

# Патогенетические аспекты развития хронической сердечной недостаточности в зависимости от пола и возраста. Что мы знаем об этом сегодня?

Проанализированы имеющиеся данные об основных патогенетических механизмах формирования хронической сердечной недостаточности и особенностях ее развития у лиц разного пола и возраста, известные в настоящее время. Выделены проблемы при проведении клинических исследований, не отражающие гендерных отличий хронической сердечной недостаточности. Отмечено, что гендерные и возрастные особенности необходимо учитывать при разработке индивидуальных лечебно-профилактических стратегий.

## Ключевые слова:

хроническая сердечная недостаточность, патогенез, гендерные особенности.

Увеличение продолжительности жизни населения внесло свои коррективы в распространенность многих заболеваний, и, прежде всего, кардиоваскулярной патологии. Согласно экспертным оценкам, распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в странах ЕС составляет от 0,4 до 2 % в общей популяции, при этом у пациентов старше 75 лет частота левожелудочковой систолической дисфункции увеличивается с 2,9 до 7,5 %. В настоящее время в мире ХСН страдает более 22 млн человек при ежегодной заболеваемости около 2 млн случаев. ХСН становится причиной смерти около половины больных на протяжении 4 лет после постановки диагноза, а при тяжелом течении более 50 % больных умирают уже в течение первого года [9, 25].

В Украине в 2012 г. количество взрослых, имеющих болезни кровообращения, превысило 26,2 млн человек, то есть 38,2 % всего населения, из них лиц трудоспособного возраста – 9,6 млн. Среди сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) наибольшее социально-экономическое значение имеют ишемическая болезнь сердца (ИБС), инсульт, артериальная гипертензия (АГ) и сердечная недостаточность (СН), с которыми связано 82 % смертей. Такая ситуация давно вышла за рамки только медицинской проблемы и является социальной, которая влияет на состояние здоровья и продолжительность жизни населения в целом. Этим объясняется огромный интерес к данной патологии, который не ослабевает на протяжении последних десятилетий [9].

Мужской пол считается одним из факторов риска ССЗ, и внимание практических врачей в диагностике и лечении данной патологии направлено, соответственно, к этой категории [13].

У женщин ССЗ манифестируют в среднем на 10 лет позже в связи с кардиопротективным действием эстрогенов в предменопаузальный



**А.Н. Беловол,  
Л.Р. Бобронникова,  
И.А. Ильченко**

Харьковский  
национальный  
медицинский  
университет

## КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

**Ільченко Ірина Анатоліївна**

к. мед. н., доц. кафедри клінічної  
фармакології

61022, м. Харків, просп. Леніна, 4  
E-mail: ia-ilchenko@mail.ru

Стаття надійшла до редакції  
25 вересня 2014 р.

период. При этом распространенность факторов риска ХСН в женской популяции остается достаточно высокой. Однако по мере наступления менопаузы у женщин резко возрастает частота АГ, ИБС, сахарного диабета 2 типа (СД 2) и их осложнений, включая ХСН [1, 15, 29].

Несмотря на то, что из всех госпитализированных по поводу ХСН пациентов половину составляют женщины, в клинических исследованиях, посвященных ХСН, около 75 % больных, включенных в исследования, были мужчины. Такая недооценка частоты ССЗ у женщин явилась поводом для пересмотра представлений, связанных с половыми отличиями в эпидемиологии, клинической картине и прогнозе сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ХСН. Подробное изучение данной проблемы позволило выделить целый ряд особенностей течения ХСН в зависимости от пола [16].

Прежде всего, обращает на себя внимание то, что у женщин ХСН развивается в более позднем возрасте, в среднем в 72 года, тогда как у мужчин — в 68 лет. Среди различных этиологических факторов ХСН у женщин в отличие от мужчин большее значение имеет не ИБС (в 1,3 раза реже), а АГ (в 1,2 раза чаще) и СД 2 (в 1,9 раз чаще). Гендерные различия имеются и в патогенезе ХСН. В частности, по-разному протекает ремоделирование сердца у мужчин и женщин. Левый желудочек у женщин меньше по массе и объему в среднем на 20 %. В ответ на перегрузку миокарда у них чаще развивается концентрическая гипертрофия. У женщин миокард более уязвим и чувствителен к повреждению, что частично объясняет более высокую смертность женщин от инфаркта миокарда (ИМ). Кроме того, у женщин механизмы формирования ХСН определяются преимущественно диастолической дисфункцией при сохраненной или незначительно сниженной систолической функцией миокарда ЛЖ [8, 16].

В 2003 г. впервые были опубликованы данные, убедительно демонстрирующие гендерные различия в исходах при сердечно-сосудистой патологии. В течение последних 20 лет уровень ССЗ у мужчин снижается, при этом устойчиво повышается среди женщин. В США от ИБС умирает ежегодно более 500 тыс. женщин. По данным Американского института статистики заболеваний сердца и мозга, улучшение выживаемости при СС патологии в большей степени выражено у мужчин [19, 27].

В последнее время особое внимание исследователи уделяют гендерным особенностям ХСН. Важно то, что гендерные отличия можно выявить на любом этапе развития ССЗ — от

этиологии и патогенеза до лечения и исходов. Ведущую роль в этиологии ХСН играет АГ, которая в 3 раза увеличивает риск развития СН у женщин и в 2 раза у мужчин. Избыточный вес повышает риск возникновения ССЗ в 3,5 раза, при этом зависимость уровня артериального давления (АД) от массы тела у лиц женского пола выражена в большей степени, чем у мужчин. К сожалению, в большинстве клинических исследований, касающихся ХСН, женщины составляли незначительную часть выборки, и еще реже учитывались возрастные особенности женского организма [13, 20, 21].

Данные о частоте встречаемости ХСН в различных группах больных сильно отличаются. Так, в одних исследованиях имеются данные, где ХСН встречается одинаково часто как среди мужчин, так и среди женщин, в других исследованиях преобладают лица какого-либо одного пола. Подобная разнородность объясняется, по-видимому, тем, что диагностика ХСН в одних исследованиях основывалась лишь на клинических проявлениях, в других — на результатах эхокардиографических исследований [2, 6].

Эпидемиология ХСН в Украине имеет свои особенности. Распространенность данного заболевания выше у женщин, что связано, прежде всего, с высокими показателями общей смертности у мужчин в возрасте 40–60 лет и существенной разницей в продолжительности жизни между мужчинами и женщинами, которая, по данным НИЦ «Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско», в 2010–2012 гг. составила у мужчин 65,9, а у женщин — 74,8 года (разница в 8,9 года!) [9].

По результатам исследования HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study), факторами риска ХСН у женщин с ИБС в постменопаузе являются следующие: СД, повышение систолического АД более 120 мм рт. ст., фибрилляция предсердий (ФП), ИМ, клиренс креатинина менее 40 мл/мин, курение, индекс массы тела (ИМТ) более 35 кг/м<sup>2</sup>, блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) [25].

По результатам данного исследования, среди факторов риска, имевших наибольшее значение в возникновении ХСН у женщин в постменопаузе, оказался СД, который являлся предиктором развития ХСН независимо от поражения коронарных артерий, при этом, чем хуже был контроль гликемии, тем выше оказывался риск развития ХСН. Это объясняется несколькими причинами: во-первых, длительная гипергликемия индуцирует гликозилирование белков плазмы крови, что способствует атерогенезу. Во-вто-

рых, СД способствует увеличению массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), что, в свою очередь, ведет к развитию систолической и эндотелиальной дисфункции. По данным Британской диабетической ассоциации, у женщин с СД 1 типа в возрасте 41–60 лет риск ИБС возрастает в 7,8 раза по сравнению с мужчинами, у которых он увеличивается в 4,7 раза [11, 21, 25].

Таким образом, учитывая лидерство ИБС как причины ХСН в общей популяции, можно объяснить значение СД как причины ХСН у женщин. Трехкратный рост СД 2 в постменопаузе является возможным объяснением повышения заболеваемости ХСН у женщин после утраты репродуктивной функции. Кроме того, с наступлением менопаузы у женщин увеличивается масса тела и чаще развивается ожирение, что является факторами риска развития ХСН. Установлено, что при ИМТ больше 29 кг/м<sup>2</sup> риск возникновения ИБС увеличивается в 3,5 раза по сравнению с ИМТ менее 21 кг/м<sup>2</sup>. Также при увеличении массы тела у женщин больше, чем у мужчин, отмечается рост АД [7, 11].

Важными факторами риска, влияющими на развитие ХСН, является сочетание АГ с ГМЛЖ и БЛНПГ, которое ассоциируется с уменьшением общей и регионарной систолической функции и ухудшением раннего диастолического расслабления ЛЖ [39].

Известно, что АГ у женщин до наступления менопаузы встречается реже, чем у мужчин, однако в последующем ее распространенность увеличивается и даже превышает данный показатель у мужчин-ровесников [11].

Установлено также, что повышение систолического АД (САД) более 140 мм рт. ст. ассоциируется с двукратным повышением риска ХСН. Но даже меньшее повышение САД (от 120 до 140 мм рт. ст.) способствует развитию диастолической дисфункции.

ХСН у женщин протекает преимущественно с сохраненной фракцией выброса ЛЖ, доля пациенток с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) менее 40 % составляет 26,1 %. Систолическая ХСН характерна для женщин после перенесенного ИМ, пожилых пациенток в возрасте 75 лет и старше, а также для пациенток, длительно злоупотребляющих алкоголем [34].

Гипертоническое ремоделирование сердца — обязательный элемент в патогенезе гипертонической болезни (ГБ) и рассматривается не только как осложнение, но и как самостоятельная причина дальнейшего прогрессирования заболевания и независимый неблагоприятный прогностический фактор. В настоящее время это понятие объединяет как структурные изменения

камер сердца, так и нарушение функции миокарда [5].

К изученным предикторам развития гипертонического ремоделирования относятся: САД и пульсовое АД, жесткость артериальной стенки, эндотелиальная дисфункция, активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), предсердный натрийуретический пептид (BNP). Однако результаты работ, касающиеся влияния ренина и альдостерона на ремоделирование сердца, носят противоречивый характер. В литературе встречаются лишь единичные и противоречивые работы, посвященные гендерным аспектам влияния концентрации плазменного альдостерона на ремоделирования сердца у больных ССЗ. Однако даже в небольшом числе исследований уже были отмечены гендерные особенности структурного ремоделирования сердца: у женщин чаще встречается концентрическая и эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, по сравнению с мужчинами, у которых с одинаковой частотой встречаются концентрическая гипертрофия и нормальная геометрия ЛЖ [35].

Роль фибрилляции предсердий (ФП) как предиктора ХСН не вызывает сомнений, однако вероятность развития ФП у женщин и мужчин неодинакова, и на ее возникновение оказывают влияние различные факторы. Так, у женщин ФП в 1,6 раза чаще, чем у мужчин, сочетается с ХСН. У курящих женщин ФП развивается на 40 % чаще, чем у некурящих, тогда как у мужчин достоверной связи между курением и развитием ФП не выявлено. АГ также в большей степени влияет на частоту развития ФП у женщин, чем у мужчин (70 и 50 % соответственно). СД повышает риск возникновения ФП у женщин в 2 раза, а у мужчин лишь в 0,7 раза. ГМЛЖ увеличивает частоту встречаемости ФП у женщин в 4 раза, а у мужчин в 3 раза [36].

Таким образом, ФП можно рассматривать как предиктор целого ряда ССЗ, особенно у женщин. Данное нарушение ритма при ХСН повышает смертность у мужчин на 50 %, а у женщин — на 200 % [37].

Считается, что ИМ как причина ХСН встречается у женщин реже, чем у мужчин. Однако ИМ является основной причиной развития систолической дисфункции. Установлено, что ИМ у женщин протекает тяжелее, с большим количеством осложнений. Это объясняется тем, что у женщин иное анатомическое строение кровеносных сосудов, чем у мужчин, позднее развиваются ССЗ, которые часто сочетаются с сопутствующим ожирением и СД. Поэтому даже при меньшем объеме поражения миокарда ЛЖ клинические симптомы СН у женщин более вы-

ражены, чем у мужчин с данной патологией. По данным Фремингемского исследования, летальность в течение первого года после сосудистых катастроф в коронарном бассейне у женщин была значительно выше, чем у мужчин (44 и 27 % соответственно). Вероятными причинами такой разницы являются следующие факторы: пациентки, перенесшие ИМ, в 2 раза реже получают эффективное лечение, включающее назначение  $\beta$ -адреноблокаторов, ацетилсалициловой кислоты, тромболитической терапии, проведение экстренной катетеризации сердца, баллонной ангиопластики или коронарного шунтирования [8, 14, 30].

Частое сочетание ХСН с нарушением функции почек объясняется тем, что в основе обоих состояний лежат изменения, вызванные АГ и СД, а возникающее в результате этого снижение клиренса креатинина считается прогностическим фактором развития ХСН [22].

В настоящее время выделена концепция кардиоренального синдрома как понимание значимости возникающих двусторонних изменений в сердце и почках, при котором также отмечаются возрастные и гендерные параллели, что, в свою очередь, оказывает влияние на особенности течения ХСН. У мужчин по мере возрастания экскреции альбумина с мочой чаще развивается концентрическая, а у женщин — эксцентрическая гипертрофия миокарда [21].

Курение как фактор риска возникновения ХСН у женщин в постменопаузе особо важен. У курящих женщин риск ССЗ выше в 1,57 раза по сравнению с курящими мужчинами. Это связывают с более высокой восприимчивостью женского организма к никотину и его антиэстрогенным эффектом. Известно, что курение, помимо негативного влияния на сосудистую стенку и систему гомеостаза, оказывает специфическое действие на женский организм, которое заключается в антиэстрогенном эффекте никотина. Курение не только способствует более раннему наступлению менопаузы, но и усугубляет гипоэстрогению, повышая, таким образом, риск ССЗ [10, 32].

Среди патогенетических механизмов развития ХСН имеется тесная взаимосвязь функционального состояния СС и половой систем, особенно в женском организме. При рассмотрении данной проблемы применяют даже соответствующее понятие — «гормональный континуум женского здоровья», включающее интеграционный подход к стратегии лечения, оценке развития факторов риска, диагностике и профилактике ССЗ в различные периоды жизни женщины в зависимости от ее репродуктивной сферы [4, 10].

Установлено, что после наступления пубертатного периода уровень АД у мальчиков и девочек отличается. Так, у девушек в возрасте 16—18 лет показатели САД на 10—14 мм рт. ст. ниже, чем у мальчиков-подростков этого же возраста. А степень ночного снижения АД у девушек выше, чем у юношей. Для женщин репродуктивного возраста характерны более низкие уровни систолического и диастолического АД, чем у мужчин, и разница в среднем составляет 6—7 и 3—5 мм рт. ст. соответственно. До наступления менопаузы частота встречаемости АГ в женской популяции гораздо меньше, чем в мужской, что объясняется разнонаправленными эффектами половых гормонов — тестостерона и эстрогена на тонус гладкой мускулатуры сосудов. Есть и другие СС особенности, зависящие от пола. Так, у мужчин процессы атерогенеза протекают гораздо активнее, чем у женщин. У женщин после повреждения интимы артерий отмечается менее выраженное утолщение интимы, что связано с ингибирующим влиянием эстрогенов на толщину сосудистой стенки. Таким образом, отличительные особенности действия мужских и женских половых гормонов объясняют различия в течении сердечно-сосудистой патологии, ее распространенности и смертности у мужчин и женщин [23].

С возрастом частота развития ССЗ у женщин увеличивается. Долгое время оставалось не до конца выясненным, является ли это результатом возрастных изменений или определяется отсутствием кардиопротекторного действия половых гормонов. Данные, полученные в последние десятилетия по изучению отрицательных последствий хирургической менопаузы, в том числе и у молодых женщин, позволяют считать ведущим фактором развития данной патологии именно снижение активности половых гормонов. Известно, что двусторонняя овариэктомия является фактором риска ССЗ. Атеросклеротическое поражение аорты после этой операции выявляется в 3,4 раза чаще, чем у женщин с сохраненной репродуктивной функцией. А если овариэктомия была выполнена у женщин до 35 лет, то вероятность возникновения ИМ возрастает в 7 раз [11].

С увеличением возраста и наступлением менопаузы повышается и частота развития ХСН, которая чаще встречается у пациенток старше 50 лет. Именно с гипоэстрогенией связано значительное увеличение всех ССЗ у женщин. Эстрогены способны уменьшать выраженность воспалительного процесса, связанного с развитием атеросклероза, и оказывать положительный эффект на циркулирующие клеточные адгезивные молекулы, которые способствуют прикре-



плению лейкоцитов к эндотелиальной поверхности и стимулируют атеросклеротический процесс. Действие эстрогенов направлено на ингибирование окисления липопротеидов высокой плотности, при этом тормозится раннее развитие атеросклероза, а эстрогены проявляют себя как естественные антиоксиданты. Кардиопротективные эффекты эстрогенов только на 25 % обусловлены их влиянием на липидный спектр сыворотки крови. Существуют и другие механизмы их воздействия. Большое влияние эстрогены оказывают на состояние сосудистой стенки. Они улучшают рост эндотелия, подавляют апоптоз и пролиферацию гладкомышечных клеток в ответ на повреждение сосуда. Установлено, что одним из ингибиторов адгезии нейтрофилов к эндотелию является оксид азота, который также известен как эндотелиальный фактор релаксации сосудов. Эстрогены через специфические рецепторы активируют экспрессию генов, отвечающих за синтез молекул оксида азота [9].

Вазодилатирующее и антиатерогенное действие эстрогенов связано с имеющимися у них свойствами антагонистов кальция. В ряде исследований установлено, что недостаток женских половых гормонов приводит к нарушению чувствительности сосудистой стенки к гистамину и серотонину, повышению уровня катехоламинов [12].

Влияние эстрогенов на сосудистую стенку осуществляется и путем снижения содержания ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в плазме крови. Это важный момент для женщин с ХСН, так как высокие уровни ренина, ангиотензина II и эндотелина коррелируют с плохой выживаемостью таких пациенток [40].

При дефиците эстрогенов отмечается снижение фибринолитической активности, которое вызывается повышением содержания ингибитора активатора плазминогена I типа. Установлено, что у женщин в постменопаузе увеличивается концентрация в плазме крови фактора VII, фибриногена и ингибитора плазминогена I. Согласно экспериментальным данным, эстрогены блокируют агрегацию тромбоцитов, увеличивают продукцию простациклина [28].

Эстрогены оказывают влияние на уровень гомоцистеина, увеличивают секрецию инсулина и повышают чувствительность к нему. В постменопаузе снижается активность липопотеинлипазы в жировой ткани бедренно-ягодичной области при одновременном ее повышении в абдоминальных и висцеральных адипоцитах, что приводит к избыточному содержанию жирных кислот в плазме крови. В результате этого развивается так называемый постменопаузальный

метаболический синдром, включающий инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, повышение факторов тромбообразования и абдоминальное ожирение. Установлено, что именно абдоминальное (андроидное) ожирение, в отличие от периферического (гиноидного), связано с повышением риска ИБС и СД [14].

Кроме такого опосредованного влияния на состояние миокарда, эстрогены оказывают прямое кардиопротективное действие. Эстрогены могут улучшать диастолическую функцию, увеличивать ударный и минутный объемы, повышать ФВ, степень систолического укорочения переднезаднего размера ЛЖ и скорость сокращения циркулярных волокон миокарда [3].

Влиянием женских половых гормонов можно объяснить гендерные отличия ремоделирования миокарда. В пременопаузе у женщин с эссенциальной АГ по сравнению с мужчинами аналогичного возраста толщина задней стенки и ММЛЖ меньше, а систолическая функция лучше. Есть несколько гипотез о механизмах действия эстрогенов на миокард. Так, эстрогенная заместительная гормональная терапия может вызывать снижение уровня р38 митоген-активированной протеинкиназы — белка, который способствует возникновению и поддержанию гипертрофии миокарда и играет важную роль в развитии ХСН. Эстрогены могут активировать антиапоптотический протеин кардиомиоцитов, оказывая влияние на ремоделирование. В эксперименте получены данные, что эстрогены могут предотвращать развитие гипертрофии миокарда ЛЖ при блокированном гене FKBP 12.6. Этот ген представляет собой внутриклеточный связывающий белок, который модулирует действие кардиального комплекса рианодинных рецепторов, регулирующего высвобождение кальция саркоплазматическим ретикулумом [17].

Определена взаимосвязь между генетическим полиморфизмом гена ESR1 RvuII и риском прогрессирования ХСН у женщин. Наличие генотипа tt повышает вероятность неблагоприятного клинического исхода у женщин с ХСН и не имеет клинического значения у мужчин. Есть данные о том, что различия в клинических исходах при ССЗ у женщин обусловлены генетическим полиморфизмом в отношении гена эстрогеновых рецепторов ESR1, содержания эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона [26].

Таким образом, увеличение частоты встречаемости ХСН у женщин в постменопаузе связано, прежде всего, с резким ростом заболеваемости АГ, ИБС, абдоминального ожирения и СД на фоне изменений гормонального статуса. Важную роль в этом играют как общие процессы старения

организма, которые сопряжены с угасанием репродуктивной функции у женщин, так и непосредственное и опосредованное влияние гипострогении на миокард и сосудистую систему, усугубляющие течение ХСН у женщин в постменопаузе [11, 13].

Существуют определенные гендерные отличия в клиническом течении ХСН. Так, у женщин гораздо чаще отмечаются и имеют большую выраженность такие симптомы, как одышка, наличие периферических отеков, снижение толерантности к физическим нагрузкам (ФН), чем у мужчин. Среди мужчин переносимость ФН определяется, прежде всего, морфологическими и функциональными характеристиками миокарда, тогда как у женщин доминирующую роль играют расстройства депрессивного спектра. В то же время значение такого важного показателя, как частота сердечных сокращений, у женщин не столь важна для прогноза заболевания, как у мужчин, но возраст, ФВ и толерантность к ФН у женщин являются более значимыми, чем у лиц мужского пола. Достаточного часто развитию ХСН у женщин способствуют различные депрессивные расстройства. Несмотря на то что у женщин смертность от ХСН ниже, чем у мужчин, и составляет в среднем 65 % в отличие от 80 % у мужчин в течение шестилетнего периода от начала заболевания, прогноз и качество жизни у женщин хуже, чем у мужчин, даже на фоне проведения адекватного лечения [2].

Рекомендации по модификации образа жизни одинаковы для всех категорий пациентов с ХСН. Медикаментозная терапия также практически не отличается у мужчин и женщин, однако существуют некоторые особенности, касающиеся фармакотерапии. Отмечаются различия в эффективности как некоторых групп в целом (ингибиторы АПФ (и-АПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II), так и значимые внутрigrupповые различия ( $\beta$ -адреноблокаторы, антагонисты кальция) [41].

Большая пропорция жировой ткани служит у женщин причиной повышенного объема распределения липофильных лекарственных средств. Наличие менструальных циклов приводит к широкому колебанию содержания воды в тканях. Существуют половые особенности в активности РААС, накоплении кальция в сердечной мышце и сосудистой стенке [18].

Таким образом, имеющиеся половые различия в эпидемиологии, этиологии, патогенезе ХСН ведут к появлению гендерных особенностей, выражающихся в клинических исходах и ответе на фармакотерапию. С учетом того, что в большинстве клинических исследований ХСН жен-

щины составляли от 15 до 32 % выборки, полученные результаты можно распространить на женщин только после анализа в подгруппах, который имеет большое количество недостатков и ограничений. Накоплено большое количество экспериментальных и клинических подтверждений гендерных различий в адаптации СС системы к стрессу и повреждению, в которых показано, что гендерные различия в наибольшей степени проявляются в типе дисфункции ЛЖ: у женщин гораздо чаще, чем у мужчин, развивается диастолическая дисфункция, а ФВ ЛЖ остается неизменной. Необходимо также учитывать и более пожилой возраст женщин с манифестированной ХСН [8, 9, 13].

Препаратами первой линии для лечения пациентов со сниженной систолической функцией являются и-АПФ. Однако в исследованиях, где изучали возможность применения и-АПФ при ХСН, участвовало не более 30 % женщин. При проведении метаанализа крупных исследований не было выявлено гендерных отличий в выживаемости пациентов с ХСН на фоне приема и-АПФ. Однако анализ отдельных исследований, посвященных этой проблеме, основной целью которых являлось сравнение эффективности препаратов группы и-АПФ у мужчин и женщин, выявил определенные особенности, зависевшие от пола. Так, в исследовании CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) в течение 6 мес наблюдения смертность на фоне приема и-АПФ эналаприла снизилась у мужчин на 51 %, а у женщин — всего лишь на 6 %. Наименее эффективными у женщин, по сравнению с мужчинами, оказались и-АПФ, применявшиеся для лечения систолической дисфункции после перенесенного ИМ. В исследовании SAVE (Survival And Ventricular Enlargement) на фоне приема и-АПФ каптоприла снижение смертности у женщин и мужчин составляло соответственно 2 и 22 %. В исследовании TRACE (Trandolopril Cardiac Evaluation) снижение смертности также было выше у мужчин, чем у женщин — 26 и 10 % соответственно. Несколько лучшие результаты были получены в исследовании AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy), в котором после терапии рамиприлом выживаемость у женщин возросла на 32 %, а у мужчин — на 25 %. Очевидно, менее выраженный эффект и-АПФ при лечении ХСН у женщин, чем у мужчин, связан с отсутствием точки приложения для данной группы препаратов в связи с меньшей выраженностью постинфарктной гипертрофии миокарда, а также с подавляющим действием эстрогенов на АПФ [17, 24, 31, 33, 36, 38].

Однако данные о меньшей эффективности и-АПФ у женщин с ХСН ни в коей мере не говорят об отсутствии их благоприятного действия. Препараты данной группы необходимо назначать всем женщинам с нарушенной систолической функцией ЛЖ при отсутствии противопоказаний к их приему. Наиболее актуальным является назначение и-АПФ в постменопаузе в связи с гипоэстрогенемией и частым наличием таких сопутствующих заболеваний, как СД и АГ. Препараты группы и-АПФ в настоящее время являются единственной группой, эффективность которых в лечении АГ у женщин в климактерическом периоде подтверждена в ходе крупного многоцентрового исследования, проведенного J. Blacher и соавторами [20].

Несмотря на большие сходства в фармакологическом действии и-АПФ и блокаторов рецепторов к ангиотензину (БРА), в проводившихся исследованиях при лечении ХСН не выявлено связанных с полом преимуществ в группе БРА [20, 36].

Диуретики являются необходимыми препаратами для лечения ХСН. Эффективность их применения не вызывает сомнений, однако данных о гендерных особенностях их применения нет. Диуретики показаны всем пациентам с ХСН в случае перегрузки объемом, проявляющейся недостаточностью кровообращения по малому кругу и периферическими отеками [34].

Назначение  $\beta$ -адреноблокаторов также не выявило каких-либо половых отличий при их использовании в лечении ХСН. Препараты данной группы при отсутствии противопоказаний наряду с и-АПФ и диуретиками являются обязательными для назначения пациентам со сниженной ФВ и ХСН II–IV функционального класса (ФК) по NYHA ишемического и неишемического генеза. У пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ после ИМ для улучшения выживаемости показан прием  $\beta$ -адреноблокаторов в сочетании с и-АПФ независимо от наличия клинических проявлений ХСН [2, 22, 24, 26, 31].

Антагонисты альдостероновых рецепторов следует назначать всем пациентам с ХСН II–IV ФК по NYHA при отсутствии противопоказаний как дополнение к терапии и-АПФ и диуретикам. В исследовании RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) использование спиронолактона вызывало равное снижение

смертности при ХСН у мужчин и женщин — 30 и 28 % соответственно [14, 19].

В исследовании DIG (Digitalis Investigation Group) изучали эффективность дигоксина при лечении ХСН с учетом пола. Первичные результаты выявили, что прием дигоксина не повышал общую смертность и несколько снижал показатели госпитализации. При этом анализ половых различий не проводили. Через пять лет при повторной обработке данных была выявлена более высокая смертность у женщин, принимавших дигоксин, по сравнению с группой плацебо (33,1 и 28,9 % соответственно). У мужчин, напротив, смертность была на 1,6 % ниже у больных, принимавших дигоксин, чем в группе плацебо. Однако результаты этого исследования были недостаточны для отказа от терапии дигоксином у женщин, и неблагоприятные эффекты дигоксина связывали с применением высоких доз препарата. В настоящее время считается оправданным назначение дигоксина пациентам, у которых ХСН сочетается с ФП [12, 33].

В исследовании SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction) у женщин с выраженной ХСН (ФВ менее 35 %) и без нарушения ритма сердца риск развития тромбоэмболических осложнений отмечался несколько чаще, чем у мужчин. Однако при анализе таких изменений выявили, что женщинам достоверно реже назначали антиагреганты и антикоагулянты [22, 40].

Таким образом, гендерные и возрастные особенности необходимо учитывать при разработке индивидуальных лечебно-профилактических стратегий.

В заключение необходимо подчеркнуть, что, несмотря на схожую распространенность ХСН у мужчин и женщин, пациентки женского пола часто выпадают из поля зрения крупных клинических исследований. Более позднее развитие данного состояния и преимущественное нарушение диастолической функции сердца у женщин по сравнению с мужчинами часто не соответствует критериям отбора. Кроме того, не учитывается, что около половины всех больных с ХСН составляют именно женщины в постменопаузе, и, следовательно, рекомендации по диагностике и медикаментозной терапии касаются в первую очередь этой группы пациенток и требуют дальнейшего изучения с учетом позиций гормонального континуума женского здоровья.

Список литературы

- Болдуева С.А., Третьякова Н.С., Матвеев Д.Г. Ишемическая болезнь сердца у женщин: только ли возрастные различия с мужчинами? // Проблемы женского здоровья.— 2006.— Т. 1.— № 1.— С. 64—77.
- Жиров И.В., Терещенко С.Н. Все ли бета-адреноблокаторы одинаково эффективны? Место карведилола в лечении сердечно-сосудистых заболеваний // Тер. арх.— 2007.— № 4.— С. 86—90.
- Исаева А.С., Бондарь Т.Н., Волков В.И., Смолкин И.М. Гендерные особенности качества жизни пациентов с ишемической болезнью сердца // Укр. тер. журн.— 2009.— № 2.— С. 71—75.
- Карпов Ю.А. Роль нейрогуморальных систем в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: эндотелиальные факторы // Сердечная недостаточность.— 2002.— № 1.— С. 122—124.
- Крылова Н.С., Авдеева Е.В., Потешкина Н.Г. ХСН у больных гипертрофической кардиомиопатией // Рос. кардиол. журн.— 2011.— № 2.— С. 26—31.
- Кузнецова С.А., Гладкая И.И. Значение оценки клинического состояния больных старшего возраста ХСН на фоне коморбидной патологии сердечно-сосудистой системы // Фундаментальные исследования.— 2009.— № 4.— С. 51—52.
- Куимов А.Д. Факторы риска ишемической болезни сердца у женщин // Проблемы женского здоровья.— 2006.— Т. 1.— № 1.— С. 54—63.
- Лаврик Е.А., Чесникова А.И., Бедарева И.В. Гендерные особенности хронической сердечной недостаточности и оценка эффективности терапии бета-блокаторами у больных, перенесших инфаркт миокарда // Тезисы II конгресса общества специалистов по сердечной недостаточности «Сердечная недостаточность 2007».— М., 2007.— С. 69—70.
- Манойленко Т.С., Ревенько Т.С., Дорогой А.П., Кириченко А.Г. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз // Аналітично-статистичний посібник / За ред. В.М. Коваленка.— К., 2013.— 240 с.
- Ребров А.П., Толстов С.Н. Гендерные особенности ремоделирования сердца у больных ХСН ишемической этиологии // Вестник современной клинической медицины.— 2011.— Т. 4, № 2.— С. 22—25.
- Подзолков В.И. Хроническая сердечная недостаточность у женщин в постменопаузе // Рос. кардиол. журн.— 2007.— № 1.— С. 37—43.
- Савина Н.М., Байдина О.И. Причины развития хронической сердечной недостаточности у женщин различного возраста // Материалы IX Российской научной конференции «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии».— 2011.— С. 51.
- Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Першуков И.В., Батыралиев Т.А. Место сердечных гликозидов в лечении хронической сердечной недостаточности. Часть III. Исследование DIG // Кардиология.— 2005.— № 6.— С. 61—70.
- Ситникова М.Ю., Леявина Т.А., Шляхто Е.В., Дорофейков В.В. Прогностическое значение маркеров тяжести ХСН // РМЖ.— 2009.— № 6.— С. 27—32.
- Сыромятников Л.И. Взаимоотношение показателей системы гемодинамики и гемостаза у больных с постинфарктной сердечной недостаточностью // Тезисы II конгресса общества специалистов по сердечной недостаточности. «Сердечная недостаточность 2007».— М., 2007.— 80 с.
- Терещенко С.Н., Жиров И.В. Гендерные различия при ХСН: миф или реальность? // Проблемы женского здоровья.— 2007.— Т. 2, № 1.— С. 69—74.
- Терещенко С.Н., Затеишиков Д.А., Жиров И.В. и др. Полиморфизм генов ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензина II, NO-синтазы, эстрогеновых рецепторов и гендерные различия в их влиянии на развитие сердечной недостаточности // Проблемы женского здоровья.— 2009.— Т. 2, № 4.— С. 58—62.
- Цыганкова О.В., Бондарева З.Г., Федорова Е.Л. и др. Женское лицо ишемической болезни сердца: метаболический и психологический статус пациенток разного возраста с острым инфарктом миокарда // Фундаментальные исследования.— 2010.— № 11.— С. 133—137.
- Чесникова А.И., Лаврик Е.А. Особенности течения хронической сердечной недостаточности у мужчин и женщин, перенесших инфаркт миокарда. // Проблемы женского здоровья.— 2008.— Т. 3, № 1.— С. 30—34.
- Auni G., Seppo L., Japani R. et al. Similarity of the impact of type 1 and type 2 diabetes on cardiovascular mortality in middle-aged subjects // Diabetes Care.— 2008.— Vol. 31 (4).— P. 714—719.
- Bello N., Mosca L. Epidemiology of Coronary Heart Disease in Women // Prog. Cardiovasc. Dis.— 2004.— Vol. 46.— P. 287—295.
- Blancher J., Safar M., Henry O. et al. Aortic Pulse Wave Velocity: An Independent Marker of Cardiovascular Risk // Am. J. Geriatr. Cardiol.— 2002.— Vol. 11 (5).— P. 372—378.
- Blacher J., Demuth K., Guerin A. et al. Association between plasma homocysteine concentrations and cardiac hypertrophy in end-stage renal disease // Vasc. Health Risk Manag.— 2011.— Vol. 7.— P. 725—739.
- Bourassa M.G., Gurne O., Bangdiwala S.I. et al. Natural History and patterns of current practice in heart failure. The Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Investigators // J. Am. Coll. Cardiol.— 1993.— Vol. 22 (Suppl. A).— P. 14A—19A.
- Casiglia E., Tikhonov V., Caffi S. et al. Effects of the C825T polymorphism of the GNB3 gene on body adiposity and blood pressure in fertile and menopausal women: a population-based study // J. Hypertens.— 2008.— Vol. 26 (2).— P. 238—243.
- Cleland J.G., Swedberg K., Follath F. et al. The Euroheart Failure survey programme a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis // Eur. Heart J.— 2003.— Vol. 24 (5).— P. 442—463.
- Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) // Eur. Heart J.— 2008.— Vol. 29 (19).— P. 2388—2442.
- Gardner A., Parker D. Association between arterial compliance and age participants 9 to 77 years old // J. Angiology.— 2010.— Vol. 61 (1).— P. 37—41.
- Gislason G.H., Rasmussen J.N. Long-term compliance with beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and statin after acute myocardial infarction // Eur. Heart J.— 2009.— Vol. 27 (Suppl. 10).— P. 1153—1159.
- Grady D., Herrington D., Bittner V. et al. Heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II): Part 1. Cardiovascular outcomes during 6.8 years of hormone therapy // JAMA.— 2002.— Vol. 288.— P. 49—57.
- Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure: full text (update 2005) The Task Force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J.— 2005.— Vol. 26 (22).— P. 24—72.
- Jochman N., Stangl K., Garbe E. et al. Female specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular disease // Eur. Heart J.— 2005.— Vol. 26.— P. 1585—1595.
- Masoudi F.A., Havranek E.P., Smith G. et al. Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function in the community // Am. Heart J.— 2003.— Vol. 145.— P. 742—748.
- Mitchell G., Wang N., Palmisano J. et al. Hemodynamic correlates of blood pressure across the adult age spectrum: noninvasive evaluation in the Framingham Heart Study // Circulation.— 2010.— Vol. 122 (14).— P. 1379—1386.
- Packer M. Beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: principles, progress, and practice // Prog. Cardiovasc. Dis.— 1998.— Vol. 41.— P. 39—52.
- Rathor S.S., Wang Y., Krumholz H.M. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure // N. Engl. J. Med.— 2002.— Vol. 347.— P. 1403—1411.
- Roman M., Okin P., Kizer J. et al. Relations of central and brachial blood pressure to left ventricular hypertrophy and geometry: the Strong Heart Study // J. Hypertens.— 2010.— Vol. 28 (2).— P. 384—388.
- Smulyan H., Safar M. Blood pressure measurement: retrospective and prospective views // Am. J. Hypertens.— 2011.— Vol. 24 (6).— P. 628—634.
- The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 // Europ. Heart J.— 2008.— Vol. 29.— P. 2388—2442.
- Verdecchia P., Angeli F., Cavallini C. et al. Blood pressure reduction and rennin-angiotensin system inhibition for prevention of



congestive heart failure: a meta-analysis // *Europ. Heart J.*— 2009.— Vol. 30.— P. 679—688.  
41. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., O'Rourke MF. et al. Prediction

of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis // *Eur. Heart J.*— 2010.— Vol. 31 (15)— P. 1865—1871.

**О.М. Біловол, Л.Р. Боброннікова, І.А. Ільченко**

Харківський національний медичний університет

## Патогенетичні аспекти розвитку хронічної серцевої недостатності залежно від статі та віку. Що ми знаємо про це сьогодні?

Проаналізовано сучасні дані про основні патогенетичні механізми формування хронічної серцевої недостатності й особливостях її розвитку в осіб різної статі та віку, відомі на теперішній час. Виокремлено проблеми, які виникають під час проведення клінічних досліджень, що не відображають гендерні відмінності хронічної серцевої недостатності. Відзначено необхідність урахування гендерних та вікових особливостей під час розробки індивідуальних лікувально-профілактичних стратегій.

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, патогенез, гендерні особливості.

**A.N. Bilovol, L.R. Bobronnikova, I.A. Ilchenko**

Kharkiv National Medical University

## The pathogenetic aspects of chronic heart failure, depending on the age and sex: what is our current knowledge?

This article presents the analysis of the data on basic pathogenetic mechanisms of formation of chronic heart failure and the features of its development in individuals of different sex and age groups, currently known. Highlighted problems in clinical trials that do not reflect gender differences in chronic heart failure. It has been outlined that gender and age-related characteristics have to be taken into account during the development of individual treatment and preventive strategies.

**Key words:** chronic heart failure, pathogenesis, gender characteristics.