iyer C., Mahajan V. V., et al. Effect of duration on lipid profile status in post-menopausal women. Health. 2014;2(3):90–94. [Google Scholar]
37. Stachowiak G, Pertyński T & Pertyńska-Marczewska M. Metabolic disorders in menopause. Prz Menopauzalny. 2015;14(1):59–64. doi: 10.5114/pm.2015.50000
38. Eleonora T. et al. Role of immuno-inflammatory reactions in the pathogenesis of clinical variants of coronary heart disease //Journal of Critical Reviews. – 2020. – Т. 7. – №. 1. – С. 189-191.
39. Negmatovna T. E., Alieva A. G. Features of ischemic heart disease in association with climacteric cardiopathy //European science review. – 2018. – №. 3-4.
40. The Heart Truth. A program of the National Institutes of Health. Available at:<http://www.nhlbi.nih.gov/health/educational/hearttruth/>. Accessed January 23, 2017.
41. The Journal of the American College of Cardiology. That's why women in postmenopause face a higher risk of developing cardiovascular disease. May 29, 2018.
42. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel: The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2017;24(7):728–53. 10.1097/GME.0000000000000921 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] F1000 Recommendation
43. World Health Organization Statistical Information System (WHOSIS) [Электронный ресурс] Статистическая информационная система Всемирной организации здравоохранения.-режим доступа к журн. [http: /www/who/int/mediacentre/factsheets/fs310/ru/index2.html](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru/index2.html)
44. Wu Q, Zhang L, Zheng J, et al. Forensic pathology study of 1,656 sudden cardiac deaths in Southern China. Medicine 2016; 95: e2707. O'Keefe-McCarthy S, Ready L. Impact of prodromal symptoms on future adverse cardiac-related events: a systematic review. J CardiovascNurs 2016; 31: E1-10. (Review)