

Персоналифицированная медицина: в фокусе внимания сердечно-сосудистая патология у женщин в периоде менопаузального перехода и в постменопаузе

О.А.Лесная¹, Н.В.Стуров¹, Ю.В.Выхристюк²
¹Кафедра общей врачебной практики РУДН, Москва
²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Москва

Персоналифицированная медицина является относительно новым направлением на современном этапе развития медицины. Это направление неразрывно связано с молекулярной медициной. Несмотря на то что это во многом предмет интереса фундаментальной науки, основные четыре «кита» медицины будущего – это предсказательность, превентивность, персонализация и партисипативность. Немалое место в ежедневной практике акушера-гинеколога занимает ведение пациенток перименопаузального и менопаузального возраста. Это становится тем более актуальным, что происходит увеличение как продолжительности жизни в целом, так и соответственно продолжительности жизни женщины в менопаузе. Поэтому все большее медицинское и социально-экономическое значение и крайнюю актуальность на данный момент имеют вопросы сохранения и поддержания их здоровья и качества жизни. К сожалению, до сих пор не удается найти единственный эндокринный биомаркер, который мог бы характеризовать раннюю и позднюю фазы менопаузального перехода. На данный момент ни одно гормональное исследование не позволяет точно спрогнозировать сроки наступления менопаузы. Наиболее часто встречающимися и тяжело протекающими заболеваниями современных женщин старшего возраста общепризнаны ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертония, остеопороз и деменция. В данной ситуации возможности, которые предлагает персоналифицированная медицина, позволили бы более точно прогнозировать время наступления менопаузального перехода и собственно менопаузы у каждой конкретной женщины и спектр соматической патологии, связанной с таким переходом, что позволило бы более рационально планировать деторождение, проводить профилактические мероприятия и подбирать адекватную терапию сопутствующей соматической патологии при ее возникновении.

Ключевые слова: персоналифицированная медицина, менопауза, сердечно-сосудистые заболевания.

Personalized Medicine: the Focus on Cardiovascular Pathology in Women during the Menopausal Transition Period and in Postmenopausal Women

O.A.Lesnaya¹, N.V.Sturov¹, Yu.V.Vykhristyuk²
¹Department of General Practice, RUDN University, Moscow
²N.I.Pirogov Russian National Research Medicine University, Moscow

Personalized medicine is a relatively new trend at the present stage of development of medicine. This trend is inextricably linked with molecular medicine. Despite the fact that this is predominantly the subject of abstract science, the main features of this medicine are its predictability, preventiveness, personification, and participation. Considerable part of gynecologist's everyday practice is the management of the patients of perimenopausal and menopausal age. It becomes all the more urgent, as there is an increase in both the life expectancy in general and the life expectancy of a woman in menopause, respectively. Unfortunately, it is still not possible to find the unique endocrine biomarker that could characterize the early and late phases of the menopausal transition. At the moment, no hormonal study can accurately predict the timing of the onset of menopause. The most common and disabling conditions of modern women of older age are ischemic heart disease and arterial hypertension, osteoporosis, dementia. In this situation, the opportunities offered by personalized medicine would allow us to more accurately predict the time of the onset of the menopausal transition and the actual menopause in each particular woman, as well as the range of somatic pathologies associated with such a transition that would allow for more rational planning of childbearing, conducting preventive activities, and selecting adequate therapy of concomitant somatic pathology when it occurs.

Keywords: personalized medicine, menopause, cardiovascular diseases.

Персоналифицированная (индивидуализированная, персоналифицированная) медицина является относительно новым направлением на современном этапе развития медицины. Оно получило развитие вследствие продвижения методов направленного пациент-ассоциированного лечебно-диагностического воздействия, учитывающего влияние генетических, внешне средовых и региональных факторов [1].

Блестящие клиницисты прошлого, не исключая и одного из основоположников отечественной терапии М.Я.Мудрова (1776–1831 гг.), говорили о том, что каждый пациент – это неповторимое сочетание наследственных факторов и формирующихся в специфических условиях жизни приобретаемых качеств.

Несмотря на это, вместо дифференциального подхода к различным патологиям и на сегодняшний день преимущественно используется укоренившийся подход, который заключается в лечении «болезни» как симптомокомплекса без учета индивидуальных особенностей каждого конкретного пациента. В этом случае мы не получим ожидаемого успеха в

борьбе с динамически развивающимся процессом заболевания, так как индивидуальные характеристики больного оказывают влияние на течение заболевания, его прогноз и эффективность терапии [2].

В 1990 г. специалист в области функциональной медицины Лео Голланд (США) предложил кардинально отличный подход, который получил название «Пациент-ориентированная диагностика и лечение». В этой модели предполагается учитывать биологические и психосоциальные особенности каждого пациента с формированием многофакторной базы данных на каждого пациента.

В 1998 г. американский исследователь Кевал Джейн впервые использовал термин «personalized medicine» в названии своей монографии. В базе данных Medline употребление термина «personalized medicine» можно найти с 1999 г. Но, по-прежнему, соответствующая литература преимущественно индексируется под терминами «pharmacogenomics» и «pharmacogenetics» [3]. Это новое направление имеет прочную связь с молекулярной медициной. Именно она во многом обеспечивает развитие соответствующих инновационных технологий, базирующихся на клеточных и биомолекулярных методах и средствах диагностики, профилактики, лечения и реабилитации [2]. Конечно, эти аспекты являются во многом предметом интереса фундаментальной науки, но их изучение и внедрение напрямую связаны с клинической практикой.

Четыре «кита» медицины будущего – это принципы 4П: предсказательности (predictive), превентивности (precautionary), персонализации (personification) и партисипативности (participatory).

L.Hood и соавт. в своих трудах раскрыли ее содержание наиболее всеобъемлюще [4–6]. Согласно им, «реактивная» медицина (реагирующая на возникшую болезнь и борющаяся с симптомами) должна преобразоваться в медицину предиктивную, превентивную, персонифицированную и партисипаторную (принцип 4П). Это значит, что медицина будет направлена на прогнозирование болезни еще до начала ее симптоматических проявлений; на предупреждение развития болезни; будет учитывать индивидуальные (в первую очередь, генетические) особенности пациента; это также подразумевает активное участие пациента в выявлении его генетических особенностей и превентивных мерах [7].

Основные подходы персонализированной медицины, которые, по сути, являются обычными терапевтическими подходами, но примененными с учетом индивидуальных особенностей конкретного больного, включают в себя следующие, развитые и используемые в различной степени, направления [8]:

- персонифицированная профилактика: прогнозирование на основе геномных данных вероятности развития того или иного заболевания с последующей разработкой индивидуальной профилактической схемы [9]. Персонифицированная профилактика даст возможность сформулировать четко определенные рекомендации по профилактике спрогнозированных заболеваний (диспансерное наблюдение, ранняя регистрация, применение адекватных медикаментозных и немедикаментозных методов) [2];
- персонифицированная диагностика: переход от традиционной клинической к персонализированной диагностике заболеваний с учетом индивидуальных показателей пациента, например, биомаркеров различной молекулярной природы [10], с последующим сохранением биоматериала в течение всей жизни пациента. В настоящее время мы

получаем эти данные на клеточном и субклеточном уровнях. Для большей специфичности требуются и будут получены маркеры на уровне генома, транскриптома, протеома и метаболома. Это откроет огромные возможности по составлению персонального статуса здоровья человека и прогнозирования риска развития заболеваний [2];

- персонифицированное лечение: выбор лечебной тактики с учетом индивидуальных показателей пациентов, в том числе контроль лечения посредством биомаркеров или тераностика [11]. Многочисленные фармако-эпидемиологические исследования говорят о недостаточной эффективности назначаемой лекарственной терапии при целом ряде заболеваний: по данным Всемирной организации здравоохранения, ожидаемый лечебный эффект не удается достичь в среднем у 40% больных. Такое положение будет сохраняться при стандартном подходе к ведению пациентов. Индивидуализированная диагностика развившегося патологического процесса предполагает и персонализированный выбор лекарственных препаратов. Выбор самого эффективного и безопасного препарата, а также минимальной эффективной дозы будет основываться на генетических показателях пациента [2]
- фармакологические аспекты, включающие индивидуальный подбор лекарственных средств путем сочетания геномных предсказаний и терапевтического лекарственного мониторинга [12].

Путь внедрения персонализированной медицины в рамках традиционной медицины не будет легким и быстрым. Придется решать такие вопросы, как разработка новых технологий, решение юридических и этических вопросов, образовательная работа среди работников здравоохранения и просвещение широкой публики о возможностях персонализированной медицины [3].

Как уже было отмечено, ряд вопросов персонализированной медицины остается в ведении фундаментальной науки. Тем не менее, практикующие акушеры-гинекологи нередко могут предположить определенные индивидуальные особенности каждой конкретной пациентки даже без проведения специфического генетического обследования. Так, например, женщины с семейным анамнезом рака молочной железы или яичников будут определены в группу повышенного риска и находиться под более пристальным наблюдением; или наличие в семейном анамнезе пациентки инсультов и инфарктов в молодом возрасте у родственников первой степени родства позволит заподозрить наличие определенных нарушений свертывающей системы крови и предпринять соответствующие меры.

Немалое место в ежедневной практике акушера-гинеколога занимает ведение пациенток перименопаузального и менопаузального возраста. За последние 100 лет произошло существенное увеличение продолжительности жизни населения развитых стран. К 2000 г. средняя продолжительность жизни женщин в развитых странах составляла 75–80 лет, а в развивающихся – 65–70 лет. Увеличение продолжительности жизни женщин не увеличивает продолжительность репродуктивного периода, и менопауза также, как и 10–15–20 лет назад, наступает в среднем в 49–50 лет. Из этого следует, что, практически треть жизни женщина проводит в менопаузе. Ежегодно к числу женщин, вступивших в менопаузу, прибавляется 25 млн, к 2020 г. прогнозируется увеличение этой цифры до 47 млн [13], а число женщин в возрасте 60 лет и старше в 2050 г. приблизится к 1 млрд. Поэтому все большее медицинское и социаль-

но-экономическое значение и крайнюю актуальность на данный момент имеют вопросы сохранения и поддержания их здоровья и качества жизни [14, 15].

Помимо существенного изменения продолжительности жизни изменились в целом и качество, и образ жизни женщин. Наиболее часто встречающимися и тяжело протекающими заболеваниями современных женщин старшего возраста общепризнаны ишемическая болезнь сердца (ИБС), остеопороз и деменция. Большая продолжительность жизни женщин в сравнении с мужчинами ведет и к повышению вероятности развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и связанной с ними инвалидности и смертности. По данным литературы, главными причинами инвалидности у женщин являются мозговой инсульт и хроническая сердечная недостаточность, развившиеся на фоне артериальной гипертензии [14].

Мы знаем немало о менструальном цикле и его регуляции, механизмах старения и сопровождающих его процессах. Общеизвестно, что изменчивость гормональных показателей в течение отдельных менструальных циклов даже у одной и той же женщины очень высока, поэтому до настоящего времени не удавалось найти какой-либо единственный эндокринный биомаркер и даже совокупность нескольких биомаркеров, указывающих на наступление фаз менопаузального перехода. Хотя научные работы в этом направлении ведутся активно, на данный момент все еще нет ни одного гормонального исследования, которое позволило бы точно спрогнозировать сроки наступления менопаузы [16]. Более того, несмотря на универсальность и схожесть изменений гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, исключительно индивидуальными для каждой женщины остаются как длительность каждой стадии менопаузального перехода и сопровождающие их органические и функциональные изменения, так и отдельные симптомы и признаки, а также факторы риска вероятных хронических заболеваний.

В данной ситуации возможность, которую предлагает персонализированная медицина, позволила бы более точно прогнозировать время наступления менопаузального перехода и собственно менопаузы у каждой конкретной женщины и спектр соматической патологии, связанной с таким переходом, что позволило бы более рационально планировать деторождение, проводить профилактические мероприятия и подбирать адекватную терапию сопутствующей соматической патологии при ее возникновении.

Как уже упоминалось выше артериальная гипертензия является одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний современных женщин. Последние российские данные по артериальной гипертензии говорят о том, что распространенность ее среди женщин 45–54 лет достигает 54,45%, что значительно меньше таковой у мужчин. Начиная с возраста 55–64 лет, распространенность артериальной гипертензии увеличивается до 74,5% и превосходит таковую у мужчин (72,3%). Обращает на себя внимание то, что в группе женщин 55–64 лет частота приема антигипертензивных препаратов достигает 78,9%, в то время как частота эффективного лечения артериальной гипертензии – всего лишь 34,4% [13, 14].

Большое количество работ как российских, так и зарубежных авторов посвящено изучению особенностей течения артериальной гипертензии у различных групп пациентов. Так, многие авторы выделяют следующие особенности клинического тече-

ния артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе: повышение краткосрочной вариабельности АД, что определяется при суточном мониторинге, повышение артериального давления в ночное время с формированием патологических вариантов суточного профиля АД типов «диппер» и «найт-пикер» [18].

Доля женщин, участвовавших в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях по изучению артериальной гипертензии, составляет порядка 44%, но лишь незначительная часть исследований предусматривала анализ результатов с учетом пола. Более 30 рандомизированных контролируемых клинических исследований изучали различные режимы гипотензивной терапии для оценки сопоставимости их эффективности отдельно в группах мужчин и женщин. Но, тем не менее, данных об особенностях протективного эффекта снижения АД, тем более в зависимости от пола, что могло бы помочь клиницистам в выборе предпочтительных препаратов в зависимости от пола или стадий менопаузального перехода, представлено не было [19].

В то же время артериальная гипертензия считается хорошей моделью для развития персонализированной медицины. В лечении гипертензии применяется множество групп фармакологических препаратов. Сюда включаются и β -адреноблокаторы, и антагонисты ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), и рецепторов к ангиотензину-II, и диуретики, и блокаторы кальциевых каналов. Каждая из этих групп представлена несколькими препаратами. Каждый из этих препаратов в свою очередь различается по эффективности и способности вызывать нежелательные явления у различных групп пациентов. Например, было установлено, что реакция на ингибитор АПФ фозиноприл у пациентов с артериальной гипертензией зависит от полиморфизма гена АПФ [20]. Благодаря фармакогеномике появился и был апробирован тест для идентификации подгруппы пациентов с артериальной гипертензией (это около 30% всех больных), которых следует лечить ингибиторами АПФ в качестве лекарственного средства первого выбора. Впоследствии тест был расширен и на другие классы препаратов, такие как β -блокаторы и антагонисты рецептора к ангиотензину-II. Такое тестирование позволяет выбрать наиболее эффективный препарат в качестве терапии первой линии, что приведет к уменьшению количества назначаемых лекарственных препаратов, необходимых для контроля заболевания, а также к уменьшению числа визитов больного к врачу [8].

Это тем более актуально, что имеются данные о появлении структурных изменений стенок крупных артерий при артериальной гипертензии, что проявляется увеличением их плотности и толщины. Оказалось, что в сравнении с другими гипотензивными препаратами ингибиторы АПФ более эффективны для предупреждения развития подобных изменений артерий независимо от эффективности их антигипертензивного действия, а в случае уже появившихся изменений, способствуют их регрессу [21].

Длительная терапия ингибиторами АПФ, по данным некоторых авторов, снижает частоту повышенной вариабельности и нарушениями циркадного ритма у женщин в постменопаузе [22]. Кроме того, у ряда пациенток с вегетативными проявлениями климактерического синдрома отмечался их регресс (исчезновение головокружений, восстановление сна, уменьшение потливости, снижение интенсивности приливов жара и т.д.) на фоне терапии ИАПФ [23].

Следует признать, что несмотря на актуальность вопроса, исследований эффективности гипотензивной терапии при артериальной гипертензии, в том числе и с учетом стадий менопаузального перехода, очень мало [24]. В связи с этим, клинические руководства рекомендуют практикующим врачам, наблюдающим женщин менопаузального возраста с артериальной гипертензией, придерживаться тактики лечения, сформулированной в современных рекомендациях по ведению пациентов с артериальной гипертензией [19, 25, 26].

Данные статистики говорят о том, что женщины до наступления менопаузы значительно и достоверно реже страдают ишемической болезнью сердца (ИБС), чем мужчины аналогичного возраста [27]. Женщины достигают пика заболеваемости ИБС к возрасту 65–75 лет.

Статистика прогнозов исходов сердечно-сосудистых заболеваний для женщин в сравнении с мужчинами очень неблагоприятна. Так, смертность женщин от инфаркта миокарда, в том числе и в течение первого года после него, значительно выше [28].

К настоящему времени известно, что клиническая картина ИБС у женщин имеет ряд отличий от клиники ИБС у мужчин, несмотря на схожесть патогенетических механизмов. Это ухудшает прогноз для женщин.

Согласно ведущим российским исследователям, особенности течения ИБС у женщин в периоды менопаузы и постменопаузы включают:

- редкое начало заболевания с острого коронарного синдрома;
- более частое течение по типу вазоспастической стенокардии с серией ночных приступов и удовлетворительным состоянием в течение дня;
- чаще наблюдается коронарный синдром X – «микрососудистая» стенокардия с типичной депрессией сегмента ST при дозированной физической нагрузке и отсутствием ангиографических и биохимических признаков атеросклероза;
- более частая безболевого ишемия миокарда, диагностируемая с помощью Холтеровского ЭКГ-мониторинга;
- частое отсутствие ЭКГ-признаков заболевания [29, 28].

Гендерные различия клиники ИБС обуславливаются анатомическими особенностями женского и мужского организмов. Так, ангиографические исследования и аутопсийный материал подтверждают различия анатомии левой и передней нисходящей артерий у женщин. Они имеют меньший размер в сравнении с мужчинами независимо от размеров тела людей [30]. Это называют одной из вероятных причин большей склонности женщин к окклюзии коронарных артерий. Кроме того, количество и диаметр коллатеральных сосудов у женщин достоверно меньше, что может способствовать более быстрому прогрессированию у них ИБС. Эти данные подтверждены ангиографическими исследованиями [31]. Исследователи давно отметили связь между диаметром коронарных артерий и случаями неблагоприятных кардиологических исходов – чем меньше диаметр, тем больше возрастает риск неблагоприятного исхода.

Многие авторы сходятся в том, что ИБС у женщин в значительной мере предотвратима при модификации образа жизни и диеты, а также при своевременном назначении менопаузальной гормональной терапии (МГТ). Это вполне объяснимо, если вспомнить последствия дефицита эстрогенов и механизмы формирования метаболического синдрома. МГТ

современными препаратами способна устранить возникшие обменные и вегетативные сдвиги, скорректировать начавшиеся изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. Однако решение вопроса о назначении МГТ и выборе подходящего препарата является шагом в сферу персонифицированной медицины, когда подобное решение будут принимать только с учетом совокупности данных личного, семейного, гинекологического и соматического анамнеза каждой пациентки индивидуально.

Если говорить о терапии ИБС, то в век доказательной медицины препаратами класса доказательности IA являются холестеринснижающие препараты и ацетилсалициловая кислота; класса IIb – β-блокаторы, антагонисты кальция и нитраты пролонгированного действия [28].

Однако нельзя не отметить, что эффекты гиполипидемической терапии, включая терапию статинами, недостаточно изучены в женской популяции [32]. Этот вопрос остается открытым и требует дальнейшего изучения, так как фармакокинетические параметры статинов различаются у мужчин и женщин. Так, концентрация статинов в плазме у мужчин ниже, чем у женщин. У здоровых людей это не потребовало бы изменения режима дозирования, однако риск побочных эффектов статинов у женщин возрастает, а наличие сопутствующих заболеваний или одновременный прием ряда других препаратов будет требовать коррекции дозировки [33, 34].

В рамках же персонифицированной медицины продолжается активное изучение специфических генетических маркеров эффектов и эффективности терапии статинами. Потенциал оптимизации лечения основан на генетике разных популяций больных [3].

Вышеперечисленные заболевания, сопровождающие менопаузальный переход, являются лишь частью всего сложного комплекса изменений организма женщины в этот период. Объединив возможности персонифицированной медицины в части разработки доступных тестов генетического скрининга и классический клинический подход, можно добиться более своевременного, эффективного и индивидуализированного подхода к каждой пациентке еще до достижения ею возраста наступления менопаузы и до развития соматической патологии.

Литература

1. Jain K.K. Textbook of Personalized Medicine. Springer, New York, 2009; 419.
2. Михаил Пальцев Персонифицированная медицина. Наука в России. 2011; 1: 12–17. / Mihail Pal'cev Personificirovannaja medicina. Nauka v Rossii. 2011; 1: 12–17. [in Russian]
3. Кеваль К. Джайн «Jain PharmaBiotech», Базель, Швейцария TERRA MEDICA NOVA. 2009; 1. / Keval' K. Dzhajn «Jain Pharma-Biotech», Bazel', Shvejcarija TERRA MEDICA NOVA. 2009; 1. [in Russian]
4. Hood L., Heath J.R., Phelps M.E., Lin B. Science. 2004; 306: 640–643.
5. Weston A.D., Hood L. J. Proteome Res. 2004; 3: 179–196.
6. Auffray C., Zhu Chen, Hood L. Genome Medicine. 2009; 1: 2.1–2.11.
7. Степанов В.А. Геномы, популяции, болезни: этническая геномика и персонифицированная медицина. Acta naturae. 2010; 2: 4: 18–34. / Stepanov V.A. Genomy, populjacji, bolezni: jetniceskaja genomika i personificirovannaja medicina. Acta naturae. 2010; 2: 4: 18–34. [in Russian]
8. Степанов В.А. Геномы, популяции, болезни: этническая геномика и персонифицированная медицина. Acta naturae. 2010; 2: 4: (7): 18–34. / Stepanov V.A. Genomy, populjacji, bolezni: jetniceskaja genomika i personificirovannaja medicina. Acta naturae. 2010; 2: 4: 18–34. [in Russian]

9. Scudellari M. Genomics contest underscores challenges of personalized medicine. *Nat Med.* 2012; 18 (3): 326.
10. Hoggatt J. Personalized medicine trends in molecular diagnostics: exponential growth expected in the next ten years. *Mol Diagn Ther.* 2011; 15 (1): 53–5.
11. Hodgson D.R., Wellings R., Harbron C. Practical perspectives of personalized healthcare in oncology. *N Biotechnol.* 2012; Mar 15. (Epub ahead of print).
12. Thomson A. Why do therapeutic drug monitoring. *The Pharm. Journal.* 2004; 273: 153–155.
13. Зайдиева Я.З. Новые возможности лечения климактерических расстройств в постменопаузе. *Гинекология.* 2003; 01: 10–14. / Zajdieva Ja.Z. Novye vozmozhnosti lechenija klimaktericheskikh rasstrojstv v postmenopauze. *Ginekologija.* 2003; 01: 10–14. [in Russian]
14. Чазова И.Е., Сметник В.П., Балан В.Е., Зайдиева Я.З., Майчук Е.Ю., Мычка В.Б., Кириченко А.А., Подзолков В.И., Подзолкова Н.М., Юренева С.В. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов. Системные гипертензии. 2008; 3: 26–39. / Chazova I.E., Smetnik V.P., Balan V.E., Zajdieva Ja.Z., Majchuk E.Ju., Mychka V.B., Kirichenko A.A., Podzolkov V.I., Podzolkova N.M., Jureneva S.V. Vedenie zhenshhin s serdechno-sosudistym riskom v peri- i postmenopauze: konsensus rossijskikh kardiologov i ginekologov. *Sistemnye gipertenzii.* 2008; 3: 26–39. [in Russian]
15. Дикевич Е.А., Овинникова Т.Е. Терапия депрессивных расстройств, связанных с перименопаузой. *PMЖ.* 2008; 12: 1720. / Dikevich E.A., Ovinnikova T.E. Terapija depressivnyh rasstrojstv, svjazannyh s perimenopauzoi. *RMZh.* 2008; 12: 1720. [in Russian]
16. Юренева С.В., Ильина Л.М., Сметник В.П. Старение репродуктивной системы женщин: от теории к клинической практике. Часть I. Эндокринные и клинические характеристики стадий репродуктивного старения женщин. Акушерство и гинекология. 2014; 3: 21–27. / Jureneva S.V., Il'ina L.M., Smetnik V.P. Starenie reproduktivnoj sistemy zhenshhin: ot teorii k klinicheskoi praktike. Chast' I. Jendokrinnye i klinicheskie harakteristiki stadij reproduktivnogo starenija zhenshhin. *Akusherstvo i ginekologija.* 2014; 3: 21–27. [in Russian]
17. Недогода С.В. Особенности патогенеза и лечения АГ у женщин. Проблемы женского здоровья. 2007; 1: 47–57. / Nedogoda S.V. Osobennosti patogeneza i lechenija AG u zhenshhin. *Problemy zhenskogo zdorov'ja.* 2007; 1: 47–57. [in Russian]
18. Котовская Ю.В., Орлов А.В. Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузе. *PMЖ.* 2016; 19: 1312–1316. / Kotovskaja Ju.V., Orlov A.V. Arterial'naja gipertonija u zhenshhin v postmenopauze. *RMZh.* 2016; 19: 1312–1316. [in Russian]
19. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Всероссийское научное общество кардиологов. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26. / Rossijskoe medicinskoe obshhestvo po arterial'noj gipertonii. Vserossijskoe nauchnoe obshhestvo kardiologov. Diagnostika i lechenie arterial'noj gipertenzii. Rossijskie rekomendacii (chetvertij peresmotr). *Sistemnye gipertenzii.* 2010; 3: 5–26. [in Russian]
20. Stavroulakis G.A., Makris T.K., Krespi P.G. et al. Predicting response to chronic antihypertensive treatment with foenopril: The role of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2000; 14: 427–432.
21. Шишкова В.Н. Проблемы старения и заместительная гормональная терапия у женщин в постменопаузе. Российский вестник акушера-гинеколога. 2013; 2: 42–47. / Shishkova V.N. Problemy starenija i zamestitel'naja gormonal'naja terapija u zhenshhin v postmenopauze. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa.* 2013; 2: 42–47. [in Russian]
22. Stimpel M., Zanchetti A., Walter de Gruyter, Hypertension after Menopause Berlin–New York 1997.
23. Proudler A.J., Ahmed A.I.H., Crook D., Fogelman I., Rymer J.M., Stevenson J.C. Hormone replacement therapy and serum angiotensin converting enzyme (ACE) activity in postmenopausal women: a possible cardioprotective mechanism. *Lancet.* 1995; 346: 89–90.
24. Майчук Е.Ю., Юренева С.В., Печенкина И.В., Мартынов А.И. Особенности формирования артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе. *PMЖ.* 2003; 9: 507. / Majchuk E.Ju., Jureneva S.V., Pechenkina I.V., Martynov A.I. Osobennosti formirovanija arterial'noj gipertenzii u zhenshhin v postmenopauze. *RMZh.* 2003; 9: 507. [in Russian]
25. 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 (28): 2159–219.
26. Weber M.A., Schiffrin E.L., White W.B. et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2014; 32 (1): 3–15.
27. Скибицкий В.В., Медведева Ю.Н., Шухардина Е.Л. и др. Факторы риска и структура кардиоваскулярной патологии у женщин в климаксе различного генеза. Проблемы женского здоровья. 2007; 3 (2): 21–8. / Skibickij V.V., Medvedeva Ju.N., Shuhardina E.L. i dr. Faktory riska i struktura kardiiovaskuljarnoi patologii u zhenshhin v klimakse razlichnogo geneza. *Problemy zhenskogo zdorov'ja.* 2007; 3 (2): 21–8. [in Russian]
28. Дворецкий Л.И., Гибрадзе Н.Т., Черкасова Н.А. Ишемическая болезнь сердца у женщин. *PMЖ.* 2011; 2: 79. / Dvoreckij L.I., Gibradze N.T., Cherkasova N.A. Ishemicheskaja bolezn' serdca u zhenshhin. *RMZh.* 2011; 2: 79. [in Russian]
29. Кинаш Н.И. Особенности инфаркта миокарда у женщин: дис. канд. мед. наук. Новосибирск, 2002. / Kinash N.I. Osobennosti infarkta miokarda u zhenshhin: dis. kand. med. nauk. Novosibirsk, 2002. [in Russian]
30. Карпов Р.С. Мордовин В.Ф. Диагностика и лечение ишемической болезни у женщин. Томск: Издательство Томского университета, 2002; 196. / Karpov R.S. Mordovin V.F. Diagnostika i lechenie ishemicheskoi boleznii u zhenshhin. Tomsk: Izdatel'stvo Tomskogo universiteta, 2002; 196. [in Russian]
31. Suwaidi J., Wanlin Y., Williams D. et al. Comparison of immediate and one-year outcome after coronary angioplasty of narrowing < 3 mm with those > 3 mm (the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry). *Am J Cardiol.* 2001; 8: 680–686.
32. Gibson D.M., Bron N.J., Richens A., Hounslow N.J., Sedman A.J., Whitfield L.R. Effect of age and gender on pharmacokinetics of atorvastatin in humans. *J Clin Pharmacol.* 1996; 36: 242–246. [Abstract/Free Full Text].
33. FDA. CDER. Report no.: <http://www.fda.gov/cder/foi/label2001/207S6lbl.pdf> Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки..
34. Ткачева О.Н., Прохорович Е.А., Шумбутова А.Ю., Адаменко А.Н. Принципы коррекции нарушений липидного обмена у женщин разных возрастных групп. *PMЖ.* 2008; 6: 388. / Tkacheva O.N., Prohorovich E.A., Shumbutova A.Ju., Adamenko A.N. Principy korrekcii narushenij lipidnogo obmena u zhenshhin raznyh vozrastnyh grupp. *RMZh.* 2008; 6: 388. [in Russian]

Сведения об авторах:

Лесная Олеся Анатольевна – врач – акушер-гинеколог, ассистент кафедры общей врачебной практики ФГАОУ ВО РУДН, Москва

Стуров Николай Владимирович – к.м.н., доцент; доцент кафедры общей врачебной практики ФГАОУ ВО РУДН, Москва

Выхристюк Юлия Владимировна – к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва