

Ключевые репродуктивные аспекты на протяжении жизни и риск сердечно-сосудистых заболеваний у женщин

C. A. Stuenkel

Department of Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, UC San Diego School of Medicine, La Jolla, California, USA

Ключевые слова: риск сердечно-сосудистых заболеваний; репродуктивный возраст; неблагоприятные исходы беременности; менопауза; эстроген

CONTACT

Cynthia A Stuenkel, Department of Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, UC San Diego School of Medicine, La Jolla, California, USA; castuenkel@health.ucsd.edu

АННОТАЦИЯ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти женщин в развитых и развивающихся странах. Помимо традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, был выявлен ряд репродуктивных факторов. Цель этого документа, выпущенного Международным Обществом по Менопаузе ко Всемирному дню менопаузы в 2023 г., состоит в том, чтобы выделить основные факторы женского репродуктивного здоровья с точки зрения потенциального сердечно-сосудистого риска, а также чтобы рассмотреть рекомендации по минимизации этого риска. Основные обсуждаемые факторы связаны с регулярностью менструального цикла, неблагоприятными исходами беременности, лечением рака молочной железы и менопаузой. Каждая из этих категорий несет за собой ряд перестроек, которые, как было показано в наблюдательных исследованиях, связаны с повышенным сердечно-сосудистым риском. В настоящее время в клинической практике целесообразно выявление этих репродуктивных факторов, так что женщины могут быть информированы и мотивированы к участию в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний на ранних этапах жизни, а не вспоминать о них в ретроспективе в более позднем возрасте. Опции целенаправленной помощи с участием профильных специалистов предназначены для повышения результативности в выявлении риска, скрининге и возможном выявлении ССЗ и, в оптимальном случае, первичной или вторичной профилактики ССЗ. Укрепление сердечно-сосудистого здоровья женщин имеет далеко идущие последствия для них самих, их семей и их потомков. Пришло время сделать здоровье женской сердечно-сосудистой системы приоритетом.

Введение

Несмотря на прогресс в диагностике и лечении, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются причиной смерти женщин номер один во всех развитых и развивающихся странах. По данным Всемирной федерации сердца (WHF), сердечно-сосудистые заболевания, включая болезни сердца и инсульт, являются наиболее распространенными неинфекционными заболеваниями во всем мире, от которых умирает почти 20,5 миллионов человек, из которых более трех четвертей приходится на страны с низким и средним уровнем дохода¹. Сердечно-сосудистые заболевания являются причиной 35% смертей среди

женщин ежегодно, что более чем в 13 раз превышает частоту смертей от рака молочной железы и больше, чем все виды рака вместе взятые².

В 2021 году Комиссия журнала «Ланцет» по проблемам женщин и сердечно-сосудистым заболеваниям поставила задачу снизить глобальное бремя ССЗ у женщин к 2030 году³. Эта международная группа подчеркнула, что «сердечно-сосудистые заболевания остаются недооцененными, недостаточно признанными, недиагностируемыми и недолеченными». Одна из их целей состояла в том, чтобы повысить глобальную осведомленность о гендерных различиях в ССЗ³. В следующем году Американская кардиологическая ассоциация (АНА) выступила с призывом к действиям по повышению осведомленности о сердечно-сосудистых заболеваниях у женщин. Основная озабоченность обеих групп заключалась в том, что благоприятное снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, наблюдаемое в течение последних четырех десятилетий, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС) и инсульт, замедлялось^{3,4}.

Необходимость повышения осведомленности

Есть данные о том, что осознание рисков (основной фактор, способствующий соблюдению рекомендаций по профилактике ССЗ^{5,6}) среди женщин снизилось. В 2019 году, по сравнению с десятилетием ранее, женщины на 74% *реже* относили сердечно-сосудистые заболевания к основной причине смертности⁷ и в два раза чаще (16,5% против 7,9%) называли рак молочной железы по сравнению с сердечными заболеваниями в качестве основной причины⁷.

Факторы риска развития ССЗ у женщин можно разделить на три категории: хорошо изученные факторы риска, недостаточно изученные факторы риска и факторы риска, специфичные для пола³. Хорошо зарекомендовавшие себя в качестве мишени для медицинской терапии и модификации образа жизни. К ним относятся такие заболевания, как гипертония, дислипидемия и диабет, а также проблемы, связанные с образом жизни – ожирение, нездоровое питание, малоподвижный образ жизни, курение или употребление табака. Артериальная гипертензия является «ведущим глобальным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и наиболее существенным и недооцененным бременем для здоровья женщин»³. Женщины имеют более высокий риск развития инфаркта миокарда (ИМ), связанного с артериальной гипертензией, дислипидемией и диабетом, чем

мужчины³. Ожирение является наиболее важным модифицируемым фактором риска развития артериальной гипертензии и вносит существенный вклад в смертность среди женщин. К недооцененным факторам относятся психосоциальные факторы риска (депрессия и тревожность); жестокое обращение и насилие со стороны интимного партнера (провоцирование хронического стресса); социально-экономический и культурный статус, раса и уровень благосостояния; низкая грамотность в вопросах здоровья; экологические факторы риска (загрязнение воздуха). В последние годы в центре внимания оказались факторы риска, связанные с полом. К ним относятся преждевременная менопауза, гестационный диабет, гипертензивные расстройства при беременности, преждевременные роды, синдром поликистозных яичников, системные воспалительные и аутоиммунные заболевания³.

Проявления острого коронарного синдрома могут различаться у мужчин и женщин, хотя у большинства из них наблюдается типичная боль или дискомфорт в груди⁸. Симптомы у женщин могут включать атипичную боль в груди, одышку, слабость, усталость и расстройство желудка⁸. В недавнем исследовании меньшее число женщин признали эти классические симптомы – боль в груди, онемение, боль в челюсти или стеснение в груди – общими признаками ишемии миокарда и сердечного приступа. Отказ в распознавании симптомов, несвоевременное обращение за медицинской помощью и ее получение способствуют сохранению различий⁴.

Различия в оказании медицинской помощи (по сравнению с мужчинами), существовавшее в 1990-х годах, иногда сохраняется и сегодня. Среди пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) женщины моложе 65 лет с меньшей вероятностью достигали целевого показателя времени «от двери до реваскуляризации» в течение 90 минут⁴. Женщины с таким же анамнезом, как и мужчины, реже направлялись на катетеризацию сердца⁴. Среди пациентов с инфарктом миокарда с обструктивными коронарными артериями смертность была выше среди женщин, особенно в более молодом возрасте⁴. Наконец, госпитальная смертность после процедур реваскуляризации была выше среди женщин⁴. Среди пациентов с ишемическим инсультом женщины реже госпитализировались в больницу службами неотложной помощи, реже получали визуализацию в течение 25-минутного целевого

показателя и реже получали активатор плазминогена тканевого типа в течение 2-часового целевого показателя⁴.

Несмотря на эти доказательства необходимости, почти 20% стажеров-медиков последипломного образования сообщили об отсутствии или минимальной подготовке в области медицинских концепций, основанных на половой принадлежности. В клиническом образовании особое внимание должно уделяться факторам риска, характерным или преимущественно встречающимся у женщин. Необходимо междисциплинарное сотрудничество между медицинскими специалистами. Необходимы исследования, взаимодействие с общественностью и информационно-разъяснительная работа в поддержку государственной политики и законодательного вмешательства. Кампании по повышению осведомленности должны подчеркивать широкий спектр преимуществ профилактики и оптимизации здоровья сердечно-сосудистой системы на протяжении всей жизни⁴. Это амбициозные и сложные начинания, получившие признание во всем мире³.

Факторы риска, характерные для женщин

Если рассматривать с точки зрения продолжительности жизни женщин, то исторически инфаркт и инсульт начинаются в возрасте ≥ 70 лет. Тем не менее, предшествующие десятилетия можно рассматривать как «окно» возможностей для уникальной идентификации факторов риска и вмешательства⁹. За последние 5 лет интерес к половым различиям при ССЗ возрос в связи с выявлением растущего числа факторов, специфичных для пола, которые помогают распознавать и оценивать риск развития ССЗ у женщин (Таблица 1)¹⁰⁻¹⁷. Установлена генетическая связь между кардиометаболическими нарушениями и гендерными рисками¹⁸. Необходимо учитывать факторы риска, характерные для женщин, при оценке риска на протяжении всей жизни⁴.

Наряду с традиционными факторами риска, WHF признает высокое артериальное давление или диабет во время беременности и менопаузы факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний². Преэклампсия и преждевременная менопауза в анамнезе (в возрасте < 40 лет) были официально признаны АНА и Американским колледжем кардиологов (ACC) в качестве факторов, повышающих риск¹⁹, но факторы, специфичные для пола, еще не были включены в какие-либо официальные калькуляторы оценки риска.

Цель настоящего документа, выпущенного Международным обществом менопаузы (IMS) в связи со Всемирным днем менопаузы 2023 г., состоит в том, чтобы осветить основные этапы репродуктивной жизни женщины с точки зрения потенциального сердечно-сосудистого риска и рассмотреть рекомендации по минимизации риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин. Признавая, что традиционно в «Белой книге» IMS особое внимание уделяется вопросам, связанным с менопаузальным переходом и постменопаузой, акцент в этой «Белой книге» ставили исходя из убедительных, новых доказательств того, что сердечно-сосудистое здоровье женщин в среднем возрасте и далее отражает репродуктивные события на протяжении всей их жизни. Обсуждается ряд событий репродуктивной жизни, в том числе связанных с менструальным циклом, неблагоприятными исходами беременности, лечением рака молочной железы и менопаузой.

Характеристики менструального цикла

В 2006 году Американский колледж акушерства и гинекологии (ACOG) выпустил заключение Комитета под названием «Менструация у девочек и подростков: использование менструального цикла в качестве жизненно важного показателя». Суть заключалась в том, что, как только у девочек начинается менструация, врачи должны спрашивать ее при каждом визите о первом дне последней менструации и характере кровотечения. Включение оценки менструального цикла в число «жизненно важных показателей» усиливает значение менструации в общем состоянии здоровья. Выявление нарушений менструального цикла в подростковом возрасте может улучшить раннее выявление потенциальных проблем со здоровьем у взрослых. Характеристики менструального цикла, связанные с сердечно-сосудистым риском, включают раннее или позднее менархе, нерегулярный менструальный цикл, синдром поликистозных яичников и функциональную гипоталамическую аменорею. Рассматриваются риски гормональной контрацепции¹¹.

Раннее менархе

Практически все дискуссии о факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний, специфичных для пола, включают раннее или преждевременное менархе, определяемое одними как в возрасте до 12 лет, а другими как в возрасте до 10 лет^{10-15,17}. В исследовании здоровья медсестер многофакторный скорректированный риск сердечно-сосудистых заболеваний при раннем менархе в возрасте до 10 лет составил 1,22 (1,09–1,36)²¹. В

недавнем обзоре 33 исследований отношение рисков (ОР) сердечно-сосудистых заболеваний составило 1,15 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,02–1,28)²² (табл. 2). Преждевременное менархе связано с развитием метаболического синдрома и повышением индекса массы тела (ИМТ), а также висцерального ожирения¹⁵.

Нарушение менструального цикла

В исследовании здоровья медсестер (Nurses' Health Study) было показано, что нарушение менструального цикла на протяжении всей репродуктивной жизни связано с преждевременной смертностью в возрасте моложе 70 лет²³. За более чем 24 года наблюдения 79 505 женщин в перименопаузе без сердечно-сосудистых заболеваний, рака или сахарного диабета сообщили о продолжительности и регулярности менструальных циклов. Исходы включали преждевременную (в возрасте до 70 лет) смертность от всех и конкретных причин. Те, чей цикл всегда был нерегулярным или отсутствовал, подвергались повышенному риску преждевременной смерти (в возрасте до 70 лет) из-за сердечно-сосудистых заболеваний и рака. При нерегулярности менструального цикла или его отсутствии в возрасте 14–17 лет в многофакторных моделях риск преждевременной смерти был повышен (относительный риск (ОР) 1,22; $p = 0,006$); для нарушения менструального цикла в возрасте 18–22 лет риск был дополнительно повышен (ОР 1,39; $p = 0,004$); а при нарушениях менструального цикла в возрасте 29–46 лет самый высокий риск преждевременной смерти (ОР 1,50; $p = 0,001$)²³. Значительно повышенный риск преждевременной смерти сохранялся после корректировки ИМТ, физической активности, факторов образа жизни и исключения женщин с гирсутизмом и явными признаками синдрома поликистозных яичников (СПКЯ)²³.

Синдром поликистозных яичников

Потенциальный риск сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с СПКЯ включает частое развитие метаболического синдрома и его составляющих (гиперандрогения, ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия и артериальная гипертензия) с признаками субклинических и клинических ССЗ²⁴. В мета-анализе когортных исследований отношение шансов развития ишемической болезни сердца составило 2,77 (95% доверительный интервал (ДИ) 2,12–3,61)²⁵. Однако семинар Национального института сердца, легких и крови (NHLBI) 2021 года показал, что доказательства независимой связи между СПКЯ и

ССЗ были неубедительными²⁶. В отличие от этого, Международное руководство по ведению СПКЯ 2023 года рекомендует включать СПКЯ в качестве фактора риска ССЗ в инструменты оценки риска, рассматривать женщин с СПКЯ как женщин с повышенным риском ССЗ и, возможно, смертности от ССЗ, и оценивать их на наличие факторов риска ССЗ. Приоритетное внимание следует уделять превентивным стратегиям²⁷.

Функциональная гипоталамическая аменорея

Неясно, связана ли функциональная гипоталамическая аменорея (ФГА), спектр клинических расстройств – чрезмерное снижение потребляемой калорийности пищи (нервная анорексия), чрезмерный расход энергии (спортивная триада) или аменорея, вызванная стрессом, – с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний^{28,29}. На моделях стресс-индуцированной аменореи у приматов наблюдались аномальные спазмы коронарных артерий и преждевременный атеросклероз³⁰. Оценка синдрома ишемии у женщин (WISE) сообщила об эндотелиальной дисфункции у женщин с ФГА³¹. Необходимы дополнительные исследования для подтверждения долгосрочного риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Гормональная контрацепция

Ранняя связь комбинированных оральных контрацептивов (КОК) с повышенным краткосрочным риском сердечно-сосудистых заболеваний (тромбоз, инсульт и ишемическая болезнь сердца) отражала более высокие дозы этинилэстрадиола, чем те, которые назначаются в настоящее время (< 35 мкг и часто < 20 мкг)¹⁵. В недавнем анализе, проведенном UK Biobank, повышенный риск инсульта (ОР 2,49; 95% ДИ 1,44–4,30) наблюдался в основном в течение первого года использования³². Рекомендации по избежанию приема КОК включают курящих женщин в возрасте > 35 лет, а также женщин с неконтролируемой артериальной гипертензией или тромбофилией¹⁵. Женщины с мигренью имеют повышенный риск инсульта при приеме КОК; пациенты с дислипидемией имеют повышенный риск развития инфаркта миокарда и инсульта²². Женщины с высоким артериальным давлением во время беременности в анамнезе, которые затем использовали КОК, имели более высокий риск развития инфаркта миокарда и венозной тромбоэмболии (ВТЭ), чем пациентки, применявшие КОК, которые не имели такого анамнеза. Для женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями или высоким исходным риском развития сердечно-

сосудистых заболеваний предпочтительны обратимые контрацептивы длительного действия и чистые прогестины¹⁴. Гестагены могут оказывать независимое воздействие на здоровье сосудов³⁴. Риск тромбоза, по-видимому, ниже при применении КОКов, содержащих норгестрел или левоноргестрел, по сравнению с теми, которые содержат дезогестрел или гестоден; риск может быть еще выше при приеме дроспиренона³⁵. Вопрос о том, связаны ли КОК с долгосрочными рисками развития сердечно-сосудистых заболеваний или возможной пользой, заслуживает дополнительного изучения³⁶.

Бесплодие

В проспективном когортном исследовании Nurses' Health Study II ($n = 103\,729$) 27,6% участниц сообщили о бесплодии³⁷. Пациентки с бесплодием в анамнезе имели более высокий риск развития ИБС (ОР 1,13; 95% ДИ 1,01–1,26), особенно с выявлением бесплодия в раннем возрасте (≤ 25 лет) (ОР 1,26; 95% ДИ 1,09–1,46). Причинами бесплодия были преимущественно овуляторные нарушения (ОР 1,28; 95% ДИ 1,05–1,55) или эндометриоз (ОР 1,42; 95% ДИ 1,09–1,85). Был ли у женщин СПКЯ или нарушен овариальный резерв, не уточнялось, как и препараты для индукции овуляции или наличия воспаления. В проспективном наблюдении WHI анамнез бесплодия на исходном уровне ассоциировался с повышенным риском сердечной недостаточности, в частности, с сохраненной фракцией выброса (ОР 1,27; $p = 0,002$)³⁸. Это происходило независимо от «традиционных» факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Следует отметить, что сообщалось о перинатальных сердечно-сосудистых осложнениях (преэклампсия, сердечная недостаточность, аритмии, инсульт, отек легких и венозная тромбоземболия) при применении вспомогательных репродуктивных технологий³⁹.

Неблагоприятные исходы беременности

В 2018 году ACOG и руководство АНА способствовали сотрудничеству в области выявления и снижения рисков сердечно-сосудистых заболеваний у женщин⁴⁰. Неблагоприятные исходы беременности (НИБ) – преэклампсия, гестационный диабет, низкая масса тела при рождении, задержка роста и преждевременные роды – чаще встречаются у женщин с факторами риска до беременности – артериальной гипертензией, нарушение толерантности к глюкозе, гиперлипидемией и ожирением. Все НИБ предвещают будущее ССЗ⁴¹.

В недавнем обзоре изучалась связь между репродуктивными факторами у молодых женщин и последующими сердечно-сосудистыми заболеваниями²². Обзор включал 24 мета-анализа и 8 систематических обзоров с медианой наблюдения за пациентами 8–10 лет и оценивал связь факторов, связанных с фертильностью и неблагоприятные исходы беременности, с будущими сердечно-сосудистыми событиями (комбинированные исходы сердечно-сосудистых заболеваний, ишемическая болезнь сердца, заболевание периферических артерий, инсульт и сердечная недостаточность). У женщин с повторяющейся преэклампсией наблюдался самый высокий риск – 3-кратный рост застойной сердечной недостаточности. Преэклампсия ассоциировалась с 2-кратным повышением риска комбинированных исходов сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца и инсульт. Гестационная гипертензия, отслойка плаценты и привычное невынашивание беременности ассоциировались с повышением риска в 1,5–1,9 раза. Раннее менархе, преждевременные роды и СПКЯ увеличивали риски в менее, чем 1,5 раза.

В другом анализе гипертензивное расстройство первой беременности ассоциировалось со значительным повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС или инсульта) (ОР 1,6)⁴². При сравнении преэклампсии и гестационной гипертензии преэклампсия ассоциировалась с 2,2-кратным повышением риска развития ИБС, тогда как гестационная гипертензия ассоциировалась с 1,6-кратным повышением риска инсульта⁴². Потенциальные физиологические механизмы, связывающие гипертензивные расстройства беременности с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включают эндотелиальную дисфункцию и воспаление¹⁴. Менделевский рандомизированный анализ показал, что любое гипертензивное расстройство беременности связано с ИБС и ишемическим инсультом⁴³.

С целью лучше оценить степень рисков во время беременности внимание было обращено на межпоколенческий жизненный цикл, а именно на влияние на плод опыта матери в период между беременностями. Обзор датских национальных регистров здравоохранения показал, что те, кто родился от матерей с гипертоническими расстройствами во время беременности, имели повышенный риск развития диабета.

Особую сложность представляют неблагоприятные исходы беременности в анамнезе. Признавая необходимость сотрудничества между кардиологами и акушерами в целях содействия выявлению риска и снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний⁴⁰, было

предложено сделать акцент на дородовом консультировании, наблюдении во время беременности, внимательном планировании родов и длительном послеродовом наблюдении с соответствующим многопрофильным уходом^{44,46-49}. В США, где уровень материнской смертности является одним из самых высоких среди развитых стран, некоторые академические центры создали кардио-акушерские отделения для достижения этих целей, что было одобрено Комиссией журнала «Ланцет»³.

Рак молочной железы

Рак молочной железы и сердечно-сосудистые заболевания имеют общие факторы риска: возраст, диета, семейный анамнез, употребление алкоголя, заместительная гормональная терапия, ожирение/избыточный вес, физическая активность и употребление табака⁵⁰. Хотя рак молочной железы не является репродуктивным фактором, *само по себе* лечение часто нарушает репродуктивную функцию и ставит под угрозу выработку гормонов яичников. Область кардиоонкологии возникла по мере того, как развивалась клиническая осведомленность о далеко идущих сердечно-сосудистых последствиях и методов лечения рака. В когорте из регистра Программы эпиднадзора, эпидемиологии и конечных результатов, которая включала женщин, получавших окончательное лечение локализованного рака молочной железы и которые были живы через 5 лет после первоначального диагноза, кумулятивная смертность, не связанная с раком молочной железы, была почти в семь раз выше, чем кумулятивная смертность от рака молочной железы. ССЗ были наиболее частой причиной, затрагивая 30%⁵¹.

Если рассматривать их с точки зрения лечения рака – химиотерапии, лучевой терапии и эндокринной терапии – каждое из них по-разному влияет на риск сердечно-сосудистых заболеваний. Химиотерапия способствует индуцированной недостаточности яичников, в то время как такие препараты, как антрациклины и трастузумаб, непосредственно способствуют повреждению сердечно-сосудистой системы, повышая риск застойной сердечной недостаточности⁵⁰. Лучевая терапия (ЛТ) грудной стенки усиливает ишемическую болезнь сердца, повреждение клапанов и перикарда, кардиомиопатию^{11,50,52,53}. В исследовании WECARE (the Women's Environmental Cancer and Radiation Epidemiology study) у молодых женщин (в возрасте < 55 лет), больных раком молочной железы, левосторонняя ЛТ ассоциировалась со значительным увеличением ССЗ

в 2,5 раза по сравнению с правосторонней ЛТ⁵⁴. В другом исследовании сердечная недостаточность и фибрилляция/трепетание предсердий были распространены в течение десятилетия после облучения⁵⁵.

В 5-летнем исследовании, проведенном в Великобритании, в котором сравнивалась частота сердечно-сосудистых событий после начала эндокринной терапии (ингибиторы ароматазы (ИА) и тамоксифен), частота инфаркта миокарда или инсульта была одинаковой между курсами лечения, в то время как частота сердечной недостаточности была значительно увеличена на 86%, а смертность от сердечно-сосудистых заболеваний на 50% при применении ИА по сравнению с тамоксифеном⁵². В отдельном анализе тромботические события доминировали в риске сердечно-сосудистых заболеваний при терапии селективными модуляторами рецепторов эстрогена, тогда как при ИА преобладали метаболический синдром, артериальная гипертензия и дислипидемия, и частота сердечно-сосудистых событий увеличивалась⁵⁶.

Таким образом, для женщин, проходящих лечение от рака молочной железы, приоритетными задачами являются скрининг и выявление факторов риска ССЗ, а также пропаганда здорового образа жизни. Для женщин с историей лечения рака молочной железы эти меры должны быть продолжены. Направление на кардиологическое обследование может быть подходящим для мониторинга сердечной функции в зависимости от конкретного лечения, развития симптомов и клинической картины, что одобрено Комиссией журнала «Ланцет»^{3,50,53}.

Менопауза

В отличие от репродуктивных вех, описанных выше, которые испытывают некоторые, касаются не всех женщин, менопауза является универсальным событием для репродуктивно здоровых женщин, родившихся с яичниками, которые живут достаточно долго. Переход к менопаузе можно рассматривать как старт второй половины жизни и, как таковой, дает возможность пересмотреть образ жизни, распознать текущие и потенциальные проблемы со здоровьем и поощрить проактивный подход к будущему благополучию, особенно к сердечно-сосудистому благополучию. В последнее время были рассмотрены комплексы кардиометаболических изменений во время менопаузы^{13,16,58}. Четыре ключевых аспекта, потенциально влияющих на риск сердечно-сосудистых заболеваний, включают

кардиометаболические изменения здоровья, симптомы менопаузы, продолжительность репродуктивного периода и менопаузальную гормональную терапию.

Кардиометаболические изменения здоровья

Повышенная распространенность метаболического синдрома происходит в период менопаузального перехода, сопровождающегося усилением субклинического атеросклероза^{16,58}. Клинически происходит увеличение веса (из-за старения) и перераспределение жира в виде абдоминального ожирения (из-за менопаузы), в то же время висцеральная жировая ткань также увеличивается⁵⁸. Повышенная резистентность к инсулину, ухудшение липидного профиля (повышение уровня липопротеинов низкой плотности и триглицеридов), а также изменения в составе и метаболизме скелетных мышц также могут способствовать неблагоприятному кардиометаболическому профилю, связанному с менопаузальным переходом^{16,58}.

Вазомоторные симптомы

Среди множества симптомов менопаузального перехода сердечно-сосудистый риск связан с вазомоторными симптомами (ВМС), нарушениями сна и депрессией. Проспективные лонгитюдные данные, полученные в ходе исследования женщин по всей стране (SWAN), впервые выявили различные симптомы ВМС в период менопаузы⁵⁹. Раннее начало ВМС, сохраняющихся или уменьшающихся после менопаузы, ассоциировалось с увеличением толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) сонной артерии⁵⁹. Подтверждена связь неблагоприятных рисков сердечно-сосудистых заболеваний с ранним началом ВМС у женщин в перименопаузе⁶⁰. Было показано, что женщины с ВМС имеют более скомпрометированную функцию эндотелия, повышенную кальцификацию аорты, повышенную кальцификацию коронарных артерий (ККА), более высокую ТИМ сонных артерий и каротидные бляшки, более распространенные при избыточной массе тела или ожирении и раннем начале ВМС (в возрасте 40–53 лет)⁶¹. О связи между ВМС и риском сердечно-сосудистых заболеваний сообщалось в нескольких когортах, включая SWAN, WISE, Healthy Woman Study, MsHeart⁶¹ и Консорциум по международному сотрудничеству в области репродуктивного здоровья женщин и хронических заболеваний⁶². Ранние ВМС являются одними из самых точных предикторов субклинических ССЗ многих оцениваемых ковариат - точнее, чем факторы риска ССЗ и уровни половых стероидных гормонов⁶¹.

Исследователи SWAN также выявили почти в 2 раза более высокий риск клинических сердечно-сосудистых событий у женщин, сообщающих о частых ВМС в течение двух десятилетий. ВМС могут стать новым, специфическим для женщин фактором риска ССЗ⁶³. Ассоциации с ВМС включают гипертензивные расстройства беременности и гестационный сахарный диабет в анамнезе^{64,65}. Неизвестно, снизит ли лечение ВМС риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Продолжительность репродуктивного периода

Репродуктивный период длится от менархе до менопаузы с приблизительной продолжительностью 40 лет. У женщин, у которых менопауза наступает в возрасте до 40 лет, с продолжительностью репродуктивного периода менее 30 лет, риск сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается¹¹. Анализ объединенных данных 15 обсервационных исследований в пяти странах, в которых приняли участие 301 438 женщин, выявил повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с менопаузой, наступившей в возрасте до 40 лет⁶⁶. Частота событий составила 4,1 на 1000 человеко-лет; ОР 1,55 (95% ДИ 1,38–1,73), что согласуется с оценками других исследований^{22,67,68}. Сокращение продолжительности репродуктивного периода связано с повышенным риском развития ишемической болезни сердца²¹, застойной сердечной недостаточности⁶⁹ и диабета⁷⁰. Отражают ли эти ассоциации общее происхождение (генетическое, образ жизни, экологические риски), приводящие к преждевременному старению, или просто связаны с преждевременным дефицитом эстрогена, является предметом активных исследований и дискуссий⁷¹⁻⁷³.

Менопаузальная гормональная терапия

В течение 1980-х годов в десятках обсервационных исследований сообщалось о преимуществах терапии эстрогеном в отношении факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, суррогатных маркеров риска сердечно-сосудистых заболеваний и клинических исходов сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании «Postmenopausal Estrogen and Progestin Intervention» (PEPI) сообщалось, что влияние конъюгированного конского эстрогена (ККЭ) и медроксипрогестерона ацетата (МПА) или микронизированного прогестерона (МП) на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний варьировалось от нейтрального до полезного⁷⁵. В последующие

рандомизированные контролируемые исследования гормональной терапии были включены женщины в возрасте 50–79 лет для оценки вторичной (например, Heart and Estrogen Progestin Replacement Study, HERS)⁷⁶ и первичной (например, Women's Health Initiative, WHI)^{77,78} профилактики ССЗ с неутешительными результатами. В WHI риски (инфаркт миокарда, инсульт, венозные тромбозы и рак молочной железы) превышали профилактическую пользу (снижение переломов и рака толстой кишки)⁷⁸. При сравнении результатов исследования с ККЭ с результатами исследования комбинированной терапии (ККЭ плюс МПА) были выявлены различные исходы в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и рака молочной железы (больше случаев при комбинированной терапии, меньше при использовании только ККЭ)⁷⁸. Дальнейший анализ показал пользу в отношении смертности для молодых женщин, принимающих только ККЭ^{79,80}. В недавнем обзоре, в котором оценивались 60 систематических обзоров, 102 мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований и 38 мета-анализов обсервационных исследований, сообщалось о преимуществах в снижении смертности от ССЗ при терапии только эстрогенами, но о неблагоприятном влиянии МГТ на частоту инсульта и сердечно-сосудистых заболеваний⁸¹.

Стратифицированный анализ исходов WHI по десятилетиям и годам после менопаузы обеспечил более клинически значимую оценку рисков и преимуществ^{77,78}. Учитывая, что более молодые женщины (в возрасте 50–59 лет) чаще обращаются с неприятными ВМС, обнадеживает тот факт, что риски ниже, чем у женщин в возрасте ≥ 60 лет). Большинство экспертных групп рекомендуют поэтапное обследование для оценки целесообразности и безопасности для женщин, которые рассматривают гормональную терапию для облегчения симптомов^{57,82-85}. Это включает в себя обзор противопоказаний, стандартизированную оценку риска сердечно-сосудистых заболеваний и рака молочной железы, а также подтверждение состояния матки. Для женщин, желающих рассмотреть гормональную терапию, отсутствие противопоказаний и низкий исходный риск сердечно-сосудистых заболеваний и рака молочной железы позволяют использовать полный спектр вариантов гормональной терапии. Для пациентов со средним риском сердечно-сосудистых заболеваний предпочтительна трансдермальная терапия эстрадиолом и микронизированный прогестерон, если это необходимо для защиты матки.

Трансдермальные препараты эстрадиола оказывают меньшее влияние на факторы свертывания крови, артериальное давление, триглицериды, С-реактивный белок и глобулин, связывающий половые гормоны, и, с учётом более низких доз, предпочтительны для женщин с риском ВТЭ, артериальной гипертензией, гипертриглицеридемией, ожирением, метаболическим синдромом, диабетом и заболеваниями желчного пузыря в анамнезе⁵⁷. Также для лиц с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний следует рассмотреть негормональный вариант облегчения симптомов ВМС. Пероральный микронизированный прогестерон, по-видимому, оказывает незначительное или совсем не оказывает неблагоприятного воздействия на липиды⁷⁵. В нескольких обсервационных исследованиях (ESTHER, E3N, Million Women Study) оценивали риск тромбоза и обнаружили, что риск был выше при приеме МПА, чем при приеме других гестагенов⁸⁶⁻⁸⁸. Производные микронизированного прогестерона и прегнана считаются нейтральными в отношении тромбоза⁸⁶.

Риски сердечно-сосудистых заболеваний и преимущества менопаузальной гормональной терапии

Что в настоящее время думают о риске сердечно-сосудистых заболеваний при назначении гормональной терапии? Если возраст до 60 лет или в течение 10 лет после наступления менопаузы, соотношение пользы и риска благоприятно для лечения симптомов и уменьшения потери костной массы и переломов. Если возраст более 60 лет или прошло более 10 лет с момента наступления менопаузы, сообщается о более высоких абсолютных рисках сердечного приступа, инсульта, тромбоза и деменции⁸⁵. Что в настоящее время думают о пользе гормональной терапии для ССЗ? Этот вопрос продолжает вызывать споры.

Пересмотр гипотезы о времени

В ответ на негативные результаты исследований по первичной и вторичной профилактике ИБС, в которых участвовали пациенты, в среднем, по крайней мере, на десять лет старше обычного возраста менопаузы, гипотеза сроков, первоначально предложенная Томасом Кларксоном в ответ на результаты его исследований на приматах, была пересмотрена. Его данные первоначально предполагали, что терапия эстрогеном может предотвратить ИБС, если она начата незадолго до менопаузы у молодых женщин с исходно здоровой сосудистой системой. В WHI некоторые результаты согласуются с гипотезой о времени. У женщин в

возрасте 50–59 лет, получавших только эстроген в течение 7,2 лет, наблюдалось значительное снижение количества инфарктов миокарда, кальцификации коронарных артерий к концу исследования и снижение частоты реваскуляризации⁷⁸. Датское исследование профилактики остеопороза (DOPS) было разработано для оценки влияния гормональной терапии на здоровье костей у женщин в перименопаузе и постменопаузе. В открытом исследовании, вызвавшем ряд методологических критических замечаний, DOPS сообщалось, что предварительно установленный параметр безопасности в отношении сердечно-сосудистых заболеваний – совокупность смертей или госпитализаций по поводу инфаркта миокарда или сердечной недостаточности – был снижен по окончании 10 лет терапии у женщин, которым была назначена гормональная терапия⁹⁰. В дальнейших попытках подтвердить гипотезу о сроках были начаты два рандомизированных плацебо-контролируемых исследования с использованием суррогатных конечных точек ССЗ – кальцификации и толщины интимы сонной артерии. В исследовании ранней профилактики эстрогеном Kronos (KEEPS) оценивали два препарата эстрогена, более низкую дозу конъюгированных конских эстрогенов, чем те, которые использовались в WHI, и трансдермальный эстрадиол в дозе, аналогичной ККЭ 0,625 мг, оба с пероральным микронизированным прогестероном. В конце исследования прогрессирование атеросклероза не отличалось в группах гормональной терапии по сравнению с плацебо⁹¹. В исследовании «The Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol» (ELITE) оценивали пероральный эстрадиол с вагинальным прогестероном у женщин до 6 лет и более 10 лет после менопаузы. После 5 лет наблюдения ТИМ сонной артерии не прогрессировала в той же степени у женщин, которые начали принимать эстроген до 6 лет после менопаузы; кальцификация сонной артерии была одинаковой в разных группах лечения⁹².

Несоответствия в результатах исследований могут быть связаны с различиями в возрасте испытуемых, исходном состоянии здоровья, дозе эстрогена, подготовке, способе введения или одновременном воздействии прогестагена, и останавливают некоторых от рекомендации эстрогена для профилактики ИБС^{3,57,85}, в то время как другие^{13,82} допускают, что раннее применение терапии эстрогенами может обеспечить пользу для сосудов. Сходство в исследованиях, которые предоставили доказательства в поддержку гипотезы о сроках, включает пероральное введение препаратов эстрогена в дозах, эквивалентных или превышающих 0,625 мг ККЭ, с незначительным воздействием прогестагенов или без него,

в течение ≥ 5 лет молодым женщинам (в возрасте до 60 лет), близким по времени к менопаузе (до 6 лет)⁷⁴. Основываясь на этих выводах, некоторые группы, в том числе IMS, ссылаются на возможность первичной профилактики, даже несмотря на то, что ГТ не одобрена для этого показания⁸².

Продолжительность терапии

Возникают вопросы относительно продолжении гормональной терапии по мере старения женщины или возобновлении гормональной терапии в случае рецидива ВМС после прекращения приема⁹³. К сожалению, недостаток научно обоснованных данных относительно безопасности прекращения и возобновления или продолжения терапии в течение длительного периода времени для женщин, которые начали гормональную терапию во время менопаузы для облегчения ВМС, ставит под сомнение способность давать четкие рекомендации. Клинический консенсус допускает продолжение МГТ у здоровых женщин возрасте до 65 лет без противопоказаний после ежегодного обсуждения ожидаемых рисков и преимуществ и повторной оценки индивидуального состояния здоровья^{57,82-85}. Разумные меры включают снижение дозы и выбор между трансдермальными и пероральными препаратами эстрогена⁹³. Если новые соображения здоровья изменяют профиль безопасности, переход на негормональную терапию для облегчения симптомов может быть наиболее разумным подходом.

Рекомендации при ранней менопаузе или преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ)

Несмотря на то, что 18-летнее наблюдение за WHI не выявило увеличения смертности ни в одной возрастной группе⁷⁵, было предположено преимущество в отношении смертности для женщин с ранней менопаузой из-за двусторонней сальпингоофорэктомии (БСО). При применении только конъюгированных конских эстрогенов (после гистерэктомии) и БСО в возрасте 50–59 лет смертность снижалась на 32%; а для лиц с БСО в возрасте до 45 лет смертность снизилась на 40%⁸⁰. Для женщин с преждевременной недостаточностью яичников или ранней менопаузой универсальные рекомендации включают – при отсутствии противопоказаний или повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний или рака молочной железы – начало гормональной терапии сразу после постановки диагноза и

продолжение до предполагаемого возраста естественной менопаузы, когда целесообразность продолжения может быть пересмотрена^{57,83,85,94-99}.

Большинство исследований выявили связь ПНЯ с риском сердечно-сосудистых заболеваний в среднем возрасте^{22,68,100,101}. В Канадском лонгитюдном исследовании старения женщины с ПНЯ имели более высокую 10-летнюю шкалу риска по шкале Фрамингем, чем женщины с естественной менопаузой в ожидаемом возрасте, что сопоставимо с теми, у кого была хирургическая менопауза. Большинство, но не все, подтверждают вывод о повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с ПНЯ¹⁰³. Менделевское рандомизационное исследование, которое обнаружило повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний (фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность и инсульт) с более ранним возрастом первых родов, количеством живорождений и более ранним возрастом менархе, не обнаружило связи с возрастом наступления менопаузы. Эти сообщения носят провокационный характер и подчеркивают необходимость проведения дополнительных исследований для установления риска сердечно-сосудистых заболеваний и подтверждения практических рекомендаций.

Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

В последние 5 лет в обновленных рекомендациях по первичной профилактике ССЗ у женщин акцент делается на скрининге факторов риска, специфичных для пола^{11,105,106}. Принятие взгляда на жизненный путь с вниманием к репродуктивным факторам женщин, как описано в этом документе IMS, будет полезно для клиницистов уже сейчас. Мы надеемся, что в будущем риски, связанные с половой принадлежностью, будут включены в стандартизированные калькуляторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Тщательный мониторинг и ранняя модификация признанных кардиометаболических факторов являются ключевыми стратегиями, которые, по крайней мере, частично снизят повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, вызванный этими репродуктивными факторами.

С точки зрения образа жизни (физические упражнения, диета, контроль веса, отказ от курения) рекомендации по профилактике универсальны. В дополнение к этим мерам, WHF, миссия которой заключается в обращении ко всем нациям/этническим группам, также рекомендует избегать алкоголя и стресса. С точки зрения оценки и контроля артериального

давления, уровня глюкозы и холестерина в крови, рекомендации WHF такие же, как и в США и других развитых странах.

Одна из принятых стратегий состоит из поощрения пяти моделей поведения в отношении здоровья (лучше питаться, быть более физически активным, отказаться от табака, восстановить здоровый сон и контролировать вес), а также рекомендации по контролю трех факторов риска: липидов крови, глюкозы в крови и артериального давления)¹⁰⁷. Концепция «наилучшего здоровья сердечно-сосудистой системы» включает в себя достижение всех этих целей¹⁰⁷. В США, однако, распространенность идеального здоровья сердечно-сосудистой системы составляет менее 1%. Число лиц с ≥ 5 показателями на идеальном уровне уменьшается с возрастом: для подростков в период полового созревания — 45%; в возрасте 20–39 лет, пик детородного возраста, — всего 32%, в 40–59 лет — менопаузальный переход — только 11%, а к ≥ 60 годам, когда присутствуют проявления ССЗ, только 4% достигают этой цели¹⁰⁷. Преимущества стремления к идеальному СС здоровью хорошо известны. В дополнение к заметному снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности фактические данные свидетельствуют о снижении риска развития рака, деменции, терминальной стадии почечной недостаточности и хронической обструктивной болезни легких. Можно ожидать улучшения когнитивных функций и качества жизни, увеличения продолжительности жизни и снижения расходов на здравоохранение¹⁰⁷.

С глобальной точки зрения, остаются неотложные задачи по предотвращению сердечно-сосудистых заболеваний для всех. Необходимо учитывать психологические, расовые, этнические, социально-экономические, географические и экологические условия, которые приводят к неравенству в доступе к медицинскому обслуживанию, ресурсам для укрепления здоровья и сердечно-сосудистой системы³. Комиссия журнала «Ланцет» представила обзор конкретных условий, которые следует учитывать в отдельных географических регионах мира при определении и реализации стратегий профилактики³. Осведомленность клиницистов о расовых и этнических различиях в факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний и профилактических методах лечения в их родной стране является важным шагом для эффективного лечения¹⁰⁸.

Окончательные итоговые рекомендации Комиссии журнала «Ланцет» включают:

- (1) Восполнить пробел в знаниях с помощью надлежащих клинических исследований и систем медицинского надзора;
- (2) повысить осведомленность женщин о сердечно-сосудистых заболеваниях посредством просвещения;
- (3) Воздействовать на хорошо известные, специфичные для пола и недостаточно распознанные факторы риска посредством скрининга, выявления и раннего вмешательства;
- (4) Укреплять системы здравоохранения и привлекать медицинских работников.

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

- Немалое число ключевых репродуктивных аспектов может быть связано с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний у женщин.
- Разработка перечня ключевых репродуктивных аспектов, связанных с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, помогла бы практикующим врачам собрать соответствующую историю болезни у своих пациенток, усилить наблюдение за традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и рекомендовать соответствующие профилактические меры.
- Включение в официальные калькуляторы риска ССЗ контрольных точек с учетом гендерных особенностей повысило бы общую осведомленность и подтвердило бы их важность.
- Ожидается, что принятие профилактических мер на ранней стадии, когда репродуктивный фактор первоначально определен, улучшит исходы ССЗ.
- Усиление профилактических мер при каждом посещении клиники повысит осведомленность женщин о сердечно-сосудистых заболеваниях и будет способствовать профилактическим усилиям.

Потенциальный конфликт интересов Автор сообщает, что является членом Совета по мониторингу данных и безопасности клинических исследований ICON от имени Mithra Pharmaceuticals.

Автор самостоятельно несет ответственность за содержание и написание статьи.

Source of funding Nil.

References

1. World Heart Federation. What is cardiovascular disease? Available at <https://world-heart-federation.org/what-is-cvd/>; accessed 6/24/23.
2. World Heart Federation. Women & CVD. Available at <https://world-heart-federation.org/what-we-do/women-cvd/>; accessed 6/24/23.
3. Vogel B, Acevedo M, Appelman Y, et al. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. *Lancet*. 2021 Jun 19;397(10292):2385-2438. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00684-X.
4. Wenger NK, Lloyd-Jones DM, Elkind MSV, 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 Jun 7;145(23): e1059-e1071. doi: 10.1161/CIR.0000000000001071.
5. Mosca L, Linfante AH, Benjamin EJ, et al. National study of physician awareness and adherence to cardiovascular disease prevention guidelines. *Circulation*. 2005 Feb 1;111(4):499-510. doi: 10.1161/01.CIR.0000154568.43333.82.
6. Leifheit-Limson EC, D'Onofrio G, Daneshvar M, et al. Sex Differences in Cardiac Risk Factors, Perceived Risk, and Health Care Provider Discussion of Risk and Risk Modification Among Young Patients with Acute Myocardial Infarction: The VIRGO Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Nov 3;66(18):1949-1957. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.859.
7. Cushman M, Shay CM, Howard VJ, et al. American Heart Association. 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 Feb 16;143(7): e239-e248. doi: 10.1161/CIR.0000000000000907.
8. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, et al. Acute myocardial infarction in women. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 133:916–947.
9. Stuenkel CA. Do we have new preventive strategies for optimizing cardiovascular health in women? *Climacteric*. 2019 Apr;22(2):133-139. doi: 10.1080/13697137.2018.1561665.
10. Aggarwal NR, Patel HN, Mehta LS, et al. Sex Differences in Ischemic Heart Disease: Advances, Obstacles, and Next Steps. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018 Feb;11(2): e004437. doi: 10.1161/CIRCOOUTCOMES.117.004437.

11. Agarwala A, Michos ED, Samad Z, et al. The Use of Sex-Specific Factors in the Assessment of Women's Cardiovascular Risk. *Circulation*. 2020 Feb 18;141(7):592-599. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043429.
12. Elder P, Sharma G, Gulati M, Michos ED. Identification of female-specific risk enhancers throughout the lifespan of women to improve cardiovascular disease prevention. *Am J Prev Cardiol*. 2020 Jun 6; 2:100028. doi: 10.1016/j.ajpc.2020.100028.
13. Maas AHEM, 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 Mar 7;42(10):967-984. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1044. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022 Jul 1;43(25):2372.
14. O'Kelly AC, Michos ED, Shufelt CL, et al. Pregnancy and Reproductive Risk Factors for Cardiovascular Disease in Women. *Circ Res*. 2022 Feb 18;130(4):652-672. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319895.
15. Kim C, Catov J, Schreiner PJ, et al. Women's Reproductive Milestones and Cardiovascular Disease Risk: A Review of Reports and Opportunities from the CARDIA Study. *J Am Heart Assoc*. 2023 Mar 7;12(5): e028132. doi: 10.1161/JAHA.122.028132.
16. Nappi RE, Chedraui P, Lambrinoudaki I, Simoncini T. Menopause 1. Menopause: a cardiometabolic transition. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10:442-456.
17. Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu LS, Badimon L, et al. Women, lipids, and atherosclerotic cardiovascular disease: a call to action from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2023 Aug 23: ehad472. doi: 10.1093/eurheartj/ehad472.
18. Xiao B, Velez Edwards DR, Lucas A, et al. Regeneron Genetics Center. Inference of Causal Relationships Between Genetic Risk Factors for Cardiometabolic Phenotypes and Female-Specific Health Conditions. *J Am Heart Assoc*. 2023 Mar 7;12(5): e026561. doi: 10.1161/JAHA.121.026561.
19. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA 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 Jun 18;139(25): e1082-e1143. doi: 10.1161/CIR.0000000000000625.
Erratum in: Circulation. 2019 Jun 18;139(25): e1182-e1186.
20. ACOG Committee Opinion No. 651: Menstruation in Girls and Adolescents: Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign. *Obstet Gynecol.* 2015 Dec;126(6): e143-e146. doi: 10.1097/AOG.0000000000001215.
 21. Ley SH, Li Y, Tobias DK, et al. Duration of Reproductive Life Span, Age at Menarche, and Age at Menopause Are Associated with Risk of Cardiovascular Disease in Women. *J Am Heart Assoc.* 2017 Nov 2;6(11): e006713. doi: 10.1161/JAHA.117.006713.
 22. Okoth K, Chandan JS, Marshall T, et al. Association between the reproductive health of young women and cardiovascular disease in later life: umbrella review. *BMJ.* 2020 Oct 7;371:m3502. doi: 10.1136/bmj.m3502. Erratum in: *BMJ.* 2020 Oct 14;371:m3963.
 23. Wang YX, Arvizu M, Rich-Edwards JW, et al. Menstrual cycle regularity and length across the reproductive lifespan and risk of premature mortality: prospective cohort study. *BMJ.* 2020 Sep 30;371:m3464. doi: 10.1136/bmj.m3464.
 24. Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends Cardiovasc Med.* 2020 Oct;30(7):399-404. doi: 10.1016/j.tcm.2019.08.010.
 25. Zhang J, Xu JH, Qu QQ, Zhong GQ. Risk of Cardiovascular and Cerebrovascular Events in Polycystic Ovarian Syndrome Women: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Front Cardiovasc Med.* 2020 Nov 12; 7:552421. doi: 10.3389/fcvm.2020.552421.
 26. Cardiovascular Risk Across the Lifespan for Polycystic Ovary Syndrome Workshop, October 22, 2021 <https://www.nhlbi.nih.gov/events/2021/cardiovascular-risk-across-lifespan-polycystic-ovary-syndrome-workshop>. Accessed 26 Jun 2023.
 27. Teede HJ, Thien Tay C, Laven JJE, et al. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2023 Aug 15: dgad463. doi: 10.1210/clinem/dgad463
 28. Shufelt CL, Torbati T, Dutra E. Hypothalamic Amenorrhea and the Long-Term Health Consequences. *Semin Reprod Med.* 2017 May;35(3):256-262. doi: 10.1055/s-0037-1603581.
 29. Kuehn BM. Rising Heart Risks for Young Women Linked to Low Estrogen. *Circulation.* 2019 Jan 22;139(4):549-550. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038754.

30. Kaplan JR, Manuck SB, Anthony MS, Clarkson TB. Premenopausal social status and hormone exposure predict postmenopausal atherosclerosis in female monkeys. *Obstet Gynecol.* 2002; 99:381–8.
31. Bairey Merz CN, Berga S, Cook-Weins G, et al. OR19-6 Functional Hypothalamic Amenorrhea and Preclinical Cardiovascular Disease. *J Endocr Soc.* 2022 Nov 1;6(Suppl 1): A249. doi: 10.1210/jendso/bvac150.512.
32. Johansson T, Fowler P, Ek WE, et al. Oral Contraceptives, Hormone Replacement Therapy, and Stroke Risk. *Stroke.* 2022 Oct;53(10):3107-3115. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.038659.
33. US Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016 (US MEC). Source: [Division of Reproductive Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion.](#) Last Reviewed: March 27, 2023. https://www.cdc.gov/reproductivehealth/contraception/mmwr/mec/appendixD.html#mec_personal. Accessed 6 Sept 2023.
34. Fabunmi OA, Dlodla PV, Nkambule BB. Investigating cardiovascular risk in premenopausal women on oral contraceptives: Systematic review with meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2023 Apr 25; 10:1127104. doi: 10.3389/fcvm.2023.1127104.
35. UpToDate. Combined estrogen-progestin contraception: Side effects and health concerns. Last updated 27 Mar 2023. https://www.uptodate.com/contents/combined-estrogen-progestin-contraception-side-effects-and-health-concerns/print?search=risks%20and%20benefit%20of%20progestogens%20in%20oral%20contraceptives&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2. Accessed 6 Sep 2023.
36. Barsky L, Shufelt C, Lauzon M, et al. Prior Oral Contraceptive Use and Longer-Term Mortality Outcomes in Women with Suspected Ischemic Heart Disease. *J Womens Health (Larchmt).* 2021 Mar;30(3):377-384. doi: 10.1089/jwh.2020.8743.
37. Farland LV, Wang YX, Gaskins AJ, et al. Infertility and Risk of Cardiovascular Disease: A Prospective Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2023 Mar 7;12(5): e027755. doi: 10.1161/JAHA.122.027755.

38. Lau ES, Wang D, Roberts M, et al. Infertility and Risk of Heart Failure in the Women's Health Initiative. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Apr 26;79(16):1594-1603. doi: 10.1016/j.jacc.2022.02.020.
39. Zahid S, Hashem A, Minhas AS, et al. Cardiovascular Complications During Delivery Admissions Associated with Assisted Reproductive Technology (from a National Inpatient Sample Analysis 2008 to 2019). *Am J Cardiol*. 2023 Jan 1; 186:126-134. doi: 10.1016/j.amjcard.2022.08.037.
40. Brown HL, Warner JJ, Gianos E, et al. American Heart Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. Promoting Risk Identification and Reduction of Cardiovascular Disease in Women Through Collaboration with Obstetricians and Gynecologists: A Presidential Advisory from the American Heart Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Circulation*. 2018 Jun 12;137(24):e843-e852. doi: 10.1161/CIR.0000000000000582.
41. Hauspurg A, Ying W, Hubel CA, et al. Adverse pregnancy outcomes and future maternal cardiovascular disease. *Clin Cardiol*. 2018 Feb;41(2):239-246. doi: 10.1002/clc.22887.
42. Stuart JJ, Tanz LJ, Rimm EB, et al. Cardiovascular Risk Factors Mediate the Long-Term Maternal Risk Associated with Hypertensive Disorders of Pregnancy. *J Am Coll Cardiol*. 2022 May 17;79(19):1901-1913. doi: 10.1016/j.jacc.2022.03.335.
43. Rayes B, Ardissino M, Slob EAW, et al. Association of Hypertensive Disorders of Pregnancy with Future Cardiovascular Disease. *JAMA Netw Open*. 2023 Feb 1;6(2): e230034. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.0034.
44. Khan SS, Brewer LC, Canobbio MM, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Hypertension; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Peripheral Vascular Disease; and Stroke Council. Optimizing Prepregnancy Cardiovascular Health to Improve Outcomes in Pregnant and Postpartum Individuals and Offspring: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2023 Feb 14;147(7): e76-e91. doi: 10.1161/CIR.0000000000001124.
45. Yang L, Huang C, Zhao M, et al. Maternal hypertensive disorders during pregnancy and the risk of offspring diabetes mellitus in childhood, adolescence, and early adulthood: a

- nationwide population-based cohort study. *BMC Med.* 2023 Feb 16;21(1):59. doi: 10.1186/s12916-023-02762-5.
46. Mehta LS, Warnes CA, Bradley E, et al. American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Stroke Council. Cardiovascular Considerations in Caring for Pregnant Patients: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020 Jun 9;141(23): e884-e903. doi: 10.1161/CIR.0000000000000772. Erratum in: *Circulation.* 2020 Jun 9;141(23): e904. Erratum in: *Circulation.* 2021 Mar 23;143(12): e792-e793.
 47. Parikh NI, Gonzalez JM, Anderson CAM, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and the Stroke Council. 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 May 4;143(18): e902-e916. doi: 10.1161/CIR.0000000000000961.
 48. Jowell AR, Sarma AA, Gulati M, et al. Interventions to Mitigate Risk of Cardiovascular Disease After Adverse Pregnancy Outcomes: A Review. *JAMA Cardiol.* 2022 Mar 1;7(3):346-355. doi: 10.1001/jamacardio.2021.4391. Erratum in: *JAMA Cardiol.* 2023 Jun 14.
 49. Graves CR, Woldemichael RM, Davis SF. Cardio-Obstetrics: Moving Beyond Programming to Action. *J Am Heart Assoc.* 2023 Mar 7;12(5): e028141. doi: 10.1161/JAHA.122.028141.
 50. Mehta LS, Watson KE, Barac A, et al. American Heart Association Cardiovascular Disease in Women and Special Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2018 Feb 20;137(8): e30-e66. doi: 10.1161/CIR.0000000000000556. Erratum in: *Circulation.* 2019 Aug 27;140(9): e543.

51. KC M, Fan J, Hyslop T, et al. Relative Burden of Cancer and Noncancer Mortality Among Long-Term Survivors of Breast, Prostate, and Colorectal Cancer in the US. *JAMA Netw Open*. 2023 Jul 3;6(7): e2323115. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.23115.
52. Khosrow-Khavar F, Filion KB, Bouganim N, et al. Aromatase Inhibitors and the Risk of Cardiovascular Outcomes in Women with Breast Cancer: A Population-Based Cohort Study. *Circulation*. 2020 Feb 18;141(7):549-559. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044750.
53. Barish R, Lynce F, Unger K, Barac A. Management of Cardiovascular Disease in Women with Breast Cancer. *Circulation*. 2019 Feb 19;139(8):1110-1120. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039371.
54. Carlson LE, Watt GP, Tonorezos ES, et al. WECARE Study Collaborative Group. Coronary Artery Disease in Young Women After Radiation Therapy for Breast Cancer: The WECARE Study. *JACC CardioOncol*. 2021 Sep 21;3(3):381-392. doi: 10.1016/j.jacc.2021.07.008.
55. Jacobs JEJ, L'Hoyes W, Lauwens L, et al. Mortality and Major Adverse Cardiac Events in Patients with Breast Cancer Receiving Radiotherapy: The First Decade. *J Am Heart Assoc*. 2023 Apr 18;12(8): e027855. doi: 10.1161/JAHA.122.027855.
56. Okwuosa TM, Morgans A, Rhee JW, et al. American Heart Association Cardio-Oncology Subcommittee of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; and Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. Impact of Hormonal Therapies for Treatment of Hormone-Dependent Cancers (Breast and Prostate) on the Cardiovascular System: Effects and Modifications: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med*. 2021 Jun;14(3): e000082. doi: 10.1161/HCG.0000000000000082.
57. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Nov;100(11):3975-4011. doi: 10.1210/jc.2015-2236.
58. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, et al. American Heart Association Prevention Science Committee of the Council on Epidemiology and Prevention; and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement from the American

- Heart Association. *Circulation*. 2020 Dec 22;142(25): e506-e532. doi: 10.1161/CIR.0000000000000912.
59. Tepper PG, Brooks MM, Randolph JF Jr, et al. Characterizing the trajectories of vasomotor symptoms across the menopausal transition. *Menopause*. 2016 Oct;23(10):1067-74. doi: 10.1097/GME.0000000000000676.
 60. Choi HR, Chang Y, Kim Y, et al. Ideal Cardiovascular Health Metrics and Risk of Incident Early-Onset Vasomotor Symptoms Among Premenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Aug 18;107(9):2666-2673. doi: 10.1210/clinem/dgac327.
 61. Thurston RC. Vasomotor symptoms: natural history, physiology, and links with cardiovascular health. *Climacteric*. 2018 Apr;21(2):96-100. doi: 10.1080/13697137.2018.1430131.
 62. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, et al. Vasomotor menopausal symptoms and risk of cardiovascular disease: a pooled analysis of six prospective studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Dec;223(6): 898.e1-898.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2020.06.039.
 63. Thurston RC, Aslanidou Vlachos HE, Derby CA, et al. Menopausal Vasomotor Symptoms and Risk of Incident Cardiovascular Disease Events in SWAN. *J Am Heart Assoc*. 2021 Feb 2;10(3): e017416. doi: 10.1161/JAHA.120.017416.
 64. Cortés YI, Conant R, Catov JM, et al. Impact of nulliparity, hypertensive disorders of pregnancy, and gestational diabetes on vasomotor symptoms in midlife women. *Menopause*. 2020 Dec;27(12):1363-1370. doi: 10.1097/GME.0000000000001628.
 65. Faubion SS, King A, Kattah AG, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and menopausal symptoms: a cross-sectional study from the data registry on experiences of aging, menopause, and sexuality. *Menopause*. 2020 Aug 17;28(1):25-31. doi: 10.1097/GME.0000000000001638.
 66. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, et al. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Public Health*. 2019 Nov;4(11): e553-e564. doi: 10.1016/S2468-2667(19)30155-0.
 67. Mishra SR, Chung HF, Waller M, Mishra GD. Duration of estrogen exposure during reproductive years, age at menarche and age at menopause, and risk of cardiovascular disease events, all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2021 Apr;128(5):809-821. doi: 10.1111/1471-0528.16524.

68. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, et al. Association of Premature Natural and Surgical Menopause with Incident Cardiovascular Disease. *JAMA*. 2019 Dec 24;322(24):2411-2421. doi: 10.1001/jama.2019.19191.
69. Hall PS, Nah G, Howard BV, et al. Reproductive Factors and Incidence of Heart Failure Hospitalization in the Women's Health Initiative. *J Am Coll Cardiol*. 2017 May 23;69(20):2517-2526. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.557.
70. Appiah D, Winters SJ, Hornung CA. Bilateral oophorectomy and the risk of incident diabetes in postmenopausal women. *Diabetes Care*. 2014;37(3):725-33. doi: 10.2337/dc13-1986.
71. Manson JE, Woodruff TK. Reproductive Health as a Marker of Subsequent Cardiovascular Disease: The Role of Estrogen. *JAMA Cardiol*. 2016 Oct 1;1(7):776-777. doi: 10.1001/jamacardio.2016.2662.
72. Laven JSE. Genetics of Menopause and Primary Ovarian Insufficiency: Time for a Paradigm Shift? *Semin Reprod Med*. 2020 Sep;38(4-05):256-262. doi: 10.1055/s-0040-1721796.
73. Zhu D, Chung HF, Pandeya N, et al. Premenopausal cardiovascular disease and age at natural menopause: a pooled analysis of over 170,000 women. *Eur J Epidemiol*. 2019 Mar;34(3):235-246. doi: 10.1007/s10654-019-00490-w.
74. Stuenkel CA. Menopausal Hormone Therapy and the Role of Estrogen. *Clin Obstet Gynecol*. 2021 Dec 1;64(4):757-771. doi: 10.1097/GRF.0000000000000648.
75. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA*. 1995 Jan 18;273(3):199-208. Erratum in: *JAMA* 1995 Dec 6;274(21):1676.
76. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998 Aug 19;280(7):605-13. doi: 10.1001/jama.280.7.605.
77. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007 Apr 4;297(13):1465-77. doi: 10.1001/jama.297.13.1465. Erratum in: *JAMA*. 2008 Mar 26;299(12):1426.
78. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended post stopping phases of the Women's Health

- Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013 Oct 2;310(13):1353-68. doi: 10.1001/jama.2013.278040.
79. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al. WHI Investigators. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA*. 2017 Sep 12;318(10):927-938. doi: 10.1001/jama.2017.11217.
80. Manson JE, Aragaki AK, Bassuk SS, et al. WHI Investigators. Menopausal Estrogen-Alone Therapy and Health Outcomes in Women with and Without Bilateral Oophorectomy: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2019 Sep 17;171(6):406-414. doi: 10.7326/M19-0274.
81. Zhang GQ, Chen JL, Luo Y, et al. Menopausal hormone therapy and women's health: An umbrella review. *PLoS Medicine*. 2021;18(8): e1003731.
82. Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS (International Menopause Society) recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19:109-150. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166.
83. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Guideline on menopause— Diagnosis and management. Published 12 November 2015; updated 5 December 2019). Available at www.nice.org.uk/guidance/ng23.
84. ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol*. 2014 Jan;123(1):202-216. doi: 10.1097/01.AOG.0000441353.20693.78. Erratum in: *Obstet Gynecol*. 2016 Jan;127(1):166. Erratum in: *Obstet Gynecol*. 2018 Mar;131(3):604.
85. “The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society” Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022 Jul 1;29(7):767-794. doi: 10.1097/GME.0000000000002028.
86. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007;115:840.
87. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:340.

88. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, et al. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost* 2012;10:2277.
89. Clarkson TB, Melendez GC, Appt SE. Timing hypothesis for postmenopausal hormone therapy: its origin, current status, and future. *Menopause* 2013;20:342-353.
90. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012;345:e6409.
91. Harman SM, Black DM, Naftolin F, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women. *Ann Intern Med* 2014;161:249–260.
92. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, et al. for the ELITE Research Group. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med* 2016;374:1221–1230.
93. Stuenkel CA. Managing menopausal vasomotor symptoms in older women. *Maturitas*. 2021 Jan; 143:36-40. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.08.005.
94. Committee Opinion No. 698: Hormone Therapy in Primary Ovarian Insufficiency. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2017 May;129(5): e134-e141. doi: 10.1097/AOG.0000000000002044.
95. Neves-e-Castro M, Birkhauser M, Samsioe G, et al. EMAS position statement: The ten-point guide to the integral management of menopausal health. *Maturitas* 2015; 81:88-92. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.02.003.
96. Webber L, Davies M, Anderson R, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2016 May;31(5):926-937.
97. Panay N, Anderson R, Nappi R, et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society white paper. *Climacteric*. 2020;23(5):426-446.
98. Stuenkel CA, Gompel A, Davis SR, et al. Approach to the Patient with New-Onset Secondary Amenorrhea: Is This Primary Ovarian Insufficiency? *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Feb 17;107(3):825-835. doi: 10.1210/clinem/dgab766.
99. Stuenkel CA, Gompel A. Primary Ovarian Insufficiency. *N Engl J Med*. 2023 Jan 12;388(2):154-163. doi: 10.1056/NEJMcp2116488.

100. Liu J, Jin X, Liu W, et al. The risk of long-term cardiometabolic disease in women with premature or early menopause: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2023 Mar 21; 10:1131251. doi: 10.3389/fcvm.2023.1131251.
101. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, et al. Type of menopause, age of menopause and variations in the risk of incident cardiovascular disease: pooled analysis of individual data from 10 international studies. *Hum Reprod.* 2020 Aug 1;35(8):1933-1943. doi: 10.1093/humrep/deaa124.
102. Price MA, Alvarado BF, Rosendaal NTA, et al. Early and surgical menopause associated with higher Framingham Risk Scores for cardiovascular disease in the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Menopause* 2021 Jan 428(5):484-490.
103. Gunning MN, Meun C, van Rijn BB, et al. CREW consortium. The cardiovascular risk profile of middle age women previously diagnosed with premature ovarian insufficiency: A case-control study. *PLoS One.* 2020; 71 Mar 5;15(3): e0229576. doi: 10.1371/journal.pone.0229576.
104. Ardissino M, Slob EAW, Carter P, et al. Sex-Specific Reproductive Factors Augment Cardiovascular Disease Risk in Women: A Mendelian Randomization Study. *J Am Heart Assoc.* 2023 Mar 7;12(5): e027933. doi: 10.1161/JAHA.122.027933.
105. Cho L, Davis M, Elgendy I, et al. ACC CVD Women's Committee Members. Summary of Updated Recommendations for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020 May 26;75(20):2602-2618. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.060.
106. Ivey SL, Hanley HR, Taylor C, et al. Right Care Women's Cardiovascular Writing Group. Early identification and treatment of women's cardiovascular risk factors prevents cardiovascular disease, saves lives, and protects future generations: Policy recommendations and take action plan utilizing policy levers. *Clin Cardiol.* 2022 Nov;45(11):1100-1106. doi: 10.1002/clc.23921.
107. Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CAM, et al. American Heart Association. 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 Aug 2;146(5): e18-e43. doi: 10.1161/CIR.0000000000001078.

108. Mehta LS, Velarde GP, Lewey J, et al. American Heart Association Cardiovascular Disease and Stroke in Women and Underrepresented Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Hypertension; Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Peripheral Vascular Disease; and Stroke Council. Cardiovascular Disease Risk Factors in Women: The Impact of Race and Ethnicity: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2023 May 9;147(19):1471-1487. doi: 10.1161/CIR.0000000000001139.

Таблица 1. Репродуктивные факторы, влияющие на риск сердечно-сосудистых заболеваний у женщин.

Менструальный цикл

Цикличность/нерегулярность менструального цикла

Раннее менархе

Синдром поликистозных яичников

Функциональная гипоталамическая аменорея

Гормональная контрацепция

Бесплодие/лечение бесплодия

Неблагоприятные исходы беременности

Преэклампсия

Гестационная гипертензия

Гестационный диабет

Выкидыш

Мертворождение

Отслойка плаценты

Преждевременные роды

Низкая масса тела при рождении

Маловесный для гестационного возраста

Число родов (< 1 или ≥ 5)

Рак молочной железы

Химиотерапия

Лучевая терапия

Эндокринная терапия

Менопауза

Метаболический синдром

Вазомоторные симптомы

Сокращение продолжительности репродуктивного периода

Ранняя менопауза и преждевременная недостаточность яичников

Менопаузальная гормональная терапия

Таблица 2. Репродуктивные вехи и риск сердечно-сосудистых заболеваний у женщин.

Повышение риска	Комбинированный сердечно-сосудистый исход	Ишемическая болезнь сердца	Инсульт	Сердечная недостаточность
В 3 раза	–	–	–	Повторяющаяся преэклампсия
В 2 раза	Преэклампсия, мертворождение, преждевременные роды	Преэклампсия, повторяющаяся преэклампсия, преждевременные роды, гестационный диабет	КОК, преэклампсия, повторяющаяся преэклампсия	
В 1,5–1,9 раза	Гестационная гипертензия, отслойка плаценты, ПНЯ, гестационный диабет	КОК, ранняя менопауза, ПНЯ, привычный выкидыш	КОК, повторяющаяся преэклампсия, преждевременные роды, гестационный диабет	
< в 1,5 раза	Раннее менархе, СПКЯ, ранняя менопауза	Выкидыш, СПКЯ, преждевременные роды, симптомы менопаузы	СПКЯ	
Уменьшенный	Более длительное грудное вскармливание			

КОК - комбинированные оральные контрацептивы; ПНЯ - преждевременная недостаточность яичников; СПКЯ - синдром поликистозных яичников

Данные взяты из Okoth K, et al. *BMJ* 2020 Oct 7, Таблица 1, Сводные выводы и текст²²