

предикторы болезни. Развитие и поддержание систем свободнорадикальной защиты — одна из задач программы здравоохранения и долголетия.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Сухоруков, В. С. Митохондриальная патология и проблемы патогенеза психических нарушений / В. С. Сухоруков // Журнал неврологии и психиатрии. — 2008. — № 6. — С. 83–90.
2. Zapico, S. C. mtDNA Mutations and Their Role in Aging, Diseases and Forensic Sciences / S. C. Zapico, D. H. Ubelaker // Aging Dis. — 2013. — Vol. 4(6) Dec. — P. 364–380.
3. Serviddio, G. Free radical biology for medicine: learning from nonalcoholic fatty liver disease / G. Serviddio, F. Bellanti, G. Vendemiale // Free Radical Biology and Medicine. — 2013. — Vol. 65 Dec. — P. 952–968.
4. McNerny, S. C. Region-specific changes in mitochondrial D-loop in aged rat CNS / S. C. McNerny, A. L. Brown, D. W. Smith // Mechanisms of ageing and development. — 2009. — Vol. 43. — P. 343–349.
5. Mao, C. C. Clinical and molecular aspects of diseases of mitochondrial DNA instability / C. C. Mao, I. J. Holt // Chang Gung medical journal. — 2009. — Vol. 32. — P. 354–369.
6. Schapira, A. H. Mitochondrial disorders / A. H. Schapira // Biochem. Biophys. Acts. — 1999. — Vol. 1410. — P. 99–102.
7. Sherratt, H. S. Mitochondria: structure and function / H. S. Sherratt // Rev. Neurol. — 1991. — Vol. 147. — P. 417–430.
8. Harman, D. Origin and evolution of the free radical theory of aging: a brief personal history, 1954–2009 / D. Harman // Biogerontology. — 2009. — Vol. 10, № 6. — P. 773–781.
9. Wei, Y. H. Oxidative stress and mitochondrial DNA mutations in human aging / Y. H. Wei // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. — 1998. — Vol. 217, № 1. — P. 53–63.
10. Sherratt, H. S. Mitochondria: structure and function / H. S. Sherratt // Rev. Neurol. — 1991. — Vol. 147. — P. 417–430.
11. Wang C. The role of mitochondria in apoptosis / C. Wang, R. J. Youle // Annu Rev Genet. — 2009. — Vol. 43. — P. 95–118.
12. Клинический полиморфизм митохондриальной дисфункции у детей / О. В. Глоба [и др.] // Современные проблемы науки и образования. — 2008. — № 4. — С. 52–53.
13. Игамбердиев, А. У. Уникальная генетическая система митохондрий / А. У. Игамбердиев // Сорос. образоват. журн. — 2000. — № 1. — С. 32–36.
14. Мазунин, И. О. Митохондрии: жизнь в клетке и ее последствия / И. О. Мазунин, Н. В. Володько // Природа. — 2010. — № 10. — С. 3–14.
15. Кнорре, Д. Г. Биологическая химия / Д. Г. Кнорре, С. Д. Мызина. — М.: Наука, 2002. — 479 с.
16. Сухоруков, В. С. Врожденные дисфункции митохондриальных ферментов и их роль в формировании тканевой гипоксии и связанных с ней патологических состояний. В кн.: Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты / под ред. Л. Д. Лукьяновой, И. Б. Ушакова. — М.: Истоки, 2004. — С. 439–455.
17. Pronuclear transfer in human embryos to prevent transmission of mitochondrial DNA disease / L. Craven [et. al.] // Nature. — 2010. — Vol. 465. — P. 82–85.
18. Monogenic mitochondrial disorders / W. Koopman [et. al.] // N Engl J Med. — 2012. — Vol. 366. — P. 1132–1141.
19. Scarpelli M. The role of brain MRI in mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy / M. Scarpelli // Neuroradiol J. — 2013. — Vol. 26. — P. 520–530.
20. Митохондриальный геном и митохондриальные болезни человека / П. И. Сукерник [и др.] // Генетика. — 2002. — Т. 38, № 2. — С. 1–10.
21. Скулачев, В. П. Законы биоэнергетики / В. П. Скулачев // Соросовский образовательный журнал. — 1997. — № 1. — С. 9–14.
22. Скулачев, В. П. Эволюция биологических механизмов запасаения энергии / В. П. Скулачев // Соросовский образовательный журнал. — 1997. — № 5. — С. 11–19.
23. Кишкун, А. А. Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции / А. А. Кишкун. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 976 с.
24. Harman, D. The aging process / D. Harman // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. — 1981. — Vol. 78, № 11. — P. 7124–7128.
25. Murphy, M. P. How mitochondria produce reactive oxygen species / M. P. Murphy // Biochem. J. — 2009. — Vol. 417, № 1. — P. 1–13.
26. Harman, D. A biologic clock: the mitochondria? / D. Harman // Journal of the American Geriatrics Society. — 1972. — Vol. 20, № 4. — P. 145–147.
27. Трубицын, А. Г. Модифицированный вариант митохондриальной теории старения / А. Г. Трубицын // Успехи геронтологии. — 2006. — Вып. 18. — С. 21–28.
28. Extension of murine life span by overexpression of catalase targeted to mitochondria / S. E. Schriener [et al.] // Science. — 2005. — Vol. 308. — P. 1909–1911.
29. Москалёв, А. А. Перспективные направления генетики старения и продолжительности жизни / А. А. Москалёв // Успехи геронтологии. — 2009. — Т. 22, № 1. — С. 92–103.
30. Luft, R. The development of mitochondrial Medicine / R. Luft // Proc. Natl. Acad. USA. — 1994. — Vol. 91. — P. 8731–8738.
31. Хейфлик, Л. Смертность и бессмертие на клеточном уровне / Л. Хейфлик // Биохимия. — 1997. — Т. 62. — С. 1380–1393.
32. Медведев, О. С. Замедление процессов старения: в фокусе коэнзим Q-10 / О. С. Медведев // Трудный пациент. Раздел «Профилактика старения». — 2012. — Т. 10, № 4. — С. 50–60.

Поступила 20.04.2015

УДК 616.12-055.1.2:616.1-08

### ВЛИЯНИЕ ГЕНДЕРНЫХ ФАКТОРОВ НА НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (обзор литературы)

*Н. Ф. Бакалец, Л. С. Ковальчук, П. Н. Ковальчук*

Гомельский государственный медицинский университет

В связи с постоянно возрастающим в последнее время количеством данных о важности специфических гендерных различий заболеваний сердечно-сосудистой системы становится более востребованным назначение лечения с учетом гендерных особенностей. Это позволяет совершенствовать и оптимизировать оказание медицинской помощи пациентам мужского и женского пола.

**Ключевые слова:** гендерная кардиология, половые различия кардиоваскулярных заболеваний.

### THE EFFECT OF GENDER FACTORS ON CERTAIN ASPECTS OF THE TREATMENT FOR VASCULAR DISEASES (literature review)

*N. F. Bakalets, L. S. Kovalchuk, P. N. Kovalchuk*

Gomel State Medical University

The data of the present review indicate that due to the recently constantly increasing amount of data on the significance of specific gender differences among cardiovascular diseases, choice of the treatment with the account of gender features is becoming of higher demand. This makes it possible to improve and optimize the rendering of medical aid to females and males.

**Key words:** gender cardiology, sex difference in cardiovascular diseases.

В последние годы быстро развивается гендерная кардиология, изучающая половые различия физиологии сердечно-сосудистой системы, специфические факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у мужчин и женщин, особенности развития осложнений. У женщин ССЗ развиваются в среднем на 10 лет позднее, чем у сверстников-мужчин, но прогноз, как правило, хуже из-за потери трудоспособности, инвалидности. До возраста 75 лет 42 % женщин умирают от сердечно-сосудистой патологии по сравнению с 38 % мужчин [1].

В течение последних 20 лет заболеваемость и смертность по причине сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин снижается, а у женщин повышается. 25 % смертей у женщин в возрастной группе 55–65 лет связана с ишемической болезнью сердца (ИБС). Об актуальности изучения гендерных аспектов кардиологии свидетельствует начатая в 2003 г. Американским обществом кардиологов программа «Red in Women» («Акцент на женщин»), а в 2005 г. — программа Европейского кардиологического общества «Women at Heart» («Женщина в сердце»). В 2009 г. были опубликованы результаты наблюдений, проводимых с участием 74886 медицинских сестер в возрасте от 38 до 63 лет с 1984 по 2004 гг. в рамках программы Nurses Health Study. По данным исследования здоровья медсестер, у женщин, страдающих СД, риск развития ССЗ возрастает в 3–7 раз по сравнению со здоровыми женщинами того же возраста [2]. В Европе ССЗ и цереброваскулярные заболевания являются причиной смерти 43 % мужчин и 55 % женщин, показатель смертности от ИБС составляет 21 и 23 % соответственно. Инсульт является причиной смерти у 18 % женщин и 11 % мужчин.

Женщины, что вполне логично, имеют меньшие камеры сердца, толщину миокарда, размер коронарных артерий. ЧСС в одну минуту у женщин на 3–5 ударов больше, скорректированный интервал QT более продолжительный, а время восстановления функции синусового узла более короткое [3]. Морфология сосудов (меньший диаметр аорты, меньшая протяженность сосудистого русла), сочетающаяся с большой частотой сопутствующих метаболических факторов риска — ожирением, дислипидемией, инсулинрезистентностью, у женщин приводит к более быстрому развитию поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистых осложнений. Возникновение артериальной гипертензии (АГ) приводит к большей частоте гипертрофии миокарда левого желудочка преимущественно концентрического типа [4]. У женщин раньше формируется снижение почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации без предшествующей стадии гиперфильтрации, что наблюдается в мужской популяции [5].

У женщин сердечно-сосудистая система находится под защитой эстрогенов благодаря биологическим механизмам регуляции активности эндотелиальных, гладкомышечных клеток стенок кровеносных сосудов, а также клеток миокарда. Эстрогены могут оказывать на сердечно-сосудистую систему локальные и системные эффекты. Изменение функций эндотелиальных и гладкомышечных клеток стенки сосудов и кардиомиоцитов эстрогенами происходит посредством геномных и негеномных эффектов через альфа- и бета-эстрогеновые рецепторы [6]. Геномные эффекты ведут к долговременному влиянию, уменьшающему ответ на повреждение сосуда и предупреждающему развитие атеросклероза. Эстрогены, регулируя экспрессию определенных генных комплексов, стимулируют синтез белковых молекул, которые ингибируют процессы клеточного свободнорадикального перекисного окисления. Такое блокирование тканевого окислительного стресса защищает от повреждения эндотелия [7]. Показано, что эстрогеновые рецепторы сосудов могут быть транскрипционно активированы и без связи с эстрогеном, а посредством прямого фосфорилирования рецептора различными киназами (лиганд-независимой активации рецептора) [8]. Негеномный эффект эстрогенов проявляется дилатацией сосудов посредством увеличения синтеза азота. В кавеолах мембран эндотелиальных клеток эстрогеновые рецепторы посредством процесса фосфорилирования через протеинкиназные каскады активируют эндотелиальную NO-синтазу.

Содержание холестерина липопротеидов высокой плотности прямо пропорционально содержанию эстрогена и обратно пропорционально содержанию прогестерона [9]. Эстрогены контролируют массу жировой ткани, предотвращают ожирение посредством стимуляции липопротеинлипазы в жировой ткани бедер и ягодиц, угнетения синтеза нейрпептида Y, регуляции продукции лептина по принципу обратной связи, воздействуя на вентромедиальную область гипоталамуса (подавление аппетита) [10].

Осложнения АГ занимают первое место в структуре смертности в женской популяции. У женщин старше 45 лет чаще, чем у мужчин выявляется АГ с преобладанием изолированного повышения систолического АД [11]. По сравнению с мужчинами у женщин повышение АД с возрастом отмечается гораздо чаще, при этом прослеживается четкая взаимосвязь этих сдвигов с наступлением менопаузы. Частота АГ у женщин в возрасте 65–74 года в 3 раза выше таковой у женщин в возрасте 45–54 лет [12]. Гипертензивный синдром наблюдается у 15–30 % беременных, который не только вызывает серьезные осложнения в период беременности

и родов, но и оказывает неблагоприятное влияние на отдаленный прогноз у матери. Развитие преэклампсии во время беременности является специфическим фактором риска развития ССЗ у женщин [13]. Наличие у них повышенного АД, обусловленного изменением уровня эстрогенов, повышает риск смертности от ИБС в 10 раз. До менопаузы у женщин в сравнении с мужчинами того же возраста частота возникновения ИБС в 4–6 раз ниже, а при ИБС риск развития инфаркта миокарда в 2 раза ниже. При проведении аутопсии женщин, у которых зафиксирована коронарная смерть, выявлено следующее. У лиц в мено- и постменопаузе отмечался разрыв атеросклеротической бляшки с тромбозом, в то время как для молодых и женщин в пременопаузе более характерна эрозия. Этот факт подтверждает предположение о том, что эстрогены способствуют стабилизации бляшки [14].

Таким образом, дефицит эстрогенов вызывает развитие механизмов, которые могут привести к развитию АГ и атеросклероза. К этим механизмам относят повышение активности ренина плазмы, уровня ангиотензина II в крови за счет возрастания его высвобождения из яичников, повышение чувствительности рецепторов к ангиотензину II. Альдостерон усиливает реабсорбцию натрия почками, что способствует увеличению объема циркулирующей крови и росту уровня АД, а стимуляция пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток, развитие эндотелиальной дисфункции и воспалительных изменений в стенке сосудов ведет к развитию структурных необратимых изменений и создает морфологическую базу для «закрепления» транзиторной АГ [15]. АГ в постменопаузе характеризуется высоким пульсовым давлением вследствие усиления жесткости сосудистой стенки [16]. Согласно Рекомендациям Европейского общества по АГ, в 2006 г. впервые пульсовое давление было отнесено к факторам риска ССЗ у женщин старшего возраста [17]. Известно, что альдостерон играет ключевую роль в повреждении органов-мишеней, в том числе в повышении жесткости стенки артерий. У женщин с АГ в постменопаузе зарегистрированы более высокая концентрация альдостерона, чем у мужчин сопоставимой группы, достоверная отрицательная корреляция между концентрацией альдостерона и женских половых гормонов [18].

У женщин в различных возрастных группах выделяют следующие особенности патогенеза АГ. Для АГ в пременопаузе характерны: активация симпатoadrenalовой системы; гиперкинетическое состояние кровообращения; клинические проявления вегетативной дистонии; превалирование увеличения систолического артериального давления при умеренном повышении

диастолического АД. Для АГ в постменопаузе характерны: постепенно прогрессирующая активация компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; трансформация типа кровообращения в гипокинетический; рост общего периферического сопротивления; значительное увеличение систолического и диастолического АД, а в старших возрастных группах — изолированная систолическая АГ. Для АГ в пре- и постменопаузе характерны универсальные механизмы: постепенное развитие менопаузального метаболического синдрома; задержка в организме хлорида натрия и воды [19].

Избыточный вес является более серьезным прогностическим маркером ИБС у женщин, чем у мужчин. В ходе крупного проспективного мультинационального исследования SWAN было показано, что уровень биодоступного тестостерона в переходный период являлся более значимым прогностическим фактором накопления висцерального жира, чем концентрация эстрадиола, сопоставимым по важности с содержанием глобулина, связывающего половые стероиды [20]. Получены данные о корреляции избыточного веса, ожирения и субклинических поражений артериальной стенки сонной артерии по данным толщины интимы-медии общей сонной артерии [21]. В исследовании Framingham Heart Study было показано, что висцеральное ожирение, измеренное с помощью мультidetекторной компьютерной томографии, служило независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий у лиц, исходно не имевших этих заболеваний, независимо от других традиционных факторов риска, включая индекс массы тела [22]. Своевременное выявление висцерального ожирения у женщин в переходном периоде и в постменопаузе позволяет выделить лиц с более высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку служит независимым предиктором этих заболеваний в сравнении не только с индексом массы тела, но и с АД, курением, повышением уровня холестерина и диабетом.

Влияние привычной физической нагрузки на сердечно-сосудистые риски было оценено в когортном исследовании с участием женщин в пре-, пери- и в постменопаузе ( $n = 292$ ), средний возраст которых составил 57,1 года [23]. Неактивные женщины характеризовались более высоким риском избыточной массы тела/ожирения (относительный риск (ОР) 2,1; 95 % ДИ 1,2–3,6;  $p = 0,006$ ) и окружностью талии  $> 88$  см (ОР 1,7; 95 % ДИ 1,1–2,9;  $p = 0,03$ ) даже после корректировки с возрастом, менопаузальным статусом, курением и приемом заместительной гормональной терапии. У неактивных женщин выявлен также повышенный риск СД (ОР 2,7; 95 % ДИ 1,2–6,3;  $p = 0,014$ ) и метаболического синдрома (ОР 2,5; 95 % ДИ 1,4–4,3;  $p = 0,001$ ).

Общий уровень холестерина в женской популяции ниже в связи с антиатерогенным действием эстрогенов. Однако после менопаузы происходит рост атерогенных и снижение антиатерогенных фракций липидов, и с возрастом уровень липопротеидов низкой плотности и триглицеридов становится выше, чем у мужчин. Пик повышения уровня общего холестерина приходится на возрастной период 55–65 лет, то есть на 10 лет позже, чем у мужчин [24]. У женщин наиболее информативным является уровень холестерина липопротеидов высокой плотности, концентрация которого с возрастом уменьшается. Поэтому снижение этого показателя должно рассматриваться как маркер нарушения липидного обмена и прогностический критерий развития атеросклероза. Кроме того, у женщин уровень триглицеридов является более весомым фактором риска и предиктором ИБС.

Курение как фактор риска для женщин является более агрессивным, чем у мужчин. Наряду с изменениями в стенке сосудов и свертывающей системе крови курение вызывает гипоэстрогению, что связано с антиэстрогенным эффектом никотина. У курящих женщин менопауза наступает в более ранние сроки. Женщины бросают курить реже мужчин. Особенно неблагоприятным в плане риска развития ССЗ рассматривается сочетание курения с применением пероральных контрацептивных препаратов [25].

На фоне сахарного диабета у женщин риск атеросклероза возрастает в 3–4 раза по сравнению с мужчинами (в 2 раза). Гестационный СД является неблагоприятным предиктором сердечно-сосудистой патологии. Риск ИБС, ассоциированный с сахарным диабетом, выше у женщин, чем у мужчин. Мета-анализ 10 проспективных исследований пациентов с сахарным диабетом показал, что риск ССЗ для женщин составляет 2,58, а для мужчин — 1,85. Этот фактор крайне неблагоприятен для женщин и сводит на нет положительное влияние эстрогенов. Высокий уровень тощачковой гликемии чаще встречается у мужчин, а нарушение толерантности к углеводам — у женщин [26]. В ходе крупного европейского эпидемиологического исследования DECODE проводилась оценка причин сердечно-сосудистой смертности у женщин и мужчин с нормальным уровнем АД и АГ, а также при наличии или отсутствии сахарного диабета. Было продемонстрировано, что при сочетании АГ и сахарного диабета риск смертности у женщин был в 2 раза выше, чем у мужчин [27]. Примерно половина женщин с сахарным диабетом 2 типа не знает о его наличии и заболевание нередко диагностируется впервые после происшедшего инфаркта миокарда. О роли половых гормонов в повышении риска СД 2 типа

убедительно свидетельствуют данные, полученные в ходе крупного проспективного Interact Study у женщин с ранней менопаузой, для которых характерно повышение риска СД 2 типа [28]. Это исследование «случай-контроль» проведено в рамках крупного исследования European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, всего в анализ были включены данные 3691 женщины в постменопаузе с диагностированным СД 2 типа (случай) и 4408 здоровых женщин (контроль), средний возраст — 59,2 года. Наблюдение за участницами осуществлялось в течение 11 лет. После проведения корреляции полученных данных с общеизвестными модифицируемыми факторами риска, такими как ИМТ, ОТ и курение относительный риск (ОР) для СД 2 типа составил 1,32 (95 % ДИ 1,04–1,69), 1,09 (0,90–1,31), 0,97 (0,86–1,10) и 0,85 (0,70–1,03) для женщин с возрастом наступления менопаузы < 40, 40–44, 45–49 и  $\geq$  55 лет соответственно по сравнению с теми женщинами, у которых она наступила своевременно в возрасте 50–54 лет.

Риск развития сердечно-сосудистой патологии в возрасте 40–50 лет значительно выше у женщин с преждевременной и ранней менопаузой, а также хирургической менопаузой, чем у женщин с физиологически наступившей менопаузой в возрасте 50–51 год. В мультиэтнической когорте женщин (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) было убедительно показано, что в случае ранней постменопаузы риск ИБС и инсульта повышается в 2 раза (ОР 2,08; 95 % ДИ, 1,17–3,70; ОР, 2,19; 95 % ДИ, 1,11–4,32 соответственно) по сравнению с женщинами со своевременной менопаузой [29]. Весьма важно саму менопаузу рассматривать как фактор риска развития ССЗ, который запускает целый каскад изменений в организме женщины: ожирение по абдоминальному типу, возникновение инсулинорезистентности, АГ, повышение уровня липидов крови, повышение симпатoadреналового тонуса, нарушение эндотелиальной функции, воспалительные сосудистые реакции. Хирургическая менопауза, которая в последнее время встречается все чаще в связи с ростом онкологической и гинекологической заболеваемости, является более агрессивной. В возрасте до 50 лет она повышает риск развития ССЗ более чем в 4 раза, риск инфаркта миокарда — в 2. Так, у женщин, перенесших тотальную овариэктомию с гистерэктомией, отмечено двукратное повышение риска ИБС по сравнению с таковым у лиц после естественной менопаузы. В исследовании Nurses' Health Study было установлено, что двусторонняя резекция яичников приводит к росту возникновения ИБС в 1,7 раза. У женщин в хирургическом климаксе в первые три года после операции развивается метаболический синдром, у 2/3 — ди-

агностируют АГ, ремоделирование и диастолическую дисфункцию левого желудочка, формирующиеся в первый год после операции [30].

У женщин, у которых работа связана с ощущением неудовлетворенности, непонимающим руководством, внеурочными нагрузками, психоэмоциональным напряжением, риск развития ИБС повышен больше, чем у мужчин.

У мужчин не наблюдается резкого окончания репродуктивной функции, но происходит постепенное (начиная с 30–40 лет) снижение уровня тестостерона — около 2 % в год, и в 80 лет его уровень составляет 40 % от уровня у 25-летнего мужчины [31]. Были проведены исследования, результаты которых свидетельствуют о взаимосвязи между сниженным уровнем тестостерона, выраженностью атеросклероза и кардиоваскулярной патологии у мужчин. В работе G. V. Phillips и соавт. была получена корреляция между уровнем свободного тестостерона и степенью окклюзии коронарной артерии [32]. Концентрация свободного тестостерона находится в обратном соотношении с увеличением толщины интима-медия сонной артерии. При наличии АГ, ожирения, ИБС уровень тестостерона на 10–15 % ниже, чем у здоровых людей того же возраста. Низкий уровень тестостерона следует считать одним из компонентов метаболического синдрома, то есть самостоятельным фактором кардиоваскулярного риска у мужчин. Низкая концентрация свободного тестостерона приводит к повышению таких маркеров воспаления, как CRP, интерлейкина-6, интерлейкина-8, маркеров siCAM-1, sVCAM-1 [33].

Клинические проявления ИБС имеют свои особенности в зависимости от пола. Существуют главные детерминанты ИБС у женщин. Их можно разделить следующим образом: основные (типичная ангинозная боль, особенно в период менопаузы, сахарный диабет, периферический атеросклероз), промежуточные (АГ, курение, дислипидемия), менее значимые (возраст после 65 лет, ожирение, наследственность, гиподинамия) [34]. В группе низкого риска в период до менопаузы и в отсутствие сахарного диабета при атипичной боли в грудной клетке шанс наличия ИБС не превышает 20 %. К группе высокого риска (шанс ИБС 80 %) относят женщин с двумя и более главными детерминантами ИБС или с одним и двумя и более промежуточными или малыми детерминантами. Клиническое описание боли при стенокардии у женщин более эмоциональное, с красочными подробностями (невыносимая, рвущая, ужасная). У женщин имеется тенденция к атипичному болевому синдрому при ИБС или эквивалентным проявлениям стенокардии в виде боли в животе, одышки, необъяснимой слабости. Женщинам реже выполняют функцио-

нальные нагрузочные пробы, коронароангиографию. При возникновении инфаркта миокарда у женщин часто боль иррадирует в спину, шею и челюсть, чаще, чем у мужчин возникает чувство страха. Следует отметить, что тесты с дозированной физической нагрузкой, которые обычно используются для диагностики ИБС, у женщин менее точны [35]. Специфичность нагрузочных тестов у женщин не превышает 61 %, а чувствительность — 70 %. У женщин часто встречаются ложноположительные результаты вследствие гормональных и микрососудистых нарушений, более частой встречаемости пролабирования митрального клапана [36]. В 2000–2001 гг. было проведено исследование с участием 14271 пациента из 25 стран [37]. Среди пациентов младше 65 лет женщин было меньше, в то время как в старшей возрастной группе в частоте случаев возникновения ИМ половых различий не было. Среди женщин младше 65 лет диагноз «Нестабильная стенокардия» при выписке отмечался чаще, чем у мужчин аналогичного возраста, однако эти различия не наблюдались в старшей возрастной группе. Более того, у лиц женского пола нередко обнаруживают «немую» ишемию миокарда. В связи с этим несвоевременно диагностируемый инфаркт миокарда у женщин встречается чаще, чем у мужчин. У 65 % мужчин и 57 % женщин проведена ангиография, у больных старше 65 лет это исследование выполнено у 49 и 38 % соответственно. В целом, более чем у 90 % обследованных выявлен стеноз коронарных артерий. У молодых женщин в 13 % случаев на ангиограммах обнаружен стеноз сосудов менее 50 %, количество молодых мужчин с аналогичным показателем составило 5 %. Частота поражения трех коронарных сосудов или левой коронарной артерии значительно повышается с возрастом как у мужчин, так и у женщин. В то же время среди женщин такое поражение коронарных артерий встречается реже, чем у мужского населения независимо от возраста. Было установлено, что у женщин с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без элевации сегмента ST не выявлено значительного поражения коронарных артерий. Это дало основание предположить микрососудистую эндотелиальную дисфункцию и отсутствие стенозирующего атеросклероза [38]. Основное морфологическое проявление дестабилизации атерогенеза заключается в разрыве атеросклеротической бляшки, но иногда тромб формируется на участке сосуда с поврежденным эндотелием в виде эрозии. Такой вариант более характерен для пациентов молодого возраста и для женщин [39].

При анализе данных у женщин, которым была проведена коронарная реваскуляризация,

отмечалась более высокая в сравнении с мужчинами частота сопутствующей патологии. Вместе с тем даже если преобладают дополнительные факторы риска, то у пациенток отмечаются более благоприятные исходы после проведения аортокоронарного шунтирования [40]. В остром периоде инфаркта миокарда в женской популяции чаще встречаются левожелудочковая недостаточность, нарушения ритма и проводимости. Исходы после госпитализации по поводу инфаркта миокарда более тяжелые у женщин, особенно в молодом возрасте. Также для них характерна более высокая смертность во время пребывания в стационаре [41].

Для женщин более характерно развитие сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Как правило, у таких пациенток наблюдается сопутствующая патология: АГ, ожирение, сахарный диабет, дисфункция почек, анемия. Мужчины более часто страдают систолической дисфункцией левого желудочка [42].

В настоящее время особое внимание уделяется разработке индивидуализированного лечения пациента, которая учитывает не только наличие сопутствующей патологии, но и гендерные особенности фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов. Показатели абсорбции препаратов и связывание препаратов с белками плазмы существенно не отличаются у мужчин и женщин. Не было выявлено значимых различий между мужчинами и женщинами в уровнях несвязанных фракций лекарственных препаратов, которые хорошо связываются с белками плазмы крови [43]. При этом у женщин наблюдается больший процент жировой ткани, которая может увеличивать выраженность действия в них липотропных препаратов. Кроме того, следует учитывать изменение количества жидкости в организме женщины на протяжении разных периодов менструального цикла. Дополнительными факторами половых различий являются более низкие уровни гломерулярной фильтрации и клиренса креатинина у женщин. В то же время клиническую значимость могут иметь специфические гендерные различия в активности метаболизирующих энзимов. Многие препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы метаболизируются энзимами системы цитохрома P450 [44]. Эндогенные гормоны, включая эстрогены и прогестины, также метаболизируются вышеуказанными энзимами. Несмотря на то, что у мужчин более высокая активность изоферментов CYP1A2, CYP2D6 и, вероятно, CYP2E1, у женщин наблюдается склонность к более высокому клиренсу субстратов CYP3A4. При проведении биопсии печени у женщин по сравнению с муж-

чинами были выявлены более высокая экспрессия информационной РНК CYP3A4 и в 2 раза большие уровни CYP3A4. Энзим CYP3A4 принимает участие в первичном метаболизме (first-pass metabolism) свыше 50 % препаратов, которые часто используются в кардиологической практике. Субстратами этого энзима являются аторвастатин, дилтиазем, эстрадиол, ловастатин, нимлодипин, нисолдипин, хинидин, верапамил, симвастатин. Для CYP2C19, который частично метаболизирует пропранолол, значимые специфические гендерные различия не установлены. Для CYP2C9 (субстратами которого являются флувастатин, торасемид, лозартан и ирбесартан) имеющиеся данные противоречивы. Для CYP2D6 (субстратами которого являются энкаинид, флекаинид, мексилетин, пропafenон, метопролол, тимолол и частично пропранолол) не наблюдалось отличий в активности энзима у женщин и мужчин, хотя в некоторых работах выявлена несколько большая активность указанного энзима у женщин. Отличия, о которых идет речь, могут быть клинически значимыми, прежде всего, для препаратов, имеющих узкое терапевтическое окно, что свойственно большинству противоаритмических препаратов [45].

Кроме того, следует принимать во внимание взаимодействие препаратов с экзогенной гормональной терапией. Оральные контрацептивы могут увеличивать или уменьшать концентрацию медицинских препаратов, назначаемых одновременно с ними. Следует помнить, что эстрогены и прогестины взаимодействуют с определенным количеством препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, возможно, путем угнетения энзимов системы цитохрома P450 и увеличения глюкорунидации лекарственных препаратов [46].

Таким образом, факторы риска ССЗ имеют разную значимость у мужчин и женщин. Кроме того, существуют специфические гендерные факторы риска, которые следует учитывать для разработки дифференцированных программ профилактики и лечения ССЗ.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Dougherty, A. H. Gender balance in cardiovascular research importance to women's health / A. H. Dougherty // *Tex. Heart Inst. J.* — 2011. — Vol. 38, № 2. — P. 148–150.
2. Fung, T. Mediterranean diet and incident of and mortality from coronar heart disease and stroce in women / T. Fung // *Circulation.* — 2009. — Vol. 119. — P. 1093–1110.
3. Barret-Connor, E. Sex differences in coronary heart disease. Why are women superior? / E. Barret-Connor // *Circulation.* — 1997. — Vol. 95. — P. 252–264.
4. Krumbolz, H. Sex differences in cardiac adaptation to isolated systolic hypertension / H. Krumbolz, M. Larson, D. Levy // *Am J. Cardiol.* — 1993. — Vol. 72. — P. 310–313.
5. Почечная гемодинамика и клубочковая фильтрация у больных гипертензивной болезнью в возрасте 40–60 лет / И. Г. Фомина [и др.] // *Рациональная терапия в кардиологии.* — 2007. — Т. 5. — С. 69–72.

6. Mendelsohn, M. E. Mechanisms of disease: the protective effects of estrogen on the cardiovascular system / M. E. Mendelsohn, R. H. Karas // *Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 340. — P. 1801–1811.
7. Alexander, K. P. Medical and surgical management of coronary artery disease in women / K. P. Alexander, E. D. Peterson // *Am. J. Manag. Care.* — 2001. — Vol. 7, № 10. — P. 951–956.
8. Karas, R. H. Growth factor activation of the estrogen receptor in vascular cells occurs via a MAP kinase-independent pathway / R. H. Karas, E. A. Gauer, H. E. Bieber // *J Clin. Invest.* — 1998. — Vol. 101. — P. 2851–2861.
9. Питецкая, Н. И. Динамика липидного обмена как прогностический критерий развития атеросклероза у женщин с артериальной гипертензией / Н. И. Питецкая // *Проблемы экологии та медицины.* — 2007. — Т. 2, № 3–4. — С. 7–9.
10. Митченко, Е. И. Гендерные особенности сердечно-сосудистых заболеваний / Е. И. Митченко, Т. Ф. Татарчук, О. Н. Барна // *Репродуктивная эндокринология.* — 2012. — № 5. — С. 46–52.
11. Mosca, L. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women / L. Mosca // *Circulation.* — 2004. — Vol. 109. — P. 672–693.
12. Rosenthal, T. Hypertension in women / T. Rosenthal, S. Oparil // *J. Hum. Hypertens.* — 2000. — Vol. 14. — P. 691–704.
13. Ливенцева, М. М. Гендерные особенности сердечно-сосудистых заболеваний / М. М. Ливенцева // *Мед. новости.* — 2012. — № 9. — С. 11–14.
14. Burke, A. P. Effect of menopause on plaque morphologic characteristics in coronary atherosclerosis / A. P. Burke // *Am. Heart J.* — 2001. — Vol. 141, Suppl. 2. — P. 558–562.
15. Reckelhoff, J. F. Basic research into the mechanisms responsible for postmenopausal hypertension / J. F. Reckelhoff // *Int. J. Clin. Pract.* — 2004. — Vol. 58. — P. 13–19.
16. Montalcini, T. Carotid and brachial arterial enlargement in postmenopausal women with hypertension / T. Montalcini, G. Gorgone, A. Fava // *Menopause.* — 2012. — Vol. 19. — P. 145–149.
17. Stramba-Badiale, M. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology / M. Stramba-Badiale, K. M. Fox, S. G. Priori // *Eur. Heart J.* — 2006. — Vol. 27. — P. 994–1005.
18. Гендерные особенности ренин — ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с артериальной гипертензией / В. И. Подзолков [и др.] // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* — 2010. — Т. 6, № 3. — С. 306–310.
19. Подзолков, В. И. Женская артериальная гипертония / В. И. Подзолков // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* — 2012. — № 11. — С. 79–84.
20. Janssen, I. Testosterone and visceral fat in midlife women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) Fat Patterning Study / I. Janssen, L. H. Powell, R. Kazlauskaitė // *Obesity.* — 2010. — Vol. 18. — P. 604–610.
21. Gentile, M. Relation of body mass index with carotid intima-media thickness and diameter is independent of metabolic syndrome in postmenopausal Mediterranean women / M. Gentile, A. Iannuzzi, G. Iannuzzo // *Menopause.* — 2013. — Vol. 19. — P. 1104–1108.
22. Britton, K. A. Body fat distribution, incident cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality / K. Britton, J. M. Massaro, J. M. Murabito // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2013. — Vol. 62. — P. 921–925.
23. Colpani, V. Association between habitual physical activity and lower cardiovascular risk in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women: a population-based study / V. Colpani // *Menopause.* — 2012. — Vol. 20. — P. 1108–1112.
24. Kannel, W. B. Metabolic risk factor for coronary heart disease in women: perspective from the Framingham Study / W. B. Kannel // *Am. Heart J.* — 1987. — Vol. 114. — P. 413–419.
25. Castelli, W. P. Cardiovascular disease: pathogenesis, epidemiology and risk among users of oral contraceptives who smoke / W. P. Castelli // *Am. J. Obstet Gynecol.* — 1999. — Vol. 80. — P. 349–356.
26. Гендерные подходы к лечению сердечно-сосудистой патологии: мужчина в центре внимания / А. П. Верткин [и др.] // *Рациональная терапия в кардиологии.* — 2010. — № 8. — С. 46–49.
27. Hu, G. DECODE Study Group. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes / G. Hu // *Diabetologia.* — 2003. — Vol. 46. — P. 608–617.
28. Brand, J. S. Age at menopause, reproductive life span, and type 2 diabetes risk: results from the EPIC-InterAct study / J. S. Brand, Y. T. van der Schouw, N. C. Onland-Moret // *Diabetes Care.* — 2013. — Vol. 36. — P. 1012–1019.
29. Wellons, M. Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / M. Wellons, P. Ouyang, P. J. Schreiner // *Menopause.* — 2012. — Vol. 19. — P. 1081–1087.
30. Скибицкий, В. В. Особенности кардиоваскулярных и метаболических нарушений у женщин после овариэктомии / В. В. Скибицкий // *Кардиология.* — 2007. — № 10. — С. 63–67.
31. Дедов, И. И. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин / И. И. Дедов, С. Ю. Калиниченко. — М.: Практическая медицина, 2006. — 240 с.
32. Phillips, G. B. The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men / G. B. Phillips, B. H. Pinkemelli, T. Y. Jing // *Arterioscler. Thromb.* — 1994. — Vol. 14, № 5. — P. 701–705.
33. Maggio, M. Correlation between testosterone and the inflammatory marker soluble interleukin-6 receptor in older men / M. Maggio, S. Bassaria, A. Ble // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2006. — Vol. 91. — P. 345–347.
34. Атрощенко, Е. С. Диалоги с участковым терапевтом: стенокардия напряжения / Е. С. Атрощенко. — Минск: Белпринт, 2010. — С. 19–20.
35. Miller, T. D. Assessment of the exercises electrocardiogram in women versus men using tomographic myocardial perfusion imaging as the reference standard / T. D. Miller // *Am. J. Cardiol.* — 2001. — № 87. — P. 868–873.
36. Mieres, J. U. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease: Consensus Statement from the cardiac-imaging Committee, Council on Clinical Cardiology, and the Cardiovascular Imaging and Intervention Committee, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, American Heart Association / J. U. Mieres // *Circulation.* — 2005. — № 111. — P. 682–696.
37. Rosenberg, A. Sex age and clinical presentation of acute coronary syndromes / A. Rosenberg // *European Heart J.* — 2004. — № 25. — P. 663–670.
38. Al-Khalili, F. Intracoronary ultrasound measurement in women with myocardial infarction without significant coronary lesions / F. Al-Khalili // *Coron. Artery Dis.* — 2000. — № 11. — P. 579–584.
39. Forb, A. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death / A. Forb // *Circulation.* — 1996. — № 3. — P. 1354–1363.
40. Jacobs, A. K. Coronary revascularization in women, 2003 Sex revisited / A. K. Jacobs // *Circulation.* — 2003. — Vol. 107. — P. 375–377.
41. Gottlieb, S. Sex differences in management and outcome after acute myocardial infarction in the 1990: a prospective observational Community-based Study, Israeli thrombolytic survey group / S. Gottlieb // *Circulation.* — 2000. — Vol. 102. — P. 2484–2490.
42. Yancy, C. W. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function. A report from the acute decompensated heart failure national registry (ADHERE) database / C. W. Yancy, M. Lopatin, L. W. Stevenson // *Am Coll Cardiol. J.* — 2006. — Vol. 47. — P. 76–84.
43. Meibohm, B. How important are gender differences in pharmacokinetics / B. Meibohm, I. Beierle, H. Derendorf // *Clin. Pharmacokinet.* — 2002. — Vol. 21. — P. 329–342.
44. Cotreau, M. M. The influence of age and sex on the clearance of cytochrome P 450 3A substrates / M. M. Cotreau, L. L. von Moltke, D. J. Greenblatt // *Clin. Pharmacokinet.* — 2005. — Vol. 44. — P. 33–60.
45. Jochmann, N. Female — specific aspect in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases / N. Jochmann, K. Stangl, E. Garbe // *Eur. Heart J.* — 2005. — Vol. 26. — P. 1585–1595.
46. Юренева, С. В. Предикторы сердечно-сосудистого риска у женщин: роль половых гормонов и образа жизни / С. В. Юренева, Л. М. Ильина // *Эффективная фармакотерапия (эндокринология).* — 2013. — № 6. — С. 14–24.