

Эндотелиальная дисфункция в контексте нарушений здоровья женщин от менархе до менопаузы

И. В. Кузнецова, д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии № 1

Институт клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

Endothelial dysfunction in context of women's health disorders from menarche to menopause

I. V. Kuznetsova

First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

Резюме

Эндотелиальная функция является важнейшим компонентом обеспечения гомеостаза, позволяющим контролировать состояние сосудистого русла и обеспечение кровоснабжения органов как в физиологических условиях, так и при действии различных повреждающих факторов. Нарушение функции эндотелия связано с обширным спектром патологических состояний и заболеваний, в патогенезе которых участвует сосудистое звено. Понимание объединяющей роли эндотелиальной дисфункции в патологии разных областей медицины позволяет, во-первых, прогнозировать развитие серьезных социально-значимых болезней, таких как сердечно-сосудистые заболевания, остающиеся главной причиной смертности среди женщин. В частности, в последнее десятилетие были идентифицированы несколько специфичных для женской популяции кардиоваскулярных факторов риска, таких как гипертензивные осложнения беременности и менопаузальные вазомоторные симптомы, обусловленные, в свою очередь, эндотелиальной дисфункцией. Во-вторых, своевременное лечение эндотелиоза приостанавливает или полностью предотвращает как преходящие нарушения, связанные с эндотелиальной дисфункцией, так и их тяжелые последствия. В этой связи представляет интерес лекарственная группа гликозаминогликанов и ее представитель сулодексид.

Ключевые слова: эндотелий, эндотелиальная дисфункция, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска, синдром поликистозных яичников, преэклампсия, приливы жара, гликозаминогликаны, сулодексид.

Summary

Endothelial function is an essential component of providing homeostasis, which allows controlling the state of the vascular bed and ensuring blood supply to organs both under physiological conditions and under the influence of various damaging factors. Endothelial dysfunction is associated with a wide range of pathological conditions and diseases, in the pathogenesis of which the vascular link is involved. Understanding the unifying role of endothelial dysfunction in the pathology of different fields of medicine allows, firstly, to predict the development of serious socially significant diseases, such as cardiovascular diseases, which remain the main cause of death among women. In particular, over the past decade, several cardiovascular risk factors specific to the female population have been identified, such as hypertensive pregnancy complications and menopausal vasomotor symptoms, which, in turn, are caused by endothelial dysfunction. Secondly, timely treatment of endotheliosis suspends or completely prevents both transient disorders associated with endothelial dysfunction and their serious consequences. In this regard, the drug group of glycosaminoglycans and its representative sulodexide are of interest.

Key words: endothelium, endothelial dysfunction, cardiovascular disease, risk factors, polycystic ovary syndrome, preeclampsia, hot flashes, glycosaminoglycans, sulodexide.

Эндотелий представляет собой внутреннюю выстилку сосудов, выполняющую ряд важнейших гомеостатических функций, включая регуляцию сосудистого тонуса и свертывания крови как в процессе обычной жизнедеятельности, так и в условиях действия вредоносных факторов окружающей среды [1, 2]. Осуществляя эти функции, эндотелиоциты синтезируют и высвобождают в просвет сосуда ряд молекул. Оксид азота (NO), простациклин (PGI₂), тканевой активатор плазминогена (t-PA), эктоАДФаза, аннексин II и тромбомодулин относятся к антитромботическим факторам, а фактор Виллебранда, ингибиторы активатора плазминогена 1 и 2 (PAI-1, PAI-2), тканевой тромбопластин, напротив, увеличивают тромбогенный потенциал. Адгезию лейкоцитов ре-

гулируют Р-селектин, Е-селектин, молекулы внутриклеточной адгезии 1 (ICAM-1) и адгезии сосудистого эндотелия 1 (VCAM-1). За тонус сосудов отвечают эндотелин-1, эндотелиальный фактор гиперполяризации (EDHF), NO, PGI₂, а регуляцию роста сосудов обеспечивают фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), ангиостатины и другие вещества.

Тромбогенный и вазомоторный статус здорового эндотелия меняется в зависимости от сигналов, поступающих из кровотока и воспринимаемых гликокаликсом. В числе этих сигналов — молекулы коагуляционного каскада, провоспалительные и противовоспалительные цитокины, гормоны. В патологических условиях прямое повреждение эндотелия механическим действием, вирусной

инвазией, эндотоксинами и другими компонентами клеточной стенки бактерий, иммунными комплексами, свободными радикалами кислорода, атерогенными факторами (окисленными липидами), гомоцистеином и прочими токсическими веществами вызывает ответную реакцию в виде экспрессии гликопротеинов экстрацеллюлярного матрикса с прокоагулянтной активностью, угнетением синтеза NO, ростом воспалительных реакций и адгезии тромбоцитов, дисрегуляцией градиента осмотического давления и транспорта липидов [3]. Восстановление целостности и функциональной стабильности эндотелия происходит после прекращения действия вредоносного фактора. Но при неблагоприятных внешних условиях либо хронических заболеваниях, свя-

занных со стойкими нарушениями метаболизма, эндотелий подвергается постоянному воздействию негативных факторов, что создает основу для возникновения острых или персистирующих нарушений его функций с исходом в сосудистые осложнения.

Причины эндотелиальной дисфункции у женщин

Одним из важнейших внешних факторов, нарушающих функции сосудистой стенки у обоих полов, является табакокурение. Несмотря на снижение частоты курения в Европе, оно остается очень распространенным и распространяется среди женщин, подростков и социально незащищенных лиц [4, 5]. Попытки табачной индустрии продвигать вместо курения нюхательный табак также в большей степени ориентированы на подростков и женщин [6]. Но вред никотина не уменьшается с изменением способа его доставки [5], а медики пока проигрывают табачную войну: в опросе EUROASPIRE IV среди пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) почти половина участников оказались постоянными курильщиками, не отказавшимися от вредной привычки, несмотря на опасное сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ) [7].

Описаны механизмы повреждающего действия курения на эндотелий. К ним относятся генерация свободных радикалов в лейкоцитах, адгезия активированных лейкоцитов и (или) тромбоцитов к эндотелию [8], активация адренергической системы с последующими вазоконстрикцией, снижением кровотока и ишемией тканей [9]. Важно, что даже пассивное курение связано с немедленной и пролонгированной редукцией капиллярного кровотока у здоровых лиц [10].

Другой известный фактор нарушения функции эндотелия — гипергомоцистеинемия [11]. Причины гипергомоцистеинемии связаны как с экзогенными, так и эндогенными факторами. Недостаточное потребление витаминов группы В, включая фолиевую кислоту, полиморфизмы генов ферментов цикла однокарбоновых кислот — очевидные факторы, вызывающие гипергомоцистеинемия. Менее очевидна роль эндокринного

дисбаланса, но клинические исследования показывают, что, по крайней мере, нарушения функции щитовидной железы и гипоестрогения ассоциированы с повышением уровня гомоцистеина в плазме крови [12].

Было показано, что гомоцистеин провоцирует избыточную экспрессию индуцируемой изоформы синтазы NO (iNOS), которая связана с генерацией супероксида кислорода вместо NO и ограничением биодоступности последнего для эндотелия. Супероксид кислорода прямо повреждает эндотелий, приводя к снижению способности тромбомодулина связывать тромбин и активировать антикоагулянты протеин С и протеин S. Под действием свободных радикалов и гомоцистеина в эндотелиоцитах повышается продукция тканевого тромбопластина и снижается синтез PGI₂. Простагландин обладает высокой антиагрегационной активностью, поэтому редукция его синтеза вызывает нарушения в тромбоцитарном звене гемостаза, которые выражаются в адгезии и агрегации тромбоцитов. Повреждающий эффект гомоцистеина на компоненты коагуляционного каскада возрастает пропорционально концентрации аминокислоты в плазме крови и длительности воздействия [13, 14].

Значительный вклад в возникновение эндотелиальной дисфункции, вне всяких сомнений, вносит ожирение. Его эффекты опосредуются повышенной продукцией свободных радикалов кислорода и провоспалительных медиаторов [15]. Реализация эндотелиальной дисфункции включает тот же механизм, что и при гипергомоцистеинемии, — экспрессию iNOS под действием провоспалительных цитокинов. Аналогичный универсальный механизм опосредует эндотелиоз при инфекционном воспалении: экспрессия iNOS и сопровождающий ее окислительный стресс возникают в результате стимулов липополисахаридов бактериальной стенки. Крайняя степень выраженности инфекционного эндотелиоза представлена клинической картиной сепсиса, но следует обратить внимание на общность патогенетических механизмов формирования сосудистых осложнений столь разных по происхождению заболе-

ваний как «безобидное» ожирение и смертельно опасное нарушение гемодинамики при сепсисе.

Специфические женские причины эндотелиальной дисфункции связаны с физиологическими и патологическими особенностями репродуктивной системы. В эпидемиологических исследованиях была показана ассоциация между характеристиками менструального цикла и артериальной гипертензией. Нерегулярные менструации и олигоменорея могут считаться потенциальными маркерами риска ССЗ, включая ИБС [16], хотя эта взаимосвязь подтверждается не во всех этнических группах [17]. Возможно, данный факт объясняется отличиями распространенности ожирения в разных популяциях, поскольку олигоменорея и пролонгированный менструальный цикл были связаны с гипертензией только у женщин с избыточным весом [18]. Такие характеристики менструального цикла, как продолжительность и объем менструальной кровопотери, тоже связаны с риском ССЗ у женщин с ожирением, конкретно это относится к увеличению продолжительности менструального кровотечения и сокращению объема кровопотери [18].

Патофизиология ассоциации между характеристиками менструального цикла и гипертензией состоит во влиянии метаболических нарушений на овариальную функцию. Нарушение баланса между андрогенами и эстрогенами, изменения фолликулогенеза [19], несвоевременное падение уровня секреции эстрадиола в ановуляторных циклах [20], его недостаточная абсолютная секреция, ввиду отсутствия преовуляторного пика, могут приводить к вариабельности менструального ритма, задержкам менструаций, удлинению менструального кровотечения при уменьшении его объема [21, 22]. Интересно, что недостаточность эстрадиола на уровне высокочувствительного к женским половым гормонам эндометрия трансформируется в «неприкрытую» прогестероном относительную гиперэстрогению и повышает риск рака эндометрия. Это объясняет патофизиологию триады Бохмана, постулирующую высокий риск рака тела матки у женщин с артериальной

гипертензией, ожирением и сахарным диабетом. Но менструальная дисфункция не просто отражает наведенные ожирением нарушения строидогенеза и фолликулогенеза и обусловленные измененным метаболизмом кардио-васкулярные риски. Эстрадиол независимо положительно влияет на вазодилатирующие способности эндотелия и редуцирует окислительный стресс [23, 24], следовательно, изменения его секреции могут нарушить функции сосудистой стенки.

Таким образом, расстройства фолликулогенеза и овуляторная дисфункция, с одной стороны, приводят к нерегулярным или пролонгированным циклам и, с другой стороны, провоцируют эндотелиальную дисфункцию. В дополнение к этому, у женщин с ожирением наблюдается более высокая амплитуда колебаний уровней половых гормонов в пределах менструального цикла по сравнению с женщинами, имеющими нормальный вес [25], что может дестабилизировать эндотелий. Сочетанное действие гормонального и метаболического дисбаланса обуславливает повышение риска артериальной гипертензии и ССЗ.

Еще одной гранью непростой проблемы взаимосвязи эндокринных нарушений и эндотелиальной дисфункции являются неоднозначные эффекты гормональной терапии. С одной стороны, применение гормонов сглаживает аномально высокие колебания секреции эндогенных стероидов, уменьшает риск негативного действия гиперандрогенемии на эндотелий, что положительно отзывается на его функции. С другой стороны, прогестины, как монопрепараты и в составе комбинированных лекарственных средств, уменьшают запасы микроэлементов [26], снижают антиоксидантный статус [27] и могут провоцировать окислительный стресс [28, 29]. Указанные особенности гормональных препаратов необходимо учитывать при планировании лечения и контрацепции у женщин, входящих в группу риска по развитию эндотелиальной дисфункции.

Роль дефицита эстрогенов в патогенезе дисфункции эндотелия становится очевидной после менопаузы,

когда частота острых коронарных событий в женской популяции возрастает в четыре раза [30], причем в отсутствие предшествующей истории ИБС у 67% больных фатально заканчиваются 40% случаев инфаркта миокарда. Утрата эффектов эстрадиола, среди которых синтез мощного вазодилатора NO, рост продукции PGI₂, редукция синтеза эндотелина-1 лежат в основе нарушения тонуса сосудов и увеличения склонности к артериальной гипертензии [31–33]. Поскольку обусловленная снижением продукции эстрогенов вазомоторная нестабильность проявляется приливами жара, тесная корреляция между признаками климактерического синдрома и артериальной гипертензией не удивляет. Клинические испытания и наблюдательные эпидемиологические исследования демонстрируют связь между приливами жара и кардиоваскулярным риском, которая позволяет считать вазомоторные симптомы фактором, прогнозирующим повышенную вероятность ССЗ и отражающим их субклинические формы [34, 35].

Помимо эндокринных нарушений, с повышенной распространенностью гипертензии связана дисменорея, причем наличие ожирения не влияет на данную ассоциацию [18]. Более того, как было показано в наблюдательных исследованиях, дисменорея увеличивала риск формирования гипертензивных осложнений беременности, включая гестационную гипертензию и преэклампсию [36].

Риск дисфункции эндотелия существенно повышается во время беременности. Разумеется, беременность ни в коем случае нельзя причислять к факторам риска сосудистых осложнений, которые развиваются только при наличии генетической или приобретенной предрасположенности. Но физиологическая беременность является гиперкоагуляционным состоянием, связанным с ростом уровней циркулирующих прокоагулянтных факторов, снижением фибринолиза и концентраций протеиновых антикоагулянтов [37]. В этих условиях для возникновения дисфункции эндотелия достаточно небольшой дополнительной нагруз-

ки, которая была бы легко компенсирована вне гестации, или исходной неполноценности эндотелия в результате длительного предгестационного действия стрессового фактора [38]. Гормональные, метаболические и иммунные нарушения, с которыми женщина входит в беременность, становятся, таким образом, фактором риска гестационных осложнений, что мы и наблюдаем в клинической практике у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), сахарным диабетом, ожирением, заболеваниями щитовидной железы, аутоиммунной патологией.

Эндотелиальная дисфункция в патогенезе нарушений репродуктивного и общего здоровья

Акушерские осложнения эндотелиальной дисфункции связаны с нарушением ранней плацентации и последующим формированием неполноценного фетоплацентарного кровотока. В начале беременности это может привести к самопроизвольному выкидышу, а во второй половине — стать причиной хронической плацентарной недостаточности с исходами в синдром задержки развития плода (СЗРП), рождение детей с низкой массой тела, преэклампсию, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты (ПОНРП), преждевременные роды.

Эндотелиальная дисфункция является одним из важнейших механизмов, реализующих самопроизвольный выкидыш вне зависимости от его первичной причины [39]. Действительно, целостность эндотелия нарушается под действием таких этиологических факторов потери беременности, как воспаление, инфекционное или алло- и аутоиммунное, метаболический и окислительный стресс при ожирении и других нарушениях, включая гипергомоцистеинемию, эндокринные аномалии, в том числе инсулинорезистентность, недостаточность прогестерона, тиреоидную дисфункцию и гиперандрогенемию, тромбофилию [40]. Отвечая на повреждение, эндотелий повышает свой тромботический и коагулянтный потенциал, что приводит к ишемии, нарушению кровообра-

щения в формирующейся плаценте и гибели плода. Реализация такого неблагоприятного сценария зависит от многих причин, в том числе от способности эндотелия контролировать баланс между тромботическими прокоагулянтными и антикоагулянтными противотромботическими факторами, что, в свою очередь, определяется степенью его «изношенности» или, напротив, готовности противостоять вредоносному воздействию.

Осложнения второй половины беременности с еще большей уверенностью можно оценивать как результат дисфункции эндотелия, существующей с момента инвазии трофобласта [41]. Нарушение эндотелиального покрова ворсин хориона фактически означает повреждение синцитиотрофобласта. Высвобождение тромбоксана A_2 , тканевого фактора, коллагена, активация фактора XII свертывания крови, инициирующего запуск внутреннего пути коагуляции в межворсинчатом пространстве, увеличивают прокоагулянтный и протромботической потенциал сосудистого русла плаценты. Одновременно снижается экспрессия важнейших естественных антикоагулянтов — протеина С, протеина S и АТ III, падает синтез PGI_2 в трофобласте, фетоплацентарном комплексе и пупочных артериях. Результатом этих процессов становится недостаточная плацентарная перфузия, и беременность, прогрессирующая в таких условиях, получает высокую вероятность осложниться развитием преэклампсии, СЗРП, ПОНРП, преждевременных родов и др. Системный характер преэклампсии и других гипертензивных осложнений беременности объясняется тем, что дисбаланс про- и антикоагулянтных факторов выходит за пределы плаценты, приводит к отложению фибрина и развитию эндотелиоза клубочков почек, а также синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Преэклампсия служит классическим примером гестационного эндотелиоза [3]. Первичное звено патофизиологического каскада, приводящего к развитию этого тяжелого осложнения, формируется на уровне клеток и включает базовые изменения

их жизнедеятельности — дисфункцию митохондрий и нарушение клеточного дыхания [42, 43]. У беременных с преэклампсией наблюдается снижение уровней PGI_2 и NO, повышение уровней эндотелина-1, клеточного фибронектина и тромбомодулина, экспрессия молекул адгезии. Увеличивается концентрация PAI-1, синтез которого во время беременности в основном осуществляется плацентой, а также PAI-2. При этом уровни PAI, тромбомодулина и фибронектина четко коррелируют с тяжестью преэклампсии.

Прогноз осложнений беременности, обусловленных эндотелиозом, существенно отягощает экстрагенитальная системная патология: сахарный диабет, гипертоническая болезнь, аутоиммунные заболевания, врожденные или приобретенные тромбофилии [44]. Перечисленные состояния нередко становятся самостоятельной причиной формирования гестационных осложнений или отягощают течение преэклампсии.

Очевидно, что беременность выступает в роли стрессового фактора для сосудов, поэтому развитие преэклампсии, как было показано в эпидемиологических исследованиях, связано с повышенным риском гипертензии, ИБС, инсульта и преждевременной кардиоваскулярной смерти. Растет число исследований, выявляющих потенциальные факторы кардиоваскулярного риска, включая повышение артериального давления (АД), дислипидемию, избыточный вес с подтвержденной инсулинорезистентностью, микроальбуминурию и метаболический синдром в различные временные точки после родов, завершивших беременность, осложненную преэклампсией. У женщин, имевших гипертензивные осложнения во время беременности, существенно повышается вероятность развития артериальной гипертензии в периодах менопаузального перехода и постменопаузы [45]. Американская ассоциация сердца (American Heart Association, АНА) рассматривает преэклампсию как релевантный фактор кардиоваскулярного риска. Помимо преэклампсии, в формировании глобального кардиометаболического риска участвуют другие осложне-

ния беременности, ассоциированные с фетоплацентарной недостаточностью, артериальной гипертензией, гестационный диабет, то есть те заболевания, патогенез которых тесно взаимосвязан с эндотелиальной дисфункцией [46].

Показательно, что в перименопаузе и постменопаузе у женщин с гипертензивными расстройствами во время беременности чаще встречаются и чаще продолжаются более года вазомоторные симптомы. Применительно к патологическому течению климакса отношение шансов (ОШ) составляет 1,62 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,00–2,63 для частоты приливов жара и ОШ = 2,05, 95% ДИ: 1,08–3,89 для длительного сохранения симптомов у женщин с осложненным течением беременности по сравнению с женщинами с нормотензивной беременностью [47]. Таким образом, складывается общая картина реализации эндотелиальной дисфункции в болезнь у женщин, длительно подвергающихся действию подпороговых эндогенных и экзогенных патологических стимулов, в условиях подключения дополнительного стрессового фактора в виде беременности (акушерские осложнения), менопаузального перехода (климактерический синдром) или неизбежного сосудистого старения (СС).

Оценка риска осложнений, связанных с эндотелиальной дисфункцией

Систематический и оппортунистический скрининг направлен в первую очередь на оценку 10-летнего риска лидера смертности — инфаркта миокарда и ИБС [48, 49], и только в последнее пятилетие появилась тенденция к расширению скрининга на другие сосудистые события [50–54]. Самой популярной оценочной шкалой в настоящее время является SCORE [48]. Учитывая возрастные характеристики кардиоваскулярного риска, на популяционном уровне систематический скрининг охватывает возрастной контингент от 40 до 74 лет [55] с поправкой на женский пол, когда скрининг стартует в 50 лет [48].

Раннее начало скрининга и его расширение за пределы SCORE рекомендуется среди лиц с семейной

Курение	Отказ от использования табака в любой форме
Диета	Снижение потребления насыщенных жиров, введение в рацион цельнозерновых продуктов, овощей, фруктов и рыбы
Физическая активность	Не менее 150 минут в неделю умеренной аэробной физической нагрузки (по 30 минут 5 дней в неделю), или 75 минут интенсивной физической нагрузки (15 минут 5 дней в неделю), или сочетание обеих
Вес тела	Индекс массы тела 20–25 кг/м ² ; окружность талии менее 80 см
Артериальное давление	Ниже 140/90 мм рт. ст.
Липиды ХС ЛПНП	При очень высоком риске: < 1,8 ммоль/л или редукция ≥ 50% при исходных 1,8–3,5 ммоль/л При высоком риске: < 2,6 ммоль/л или редукция ≥ 50% при исходных 2,6–5,1 ммоль/л При умеренном и низком риске: < 3,0 ммоль/л
ХС ЛПВП	Целевых значений нет, но концентрация > 1,2 ммоль/л связана с низким риском ССЗ Целевых значений нет, но концентрация < 1,7 ммоль/л связана с низким риском ССЗ
Триглицериды	
Диабет	Гликированный гемоглобин менее 7%

историей, неблагоприятной по тромботическим осложнениям в молодом возрасте, а также в популяциях, подвергающихся действию факторов риска. В число таких популяций входят женщины моложе 50 лет, в личной истории которых есть упомянутые выше клинические признаки эндотелиальной дисфункции. Оценка сосудистого риска особенно рекомендуется, если такая женщина планирует беременность или собирается принимать гормональные препараты (контрацепция или менопаузальная гормонотерапия), и не столько с целью расчета 10-летней вероятности инфаркта миокарда, сколько для предотвращения других сосудистых катастроф и выбора оптимальной тактики наблюдения и лечения. Повторный расчет риска обычно рекомендуется через 5 лет, и этот интервал сохраняется на протяжении всего периода наблюдения пациента [48].

Рассчитывая индивидуальный сердечно-сосудистый риск у женщины, следует принимать во внимание не только классические компоненты шкалы SCORE (возраст, АД, уровень холестерина), но и содержание в крови холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов [50].

Генетический риск ССЗ оценивается клинически. Бесспорно, определение полиморфизма генов свертывающей системы крови приносит пользу, но это дорогостоящее исследование, в большей степени направ-

ленное на выявление риска венозной тромбоэмболии, во-первых, должно иметь четкие показания, и, во-вторых, его отрицательный результат вовсе не исключает вероятность наследования мутации, связанной с сердечно-сосудистым риском, но не вошедшей в диагностическую панель или еще не известной. Клиническая оценка риска артериального тромбоза отличается от таковой для венозного тромбоза [53, 54]. Во внимание принимаются только родственники первой линии, перенесшие инфаркт миокарда или ишемический инсульт: мужчины в возрасте до 55 лет и женщины в возрасте до 65 лет.

Профилактика эндотелиальной дисфункции и ее осложнений

Глобальная профилактика ССЗ опирается на устранение факторов, нарушающих функцию эндотелия, и коррекцию состояний, отражающих уже существующий эндотелиоз. Компоненты этого комплекса мероприятий можно экстраполировать на женщин всех возрастных категорий с учетом их репродуктивного статуса (беременность, лактация) и индивидуального риска, в расчете которого необходимо принимать во внимание гендер-специфичные факторы (см. табл.).

Самым трудным этапом ведения пациента является его мотивация на исполнение предписаний врача, особенно если они требуют изменения образа жизни, и особенно если речь идет о молодых людях, не ис-

пытывающих каких-либо неудобств от наличия повышенного кардиоваскулярного риска. Оперирование относительными числами здесь не приводит к желаемому результату, тем более что молодой возраст опускает уровень абсолютного риска, не отражая реальную угрозу здоровью. В таких случаях действенным способом становится сопоставление риска по возрастной шкале [56]. Например, 40-летняя курящая женщина с артериальной гипертензией и высоким уровнем холестерина не рискует умереть в течение 10 лет от инфаркта миокарда точно так же, как и 60-летняя некурящая женщина с нормальными показателями АД и холестерина. Вероятно, молодую пациентку не испугает информация о том, что, продолжая свой путь, через 20 лет она войдет в группу очень высокого риска, но дополнительным поводом для лечения и перемены образа жизни может послужить тот факт, что ее текущий сосудистый возраст эквивалентен 60 годам.

Риски, связанные с курением, дозозависимы, но нижнего предела дозы, отражающего «безопасное» курение, не существует [57]. Даже нерегулярное курение менее пяти сигарет в день может ускорить атеросклеротический процесс, а сформировавшаяся бляшка не подвергается обратному развитию, поэтому повышенный риск ССЗ сохраняется и после прекращения курения. Отказ от любого вида курения возможен с помощью никотинзаместительной терапии [58, 59], является стратегической задачей сохранения

здоровья и уменьшения рисков заболеваний, ассоциированных с дисфункцией эндотелия [60]. Это относится не только к ССЗ, но и к осложнениям беременности: прекращение курения до беременности или на ее ранних сроках достоверно редуцирует риск преждевременных родов [61].

Модификация диеты предполагает изменение соотношения макронутриентов в питании. Здесь более важным компонентом являются не ограничительные меры, а увеличение потребления овощей и фруктов. Доказательную базу эффективности в улучшении липидного профиля, снижении уровней триглицеридов, контроле гипергликемии имеют яблоки, авокадо, цитрусовые, чернослив и различные ягоды [62, 63]. Более того, диета с использованием перечисленных продуктов редуцировала систолическое АД на 2,7 мм рт. ст, индекс массы тела (ИМТ) — на 0,36 кг/м², гликированный гемоглобин — на 0,20%, фактор некроза опухоли — альфа (TNF-α) — на 0,99 пг/мл с достоверными отличиями по сравнению с контрольной диетой [64].

Физические нагрузки являются важной составной частью программы профилактики сосудистого старения далеко не потому, что помогают контролировать вес. Эффекты физических упражнений умеренной интенсивности связаны с улучшением контроля АД, гликемии и других метаболических показателей, причем основой положительного действия физической активности является улучшение функции эндотелия [65]. Это позволяет рекомендовать физические упражнения не только для профилактики ССЗ, но и в рамках ведения больных с состоявшимся заболеванием даже при наличии сердечной недостаточности [66]. Дополнительные преимущества пациенты получают от сочетания дозированных физических нагрузок и рациональной диеты [67].

Положительное действие физических нагрузок продемонстрировано среди женщин с СПКЯ. Аналогично ССЗ, характеристики СПКЯ улучшаются при совместном использовании умеренных физических нагрузок и диеты [68]. Важно отметить, что

позитивные изменения метаболизма у больных СПКЯ ассоциируются с улучшением эндотелиальной функции, но вместе с тем редукция уровней маркеров дисфункции эндотелия происходит вне зависимости от динамики метаболических параметров, что подтверждает концепцию о самостоятельном влиянии физических упражнений на сосудистое здоровье [69].

Необходимость контроля АД, классического фактора риска ССЗ, не вызывает сомнений. Это особенно актуально для женщин, поскольку, по сравнению с мужчинами, повышение АД у них сильнее ассоциировано с негативными исходами. В первую очередь речь идет об инсульте, и надо отметить, что соотношение инсульта и инфаркта в женской популяции существенно выше, чем в мужской [70]. Вопрос о целевых значениях АД постоянно обсуждается. Результаты исследования SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) показали, что у пациентов без сахарного диабета контроль систолического АД (САД) в пределах до 120 мм рт. ст. в большей степени снижает риск фатальных и тяжелых нефатальных сердечно-сосудистых эксцессов, чем поддержание САД до уровня 140 мм рт. ст. [71]. В данном исследовании были недостаточно представлены ослабленные пожилые люди, у которых жесткий контроль АД может провоцировать различные осложнения, поэтому в европейских клинических рекомендациях сохраняются целевые значения АД 140/90 мм рт. ст. [48].

Однако, возвращаясь к гинекологическому контингенту пациентов, представленному в основном молодыми женщинами, целевые значения САД следует снижать, учитывая большую подверженность женщин действию данного фактора риска по сравнению с мужчинами. Надо учитывать также склонность женщин к формированию резистентной гипертензии, которая встречается примерно у 10% пациентов и связана с высоким сердечно-сосудистым риском, а также другие факторы неудач контроля АД, характерные для женской популяции: синдром белого халата, низкая приверженность к терапии, самостоятельный прием средств с потенциальным сосудосуживающим эффектом и не в последнюю очередь вазомоторная нестабильность, обусловленная гормональной перестройкой [72–74].

Обсуждается целесообразность индивидуализации целевых значений, на которых следует поддерживать АД. Теоретически следует добиваться уровня АД, при котором наступит регрессия асимптомного органного повреждения, но до сих пор не был проведен анализ маркеров, которые могли бы использоваться для оценки данного процесса [75]. Возможно, маркеры эндотелиальной дисфункции могут быть полезными в этом контексте.

Учитывая положительное действие эстрогенов на функции эндотелия, гормональную терапию можно считать одним из методов кардиоваскулярной профилактики. В первую очередь это относится к женщинам с преждевременной недостаточностью яичников, у которых риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности существенно повышен [76]. У женщин с естественной менопаузой профилактическая роль менопаузальной гормональной терапии (МГТ) не столь однозначна. По результатам наблюдательных и рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, МГТ оказывает протективный эффект в отношении ССЗ у женщин без симптомного атеросклероза при условии раннего назначения в период до 10 лет после менопаузы и в возрасте до 60–65 лет [77–80].

Следует признать, что возраст — далеко не единственный фактор, определяющий степень сосудистого старения. В индивидуальных случаях принятию правильного решения о назначении МГТ помогает подсчет риска по шкале SCORE. Например, вопрос о гормональной терапии может быть решен положительно для пациентки 64 лет с САД 135 мм рт. ст. и уровнем холестерина менее 6 ммоль/л. С другой стороны, применение МГТ курящей женщиной 55 лет с САД 140 мм рт. ст. и уровнем холестерина 7 ммоль/л будет гораздо более опасным и, по крайней мере, потребует сопровождения, направленного на нормализацию эндотелиальной функции.

Целенаправленная медикаментозная регуляция функции эндотелия

Осложнений, связанных с эндотелиозом, можно избежать, назначая препараты, нормализующие функции звеньев гемостаза и эндотелия. Особое место в этом ряду занимают гликозаминогликаны — вещества, синтезируемые в эндотелии, которые поддерживают отрицательный заряд сосудистой стенки, ее селективную проницаемость, регулируют водный обмен, почечную фильтрацию, защищают эндотелий от повреждения и действия токсических веществ, восстанавливают поврежденный эндотелий, контролируют свертываемость крови с помощью стимуляции выделения t-PA, липолитического фермента и активации процессов фибринолиза.

Гликозаминогликаны в фармации представлены несколькими лекарственными средствами. Первым в медицинской практике начали применять нефракционированный гепарин (НФГ), но его использование было связано с развитием опасного побочного эффекта — тромбоцитопении, а длительный прием способствовал развитию остеопороза и истощению АТ III с повышением риска гиперкоагуляции и тромбоза.

Следующим шагом было получение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) путем деполимеризации НФГ. Применение НМГ в гинекологической практике ограничено профилактикой тромботических осложнений в послеоперационном периоде и программах ЭКО. Высокий антикоагулянтный потенциал НМГ наряду с отсутствием тератогенного и эмбриотоксического эффектов (молекулы НМГ достаточно велики, чтобы не проникать через плаценту) обеспечивает возможность их использования во время беременности.

По сравнению с НФГ, НМГ реже вызывают гепарининдуцированную тромбоцитопению, имеют высокую биодоступность, быстро всасываются при подкожном введении, длительно действуют, обладают более предсказуемым антикоагулянтным эффектом. Зарегистрированные НМГ (в РФ доступны далтепарин натрия, надропарин кальция, эноксапарин натрия,

бемипарин натрия, парнапарин натрия) применяются для профилактики тромбозомболических осложнений, в том числе у беременных женщин; выбор конкретного препарата должен базироваться на его доказательной базе [81]. Менее убедительными и часто противоречивыми выглядят свидетельства в пользу применения НМГ с целью снижения риска акушерских и перинатальных осложнений, обусловленных эндотелиальной дисфункцией [82–84].

Гликозаминогликаны представляет еще одно лекарственное средство натурального происхождения, которое отличается от гепаринов более выраженным действием на эндотелий — сулодексид (Вессел Дуэ Ф®) [85]. Высокоочищенный гликозаминогликан сулодексид содержит 80% быстродвижущей гепариноподобной фракции с высокой аффинностью к АТ III и 20% дерматана сульфата с аффинностью к кофактору гепарина II, что обуславливает его значительное отличие от НМГ.

Гепариноподобная фракция посредством антитромбина III слабее, по сравнению с НМГ, взаимодействует с фактором IIa, но сильнее и дольше ингибирует фактор Ха и, следовательно, обеспечивает высокий профиль безопасности. Фракция дерматана сульфата благодаря высокой степени связывания с кофактором гепарина II ингибирует фибрин-ассоциированный тромбин, обеспечивая локальное антикоагулянтное действие в зоне формирующегося тромба, что является преимуществом по сравнению с системным действием гепаринов и позволяет достигать выраженного антитромботического эффекта при низком риске развития кровотечения. Механизм действия сулодексида связан также со стимуляцией синтеза и секреции PGI₂, снижением уровня фибриногена в плазме крови, повышением концентрации t-PA и снижением содержания PAI-1. Выраженная фибринолитическая активность сулодексида обусловлена сочетанием ингибирующего действия на PAI-1 с широким спектром биологической активности и комплексным влиянием на различные звенья системы гемостаза [86]. Лекарственное средство

способствует восстановлению функции и тромборезистентного потенциала эндотелия и стенок микрососудов, воздействует на реологические свойства крови (снижение вязкости), усиливает экспрессию фермента липопротеин-липазы, снижая тем самым уровень липидов в крови. Высокая степень тропности к эндотелию сосудов (90% сулодексида абсорбируется именно там) обеспечивает выраженный вазопротективный эффект. При использовании Вессел Дуэ Ф® было отмечено значительное снижение повышенной агрегационной функции тромбоцитов, снижение уровня маркеров эндотелиальной дисфункции — фактора Виллебранда, интерлейкинов (IL) –1b, –6 и –8, матриксных металлопротеиназ (ММП) –2 и –9, циркулирующих эндотелиоцитов. Препарат применяется в качестве компонента комплексной терапии при различной кардиоваскулярной патологии или высоким риске ее развития [87], а также нарушениях гемостаза у пациенток с тромбофилией и антифосфолипидным синдромом, в том числе для профилактики и лечения фетоплацентарной недостаточности и ее осложнений.

Особенностью и преимуществом сулодексида перед НМГ и антиагрегантами является его выраженное действие на эндотелий [88]. Сосудистая протекция осуществляется независимо от антитромботических влияний с помощью восстановления поврежденного гликокаликса и внутриклеточного матрикса, а также антипролиферативного, противовоспалительного, антиоксидантного, антипротеолитического и антиишемического действий [87]. Эффекты сулодексида включают также повышение отрицательного заряда и антиагрегационной активности эндотелиальных клеток, увеличение их резистентности к воздействию гомоцистеина, цитокинов и лейкоцитарных протеаз, ингибированию адгезии тромбоцитов и лейкоцитов в случае повреждения эндотелия [89, 90]. Положительное влияние сулодексида на гликокаликс считается одним из механизмов ангиопротекции у больных сахарным диабетом [91–93]. Имеются данные об антиоксидантном действии препарата [94].

Режим применения препарата также выгодно отличается от НФГ и НМГ: сулодексид обладает высокой биодоступностью и эффективен при приеме внутрь, характеризуется более длительным периодом полувыведения и меньшим риском кровотечения. В ряде работ было показано отсутствие тератогенного эффекта препарата, что позволяет использовать его во время беременности.

Высокая клиническая эффективность сулодексида в коррекции дисфункции эндотелия и профилактики тромбозов делает его перспективным средством для более широкого использования в гинекологической и акушерской практике. Отсутствие прямых показаний в области гинекологии компенсируется возможностью использования препарата при наличии заболеваний, ассоциированных с ангиопатией, или при высоком риске их развития (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение и др.), аутоиммунной патологии, тромбофилии и связанных с ними осложнений. Возможность использования Вессел Дуэ Ф® во время беременности поддерживается инструкцией по использованию препарата у больных гестационным диабетом, гипертензией беременных, преэклампсией, привычным самопроизвольным выкидышем, а также при наличии СЗРП.

Важно отметить, что развитие перечисленных осложнений свидетельствует о наличии у женщины ранней эндотелиальной дисфункции, и (или) латентного сосудистого заболевания (микрососудистых или гемостатических нарушений), и (или) метаболического расстройства. То же самое можно сказать о СПКЯ и других гинекологических заболеваниях, ассоциированных с кардиометаболическим риском [46]. Следовательно, расширение применения сулодексида (Вессел Дуэ Ф®) как терапии первой линии гестационных осложнений и средства ангиопротекции в группах высокого кардиометаболического риска, обусловленного эндотелиальной дисфункцией и тромбофилической предрасположенностью, может стать основой профилактики кардиоваскулярной заболеваемости в целом.

Список литературы

- Sandoz A, van Zanten JJ, Metsijs GS, Carrol D, Kitas GD. The endothelium and its role in regulating vascular tone. *Open Cardiovasc Med J* 2010; 4: 302–313.
- van Hinsbergh VW. Endothelium — role in regulation of coagulation and inflammation. *Semin Immunopathol* 2012; 34: 93–106.
- Gandley RE, Althouse A, Jeyabalan A, et al. Low Soluble Syndecan-1 Precedes Preeclampsia. *PLoS One* 2016; 11 (6): e0157608.
- Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U, Group ES. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16: 121–137.
- Wikstrom AK, Cnattingius S, Galanti MR, Kieler H, Stephansson O. Effect of Swedish snuff (snus) on preterm birth. *BJOG* 2010; 117 (8): 1005–1010.
- Curry LE, Pederson LL, Stryker JE. The Changing marketing of smokeless tobacco in magazine advertisements. *Nicotine Tob Res* 2011; 13 (7): 540–547.
- Kotseva K, Wood D, DeBacquer D, et al. EUROASPIRE IV: a European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23: 636–648.
- Talukder MA, Johnson WM, Varadharaj S, et al. Chronic cigarette smoking causes hypertension, increased oxidative stress, impaired NO bioavailability, endothelial dysfunction, and cardiac remodeling in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 300: H388–H396.
- Sorensen LT, Jorgensen S, Petersen LJ, et al. Acute effects of nicotine and smoking on blood flow, tissue oxygen, and aerobic metabolism of the skin and subcutis. *J Surg Res* 2009; 152: 224–230.
- Henriksson P, Lu Q, Diczfalussy U, et al. Immediate effect of passive smoking on microcirculatory flow. *Microcirculation* 2014; 21: 587–592.
- Ganguly P, Alam SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr J* 2015; 14: 6.
- Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *Thyroid* 2011; 21 (10): 1081–1125.
- Ройтман Е. В., Андрианова М. Ю., Колесникова И. М. Вопросы выбора антитромботических препаратов. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2014; 4: 18–22.
- Murphy MM, Fernandez-Ballart. *Adv Clin Chem* 2011; 53: 105–137.
- Engin A. Endothelial Dysfunction in Obesity. *Adv Exp Med Biol* 2017; 960: 345–379.
- Gast GC, Grobbee DE, Smit HA, Bueno-de-Mesquita HB, Samsioe GN, van der Schouw YT. Menstrual cycle characteristics and risk of coronary heart disease and type 2 diabetes. *Fertil Steril* 2010; 94 (6): 2379–2381.
- Xu B, Chen Y, Xiong J, Lu N, Tan X. Association of Female Reproductive Factors with Hypertension, Diabetes and LQTC in Chinese Women. *Sci Rep* 2017; 7: 42803.
- Xu H, Li P, Barrow TM, et al. Obesity as an effect modifier of the association between menstrual abnormalities and hypertension in young adult women: Results from Project ELEFANT. *PLoS ONE* 2018; 13 (11): e0207929.
- Mumford SL, Steiner AZ, Pollack AZ, et al. The utility of menstrual cycle length as an indicator of cumulative hormonal exposure. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (10): E1871–1879.
- Maybin JA, Critchley HO. Steroid regulation of menstrual bleeding and endometrial repair. *Rev Endocr Metab Dis* 2012; 13 (4): 253–263.
- Maybin JA, Critchley HO. Menstrual physiology: implications for endometrial pathology and beyond. *Hum Reprod Update* 2015; 21 (6): 748–761.
- Hambridge HL, Mumford SL, Mattison DR, et al. The influence of sporadic anovulation on hormone levels in ovulatory cycles. *Hum Reprod* 2013; 28 (6): 1687–1694.
- Charkoudian N, Hart ECJ, Barnes JN, Joyner MJ. Autonomic control of body temperature and blood pressure: influences of female sex hormones. *Clin Auton Res* 2017; 27 (3): 149–155.
- Schisterman EF, Gaskins AJ, Mumford SL, et al. Influence of endogenous reproductive hormones on F2-isoprostane levels in premenopausal women: the BioCycle Study. *Am J Epidemiol* 2010; 172 (4): 430–439.
- Yeung EH, Zhang C, Albert PS, Mumford SL, et al. Adiposity and sex hormones across the menstrual cycle: the BioCycle Study. *Int J Obes* 2013; 37 (2): 237–243.
- Akinloye O, Adebayo TO, Oguntibeju OO, Oparinde D P, Ogunyemi EO. Effects of contraceptives on serum trace elements, calcium and phosphorus levels. *West Ind Med J* 2011; 60 (3): 308–315.
- Zal F, Mostafavi-Pour Z, Amiri F, Heidari A. Effect of vitamin E and C supplements on lipid peroxidation and GSH-dependent antioxidant enzyme status in the blood of women consuming oral contraceptives. *Contraception* 2012; 86 (1): 62–66.
- De Groote D, Perrier d'Hauterive S, Pintiaux A, Balteau B, et al. Effects of oral contraception with ethinylestradiol and drospirenone on oxidative stress in women 18–35 years old. *Contraception* 2009; 80 (2): 187–193.
- Kayisli UA, Basar M, Guzeloglu-Kayisli O, et al. Long-acting progestin-only contraceptives impair endometrial vasculature by inhibiting uterine vascular smooth muscle cell survival. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112 (16): 5153–5158.
- Perk J, De BG, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635–1701.
- Duckles SP, Miller VM. Hormonal modulation of endothelial NO production. *Pflugers Arch Eur J Physiol* 2010; 459: 841–851.
- Levin ER. Membrane oestrogen receptor alpha signaling to cell functions. *J Physiol* 2009; 587: 5019–5023.
- Karim R, Stanczyk FZ, Hodis HN, Cushman M, Lobo RA, Hwang J, Mack WJ. Associations between Markers of Inflammation and Physiological and Pharmacological Levels of Circulating Sex Hormones in Postmenopausal Women. *Menopause* 2010; 17 (4): 785–790.
- Huang AJ, Sawaya GF, Vittinghoff E, Lin F, Grady D. Hot flashes, coronary heart disease, and hormone therapy in postmenopausal women. *Menopause* 2018; 25 (11): 1286–1290.
- Thurston R, Kuller L, Edmundowicz D, Matthews K. Hot flashes and aortic calcification among postmenopausal women. *Menopause* 2010; 17 (2): 256–261.
- Fruscalzo A, Bertozzi S, Londero AP, et al. Menstrual abnormalities and predisposition to pregnancy-related hypertensive disorders: a retrospective study. *Gynecol Endocrinol* 2010; 26 (6): 445–450.
- Мамаев А. Н. Практическая гемостазиология: руководство для врачей. М., 2014; 233 с.
- Медяникова И. В. Гемостазиологический контроль при беременности. *Клиницист* 2014; 1: 47–52.
- Ордянец И. М., Макаева Д. А., Олусола Д., Алиева Э. А., Гашенко А. А. Цитоморфометрическое прогнозирование невынашивания ранней беременности. *Мать и дитя в Кузбассе* 2012; 1: 83–87.
- Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG (S1-Level, AWMF Registry No. 015/050, December 2013). *Geburtsh Frauenheilk* 2015; 75: 1117–1129.
- Heimrath J, Paprocka M, Czekanski A, et al. Pregnancy-induced hypertension is accompanied by decreased number of circulating endothelial cells and circulating endothelial progenitor cells. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2014; 62 (4): 353–356.

42. Myatt L, Muralimanoharan S, Maloyan A. Effect of preeclampsia on placental function: influence of sexual dimorphism, microRNA's and mitochondria. *Adv Exp Med Biol* 2014; 814: 133–146.
43. Shi Z, Long W, Zhao C, et al. Comparative proteomics analysis suggests that placental mitochondria are involved in the development of pre-eclampsia. *PLoS One* 2013; 8 (5): e64351.
44. Макаров О. В., Волкова Е. В., Винокурова И. Н., Джохадзе А. С. Лечение артериальной гипертензии у беременных. *Проблемы репродукции* 2011; 6: 87–92.
45. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159–2219.
46. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women-2011 Update: A Guideline From the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123 (11): 1243–1262.
47. Drost JT, van der Schouw YT, Herber-Gast GC, Maas AH. More vasomotor symptoms in menopause among women with a history of hypertensive pregnancy diseases compared with women with normotensive pregnancies. *Menopause* 2013; 20 (10): 1006–1011.
48. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–2381.
49. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Bocker G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–1818.
50. Mortensen MB, Afzal S, Nordestgaard BG, Falk E. The high-density lipoprotein-adjusted SCORE model worsens SCORE-based risk classification in a contemporary population of 30,824 Europeans: the Copenhagen General Population Study. *Eur Heart J* 2015; 36: 2446–2453.
51. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63 (25 Pt B): 2935–2959.
52. Board JBS. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart* 2014; 100 (Suppl 2): ii1–ii67.
53. Banerjee A. A review of family history of cardiovascular disease: risk factor and research tool. *Int J Clin Pract* 2012; 66: 536–543.
54. Tikkanen E, Havulinna AS, Palotie A, Salomaa V, Ripatti S. Genetic risk prediction and a 2-stage risk screening strategy for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 2261–2266.
55. Channan P, Simmons RK, Khaw KT, Wareham NJ, Griffin SJ. Estimating the population impact of screening strategies for identifying and treating people at high risk of cardiovascular disease: modelling study. *BMJ* 2010; 340: c1693.
56. Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T, De Bacquer D, McGorrian C, Dudina A, Graham I. Cardiovascular risk age: concepts and practicalities. *Heart* 2012; 98: 941–946.
57. Centers for Disease Control and Prevention. How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioural Basis for Smoking-attributable Disease 2010. A Report of the Surgeon General. www.surgeongeneral.gov/library/tobacco-smoke/index.html
58. Woolf KJ, Zabad MN, Post JM, McNiff S, Williams GC, Bisognano JD. Effect of nicotine replacement therapy on cardiovascular outcomes after acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2012; 110: 968–970.
59. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11: CD000146.
60. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation* 2010; 121: 750–758.
61. McCowan LME, Dekker GA, Chan E, Stewart A, Chappell LC, Hunter M, et al. Spontaneous preterm birth and small for gestational age infants in women who stop smoking early in pregnancy: prospective cohort study. *BMJ* 2009; 338: b1081.
62. Ravn-Haren G, Dragsted LO, Buch-Andersen T, et al. Intake of whole apples or clear apple juice has contrasting effects on plasma lipids in healthy volunteers. *Eur J Nutr* 2013; 52: 1875–1889.
63. Park E, Edirisinghe I, Burton-Freeman B. Avocado fruit on postprandial markers of cardio-metabolic risk: A randomized controlled dose response trial in overweight and obese men and women. *Nutrients* 2018; 10: 1287.
64. Huang H, Chen G, Liao D, Zhu Y, Xue X. Effects of berries consumption on cardiovascular risk factors: A meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep* 2016; 6: 233625.
65. Tian D, Meng J. Exercise for Prevention and Relief of Cardiovascular Disease: Prognoses, Mechanisms, and Approaches. *Oxid Med Cell Longev* 2019; 2019: 3756750.
66. Thijssen DHJ, Benda NMM, Kerstens TP, Seeger JPH, van Dijk APJ, Hopman MTE. 12-Week Exercise Training, Independent of the Type of Exercise, Attenuates Endothelial Ischaemia-Reperfusion Injury in Heart Failure Patients. *Front Physiol* 2019; 10: 264.
67. Stupin M, Kibel A, Stupin A, et al. The Physiological Effect of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids (n-3 PUFAs) Intake and Exercise on Hemorheology, Microvascular Function, and Physical Performance in Health and Cardiovascular Diseases: Is There an Interaction of Exercise and Dietary n-3 PUFA Intake? *Front Physiol* 2019; 10: 1129.
68. Kite C, Lahart IM, Afzal I, Broom DR, Randeve H, Kyrou I, Brown JE. Exercise, or exercise and diet for the management of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2019; 8: 51.
69. Kirk RJ, Madden LA, Peart DJ, Aye MM, Atkin SL, Vince RV. Circulating Endothelial Microparticles Reduce in Concentration Following an Exercise Programme in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 200.
70. Kinoshita M, Yokote K, Arai H, et al. Committee for Epidemiology and Clinical Management of Atherosclerosis. Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases 2017. *J Atheroscler Thromb* 2018; 25 (9): 846–984.
71. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103–2116.
72. Boggia J, Thijs L, Hansen TW, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in 9357 subjects from 11 populations highlights missed opportunities for cardiovascular prevention in women. *Hypertension* 2011; 57: 397–405.
73. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012; 125: 1635–1642.
74. Manteuffel M, Williams S, Chen W, Verbrugge RR, Pittman DG, Steinkellner A. Influence of patient sex and gender on medication use, adherence, and prescribing alignment with guidelines. *J Womens Health (Larchmt)* 2014; 23: 112–119.
75. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC); ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2013; 31: 1925–1938.
76. Sullivan ShD, Sarrel PhM, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. *Fertil Steril* 2016; 106 (7): 1588–1599.
77. Кузнецова И. В., Мычка В. Б., Кириллова М. Ю. и др. Заместительная гормональная терапия как средство первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний? Эффективная фармакотерапия. *Эндокринология* 2012; 5: 12–19.
78. Baber RJ, Panay N, Fenton A, and the IMS Writing Group. Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19: 109–150.
79. Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Drospirenone and estradiol and the risk of serious cardiovascular events in postmenopausal women. *Climacteric* 2016; 19 (4): 349–356.
80. Nudy M, Chichilli VM, Foy AJ. A systematic review and meta-regression analysis to examine the 'timing hypothesis' of hormone replacement therapy on mortality, coronary heart disease, and stroke. *IJC Heart & Vasculature* 2019; 22: 123–131.
81. Морозов К. М., Колбин А. С., Гапанкин Т. Л. Сетевой мета-анализ эффективности применения парнапарина для профилактики венозных тромбозомболических осложнений при хирургических вмешательствах. *Тромбоз, гемостаз и реология* 2018; 1: 31–39.
82. De Vries JJ, van Pampus MG, Hague WM, et al. Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT. *J Thromb Haemost* 2012; 10 (1): 64–72.
83. Kingdom JC, Drewlo S. Is heparin a placental anticoagulant in high-risk pregnancy? *Blood* 2011; 118 (18): 4780–4788.
84. Martinelli I, Ruggerenti P, Cetin I, et al. Heparin in pregnant women with previous placenta-mediated pregnancy complications: a prospective, randomized, multicenter, controlled clinical trial. *Blood* 2012; 119 (14): 3269–3275.
85. Hoppenssteadt DA, Fareed J. Pharmacological profile of sulodexide. *Int Angiol* 2014; 33 (3): 229–235.
86. Coccheri S, Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. *Drug Des Devel Ther* 2013; 8: 49–65.
87. Coccheri S. Biological and clinical effects of sulodexide in arterial disorders and diseases. *Int Angiol* 2014; 33 (3): 263–274.
88. Masola V, Zaza G, Onisto M, et al. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects. *Int Angiol* 2014; 33 (3): 243–254.
89. Karthikeyan VJ, Lip GY. Endothelial damage/dysfunction and hypertension in pregnancy. *Front Biosci (Elite Ed)* 2011; 1 (3): 1100–1108.
90. LaMarca B. Endothelial dysfunction: an important mediator in the Pathophysiology of Hypertension during Preeclampsia. *Minerva Ginecol* 2012; 64 (4): 309–320.
91. Li T, Liu X, Zhao Z, et al. Sulodexide recovers endothelial function through reconstructing glyocalyx in the balloon-injury rat carotid artery model. *Oncotarget* 2017; 8 (53): 91350–91361.
92. Eskens BJM, Vink H, VanTeeffelen. Improvement of Insulin Resistance in Diet-Induced Obese Mice by Sulodexide, an Endothelial Glyocalyx Mimetic. *J Endocrinol Diabetes Obes* 2014; 2 (2): 1027.
93. Broekhuizen LN, Lemkes BA, Mooij HL, et al. Effect of sulodexide on endothelial glyocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2010; 53 (12): 2646–2655.
94. Gabryel B, Jarzabek K, Machnik G, et al. Superoxide dismutase 1 and glutathione peroxidase 1 are involved in the protective effect of sulodexide on vascular endothelial cells exposed to oxygen-glucose deprivation. *Microvasc Res* 2015; 103: 26–35.

