

# ОСОБЕННОСТИ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА И КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

## FEATURES OF ISCHEMIC HEART DISEASE ETIOLOGY, PATHOGENESIS, AND CLINICAL FINDING FOR WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

**M. Osikov  
A. Dolgushina  
S. Cherepenin**

*Summary.* Research is devoted to the analysis of Russian Science Citation Index, Pubmed, and Medline data, from 2007 to 2017, and dedicated to peculiarities of etiology, pathogenesis and clinical finding of ischemic heart disease (IHD) for women of reproductive age (WRA) — 18–45 years. Found that the most significant risk factors for IHD for WRA are smoke, AH, diabetes type 2, complicated obstetric history, gynaecological diseases, hypestrogenism, hypotestosteronemia. Leading factors in the pathogenesis of IHD of WRA are particularities of pathomorphism of atherosclerotic plaque, anatomy of the epicardial coronary arteries, endothelial dysfunction, hyperreactivity and stenosis of the coronary arteries, thrombophilia. IHD clinical finding of WRA is chartered by atypicality of symptoms on localization, intensity, and physical activity. Promising studies for IHD of WRA seems to be further exploration of role of hormonal status, indicators of hemostasis, lipid metabolism, and endothelial function in etiology and pathogenesis. It will be able to develop effective and improve existing diagnostic, preventive and therapeutic strategies.

*Keywords:* ischemic heart disease (IHD), etiology, pathogenesis, women of reproductive age (WRA).

**Осиков Михаил Владимирович**

Д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Южно-уральский  
государственный медицинский университет Минздрава  
России (г. Челябинск)  
prof.osikov@gmail.com

**Долгушина Анастасия Ильинична**

Д.м.н., доцент, ФГБОУ ВО Южно-уральский  
государственный медицинский университет Минздрава  
России (г. Челябинск)  
dolgushinaai@yandex.ru

**Черепенин Сергей Михайлович**

Ассистент, ФГБОУ ВО Южно-уральский  
государственный медицинский университет Минздрава  
России (г. Челябинск); заведующий отделением  
кардиологии № 1, ГБУЗ Челябинская областная  
клиническая больница  
medreferat@bk.ru

*Аннотация.* Работа посвящена анализу литературных данных, представленных в РИНЦ, Pubmed, Medline, за период с 2007 по 2017 год, посвященных особенностям этиологии, патогенеза и клинической картины ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин репродуктивного возраста (18–45 лет). Установлено, что наиболее значимыми факторами риска ИБС у женщин репродуктивного возраста (ЖРВ) выступают курение, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет 2 типа (СД), осложненный акушерский анамнез, гинекологические заболевания, гипозестрогемия, гипертестостеронемия; ведущими факторами патогенеза ИБС у ЖРВ являются особенности патоморфоза атеросклеротической бляшки, анатомии эпикардальных коронарных артерий, эндотелиальная дисфункция, гиперреактивность и стеноз коронарных артерий, тромбофилия. Клиническая картина ИБС у ЖРВ характеризуется атипичностью симптомов по локализации, интенсивности, связи с физической нагрузкой. Перспективным направлением исследований у ЖРВ с ИБС представляется дальнейшее изучение роли гормонального статуса, показателей гемостаза, липидного обмена, эндотелиальной функции, что совершенствовать имеющиеся диагностические, профилактические и терапевтические стратегии.

*Ключевые слова:* ишемическая болезнь сердца, этиология, патогенез, женщины, репродуктивный возраст.

Одним из приоритетных направлений работы Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) является охрана здоровья женщин репродуктивного возраста (ЖРВ) (18–45 лет). Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смерти у женщин во всем мире, хотя ранее эти заболевания считались «мужскими» [1]. Распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин меньше,

чем у мужчин во всех возрастных группах, но клинические исходы, включая смерть от инфаркта миокарда, хуже у женщин [2]. По данным Росстата, в 2014 г в трудоспособном возрасте от ССЗ умерло до 23,9% женщин, из них до 50% от ИБС, опережая все остальные причины смерти [3]. Частота ИБС продолжает увеличиваться среди молодых женщин в связи с ростом частоты кардиометаболических факторов риска: ожирение, сахарный

диабет, артериальная гипертензия (АГ) и низкая физическая активность [4]. В XXI веке достигнут прогресс в снижении смертности от ССЗ благодаря внедрению эндоваскулярных и хирургических вмешательств при остром коронарном синдроме (ОКС), борьбе с АГ, курением, дислиппротеинемией [5]. Между тем, смертность женщин в возрасте 35–44 лет снижается медленнее, чем в старшей возрастной группе [6]. Причины медленного снижения показателей смертности среди женщин остаются неизвестными и требуют дальнейшего изучения [7]. Многие ЖРВ не получают необходимые диагностические, профилактические и лечебные мероприятия, учитывающие особенности этиологии и патогенеза ИБС у данной категории пациентов [8].

### Цель работы

Провести анализ литературных данных, представленных в РИНЦ, Pubmed, Medline, за период с 2007 по 2017 г, посвященных особенностям этиологии, патогенеза и клинической картины ИБС у ЖРВ.

### Особенности этиологии и патогенеза ИБС у ЖРВ

В этиологии ИБС используется концепция факторов риска (ФР). К наиболее значимым модифицируемым ФР относят сахарный диабет, курение, АГ, психосоциальные факторы, избыточную массу тела, дислипидемию, малоподвижный образ жизни [9]. Не более 15% женщин трудоспособного возраста не имеют ФР, 6,7% имеют три и более ФР, один ФР встречается у 57,5% женщин, два ФР — у 20,8% [10]. ФР по-разному воздействуют на мужчин и женщин, некоторые из них являются более сильными предикторами ССЗ у женщин [11]. В частности, риск ИБС у женщин с сахарным диабетом 2 типа выше, чем у мужчин. У курящих женщин риск развития ИБС на 25% выше, чем у мужчин [12]. Среди традиционных ФР ССЗ АГ связана с повышенным риском ИБС у женщин по сравнению с мужчинами. ЖРВ являются очень уязвимыми к психическому стрессу [13]. У женщин в возрасте до 50 лет после перенесенного инфаркта миокарда наблюдалась вдвое большая частота ИБС, индуцированная стрессом (52% против 25%) [14]. Депрессия является независимым фактором риска ИБС у женщин [15].

Отдельное значение в развитии ИБС у ЖРВ имеют эстрогены: они контролируют гиперплазию гладких мышц сосудов, способствуют образованию оксида азота (II) и простаглицлина, влияют на модификацию липидов, синтез фактора роста эндотелиоцитов, участвуют в стабилизации атеросклеротической бляшки [2]. Указанные механизмы защищают артериальную стенку от повреждения, препятствуют развитию атеросклероза, способствуют реэндотелиализации, снижают систем-

ное сосудистое сопротивление, предотвращают спазм коронарной артерии [16]. В исследовании WISE женщины в перименопаузе с ангиографическими признаками ИБС имели более низкий уровень эстрадиола и ФСГ [17]. При снижении уровня эстрогенов в крови женщины подвергаются такому же сердечно-сосудистому риску, что и мужчины [18]. Экстремально низкие концентрации в крови эстрадиола (ниже 5 перцентилей) и высокие — тестостерона (выше 95 перцентилей) связаны с высоким риском ИБС и смерти [19]. Около 10% женщин входят в менопаузу до 45 лет, имеют более короткую общую продолжительность воздействия эстрогенов в пременопаузальном периоде, что повышает риск развития ИБС. Так, ЖРВ, которым выполнялась двусторонняя овариэктомия без назначения заместительной гормональной терапии (ЗГТ), имели вдвое больший риск ССЗ [20]. Препараты, используемые в качестве ЗГТ, по-разному воздействуют на гемостаз: конъюгированные эквин-эстрогены, но не эстрадиол повышают риск венозного тромбоза и инфаркта миокарда [21].

У ЖРВ активно изучаются дополнительные ФР ССЗ: осложненный акушерский анамнез, гинекологические заболевания, гормональный статус [22]. У ЖРВ риск ИБС связывают с репродуктивными параметрами: возраст при менархе, артериальная гипертензия во время беременности, синдром поликистозных яичников, гестационный диабет [23]. Менархе в возрасте 10 лет повышает риск развития ССЗ в будущем по сравнению с менархе после 13 лет [24]. У ЖРВ ожирение во время беременности связано с повышенным риском инфаркта миокарда в послеродовые годы [25]. Все больше данных свидетельствует о взаимосвязи между случаями преждевременных родов и ССЗ в будущем, повышением риска ИБС [26]. При наличии в анамнезе у женщины преэклампсии во время беременности значительно возрастает частота ССЗ в будущем по сравнению с женщинами с нормальным течением беременности [27]. Это обусловлено совпадением факторов риска преэклампсии и ИБС: ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия [28]. Установлено, что после гестационной АГ длительно сохраняется эндотелиальная дисфункция, что способствует развитию ИБС [29]. Худший прогноз по развитию ИБС имеют женщины, которые во время беременности страдали гестационным сахарным диабетом [30].

В патогенезе ИБС наибольшее значение имеет атеросклеротическое поражение коронарных артерий, что приводит к снижению просвета сосуда, перфузии и гипоксии миокарда. Большая часть исследований в рамках данной концепции выполнена на мужчинах [8]. Выявленность коронарного атеросклероза у женщин всех возрастных групп значительно меньше, чем у мужчин: в исследовании WISE показано, что у 50% женщин, перенесших коронарную ангиографию при подозрении

на ИБС, обнаружены нормальные или малоизмененные эпикардиальные коронарные артерии [31]. Этот факт создает диагностические трудности, когда клиницист имеет дело с ИБС без обструктивного поражения коронарных артерий. Однако, диаметр эпикардиальных коронарных артерий у женщин меньше, чем у мужчин, что приводит к ишемии при меньшем поражении артерий. Доказано, что у ЖРВ атеросклеротические бляшки являются более мягкими, в течение всего периода менопаузы их морфология меняется, что наиболее заметно после 60 лет [32, 33]. Особенности анатомии атеросклеротических бляшек приводит к тому, что у ЖРВ ИБС часто дебютирует с ОКС, что объясняют меньшим содержанием кальция и плотной волокнистой ткани в атероме, способствующим ее разрыву [34]. Между тем, классическое понимание патофизиологии ОКС (тромбоз бляшки), недостаточно для описания данного состояния у женщин, которые имеют значительно менее пораженные эпикардиальные коронарные артерии. Считается, что в этой ситуации преобладает вазоспазм эпикардиальных коронарных артерий или на уровне микроциркуляции, данный механизм является многокомпонентным и до конца не изучен [35].

Современные рекомендации (ESC) включают в патогенез ИБС не только атеросклеротическое поражение коронарных артерий, но и функциональные нарушения в эпикардиальных артериях и на уровне микроциркуляции: фиксированные или динамические стенозы коронарных артерий, микрососудистая дисфункция, локальный или диффузный спазм коронарных артерий, которые могут сочетаться или изменяться со временем у конкретного пациента [36]. У ЖРВ реже встречается поражение эпикардиальных коронарных артерий, большее значение имеют эндотелиальная дисфункция, тромбофилия. Аномальная микрососудистая реактивность на аденозин является причиной боли в грудной клетке при ИБС с нормальными эпикардиальными коронарными артериями [37].

Несмотря на то, что женщины чаще имеют необструктивную ИБС, у них более выражены симптомы ишемии миокарда и хуже прогноз, чем у сопоставимых по возрасту мужчин. Это послужило предпосылкой для изучения роли в патогенезе ИБС у женщин микрососудистой дисфункции и аномальной реакции коронарных артерий. Показано, гиперреактивность гладкой мускулатуры коронарных сосудов у ЖРВ связана с изменением баланса между легкой цепью миозина и фосфатазной активностью, что приводит к фосфорилированию легкой цепи миозина и чрезмерному сокращению гладких мышц.

#### Особенности клинической картины и диагностики

Клиническая картина ИБС у мужчин и женщин имеет некоторые различия. Для женщин характерна более

поздняя заболеваемость ИБС, менее типичные симптомы, более низкая специфичность неинвазивных диагностических тестов, а также высокая смертность при чрескожной или хирургической реваскуляризации [38]. Наиболее часто среди ЖРВ встречаются атипичные симптомы ИБС: болевой синдром в грудной клетке ассоциируется с усталостью, тошнотой, болью в животе и носит нетипичный характер [39]. В клинической картине ИБС у ЖРВ могут присутствовать нарушение сна, боль в спине, диспепсия, рвота [2]. С учетом атипичности локализации болевого синдрома для верификации диагноза необходимо обращать внимание на связь боли с физической нагрузкой, эмоциональным стрессом. Атипичная клиническая картина ИБС в молодом возрасте достигает 20,4% [40]. Такая ситуация приводит к недооценке ИБС у ЖРВ, что дополняется низкой специфичностью стресс-тестов с физической нагрузкой [41].

Рекомендации ESC предлагают поэтапный подход к принятию решений у пациентов с подозрением на стабильную стенокардию. На первом этапе проводится оценка предтестовой вероятности (ПТВ) стенокардии с обструктивным поражением коронарных артерий — описание пола, возраста и симптомов (типичные, нетипичные и неангинозные). Типичная боль в грудной клетке вызывается физической нагрузкой или эмоциональным стрессом, облегчается отдыхом и/или нитратами. Вторым этапом проводится неинвазивное или инвазивное тестирование, после которого начинается лечение. Использование ПТВ имеет свои ограничения у ЖРВ: они имеют низкую либо промежуточную ПТВ ИБС, что может указывать на благоприятный прогноз [42]. Между тем, оценка ПТВ основана на исследованиях, проведенных несколько десятилетий назад, и она оценивает вероятность обструктивной ИБС на основе типичных симптомов [43]. Женщины чаще, чем мужчины, имеют атипичные симптомы, нормальные или малоизмененные коронарные артерии при ангиографии, что приводит к недооценке ИБС с неизмененными коронарными артериями. Между тем, в группе с низкой и промежуточной вероятностью встречаются значимые поражения коронарных артерий (стенозы более 50%) с частотой от 36 до 62% [44]. У ЖРВ необходимо использовать неинвазивные и инвазивные тесты, которые подтверждают ишемию, оценивать микрососудистую коронарную дисфункцию [2].

Пробелы в патогенезе, диагностике, лечении и профилактики ИБС у ЖРВ зачастую обусловлены уязвимостью исследуемой группы: малым количеством доступных для всестороннего наблюдения пациенток. Так по нашим данным за 2 года (2015–2016 гг) на базе многопрофильного кардиологического отделения Челябинской областной клинической больницы пролечено всего 35 ЖРВ с диагнозом ИБС (средний возраст

составил 40,5±5,6 лет), в том числе со стенокардией напряжения — 10 человек (28,6%), нестабильной стенокардией — 15 человек (42,8%), острым инфарктом миокарда — 10 человек (28,6%).

Итак, в результате проведенного литературного обзора наиболее значимыми ФР ИБС у ЖРВ являются: курение, АГ, СД. Немаловажную роль у ЖРВ отводят таким ФР как осложненный акушерский анамнез, гинекологические заболевания, снижение концентрации в крови эстрогена и повышение тестостерона, стресс и депрессия. По данным многих авторов ведущими факторами патогенеза ИБС у ЖРВ выступают особенности патоморфоза атеросклеротической бляшки, анатомии эпикардальных коронарных артерий, эндотелиальная дисфункция, гиперреактивность и стеноз коронарных артерий, тромбофилия. В клинической картине ИБС у ЖРВ преобладают атипичные симптомы, такие как нарушение сна, боль в спине, боль в эпигастрии, диспепсия, рвота, которые зачастую могут возникать при физической нагрузке. В диагностическом плане стоит отметить низкую специфичность нагрузочных тестов с оценкой ЭКГ. Использование коронароангиографии для верификации диагноза во многих случаях является недостаточным. Необходимо использовать неинвазивные и инвазивные тесты, которые подтверждают ишемию миокарда, а также оценивать микрососудистую коронарную дисфункцию. В целом, учитывая особенно-

сти этиологии, патогенеза и клинической картины ИБС у ЖРВ перспективным направлением в диагностике является более качественная оценка симптомов, специфических ФР, использование методик, которые подтверждают ишемию миокарда.

## ВЫВОДЫ

1. По данным источников, представленных в РИНЦ, Pubmed, Medline в 2007–2017 гг, ФР ИБС у ЖРВ являются курение, АГ, сахарный диабет 2 типа, осложненный акушерский анамнез, гинекологические заболевания, гипоестрогемия, гипертестостеронемия; ведущими факторами патогенеза ИБС у ЖРВ являются особенности патоморфоза атеросклеротической бляшки, анатомии эпикардальных коронарных артерий, эндотелиальная дисфункция, гиперреактивность и стеноз коронарных артерий, тромбофилия.

2. Клиническая картина ИБС у ЖРВ характеризуется атипичностью симптомов по локализации, интенсивности, связи с физической нагрузкой. Перспективным направлением исследований у ЖРВ с ИБС представляется дальнейшее изучение роли гормонального статуса, показателей гемостаза, липидного обмена, эндотелиальной функции в этиологии и патогенезе и разработка эффективных диагностических, профилактических и терапевтических стратегий.

## ЛИТЕРАТУРА

1. В03, Информационный бюллетень №334 Сентябрь 2013 г.
2. Shah T, Palaskas N, Ahmed A. An update on gender disparities in coronary heart disease care. *Current atherosclerosis reports*. 2016;18:28.
3. *Здравоохранение в России*. 2015: Стат. сб./ Росстат. — М., 3-462015. — 174 с.
4. Giardina EV, Paul TK, Hayes D, Sciacca RR. Cardiovascular Disease Risk Among Young Urban Women. *Womens Health (Larchmt)*. 2016 Nov;25(11):1139–1146. Epub 2016 Apr 8.
5. Ford ES, Capewell S. Proportion of the decline in cardiovascular mortality disease due to prevention versus treatment: public health versus clinical care. *Annual review of public health*. 2011;32:5–22. Epub 2011/03/23. doi: 10.1146/annurev-publhealth-031210–101211.
6. Ford ES, Capewell S. Coronary heart disease mortality among young adults in the U.S. from 1980 through 2002: concealed leveling of mortality rates. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(22):2128–32. Epub 2007/11/27. S0735–1097(07)02847–1 [pii] doi: 10.1016/j.jacc.2007.05.056.
7. van Loo HM, van den Heuvel ER, Schoevers RA, et al. Sex dependent risk factors for mortality after myocardial infarction: individual patient data meta-analysis. *BMC Med*. 2014;12:242.
8. Pepine CJ, Ferdinand KC, Shaw LJ, et al. Emergence of Nonobstructive Coronary Artery Disease: A Woman's Problem and Need for Change in Definition on Angiography. *Am Coll Cardiol* 2015;66:1918–33.
9. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации, 2011.
10. Kalaf H, Mesned A, Soomro T, et al. Cardiovascular disease risk profile among young Saudi women of Al-Qassim, Saudi Arabia: A cross-sectional study. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2016 Jan;10(1):29–37.
11. Лебедева А. Ю., Клыков Л. Л., Зайцева В. В. ИБС у молодых женщин: проблемы диагностики и профилактики. *Российский кардиологический журнал* 2011 № 6 (92)
12. Huxley RR, Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet*. 2011;378:1297–305.
13. Wokhlu A, Pepine CJ. Mental Stress and Myocardial Ischemia: Young Women at Risk. *J Am Heart Assoc*. 2016 Aug 24;5(9). pii: e004196. doi: 10.1161/JAHA.116.004196.
14. Vaccarino V, Shah AJ, Rooks C, et al. Sex differences in mental stress-induced myocardial ischemia in young survivors of an acute myocardial infarction. *Psychosom Med*. 2014 Apr;76(3):171–80. doi: 10.1097/PSY.0000000000000045.

15. O'Neil A, Fisher AJ, Kibbey KJ, et al. Depression is a risk factor for incident coronary heart disease in women: An 18-year longitudinal study. *J Affect Disord*. 2016 May 15;196:117–24. doi: 10.1016/j.jad.2016.02.029. Epub 2016 Feb 16.
16. Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science* 2005;308:1583–1587.
17. BaireyMerz CN, Johnson BD, Sharaf BL, et al. Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women: a report from the NHLBI-sponsored WISE study. *J AmCollCardiol*. 2003;41:413–9.
18. Dorobantu M, Onciul S, Tautu OF, Cenko E. Hypertension and Ischemic Heart Disease in Women. *Curr Pharm Des*. 2016;22(25):3885–92.
19. Benn M, Voss SS, Holmegard HN, et al. Extreme concentrations of endogenous sex hormones, ischemic heart disease, and death in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015 Feb;35(2):471–7. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304821. Epub 2014 Dec 30.
20. Manson JE, Woodruff TK. Reproductive Health as a Marker of Subsequent Cardiovascular Disease: The Role of Estrogen. *JAMA Cardiol*. 2016 Oct 1;1(7):776–777. doi: 10.1001/jamacardio.2016.2662.
21. Smith NL, Blondon M, Wiggins KL, et al. Lower risk of cardiovascular events in postmenopausal women taking oral estradiol compared with oral conjugated equine estrogens. *JAMA Intern Med*. 2014 Jan;174(1):25–31. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.11074.
22. Вардугина Н. Г., Волкова Э. Г. Вклад различных факторов риска в развитие ишемической болезни сердца у женщин в возрасте до 55 лет (клинико-ангиографическое и популяционное исследование). *Российский кардиологический журнал* 2004 г. № 2(46) с. 34–37.
23. Brown MC, Best KE, Pearce MS, et al. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *European Journal of Epidemiology* 2013;28:1–19.
24. Canoy D, Beral V, Balkwill A, et al. Age at menarche and risks of coronary heart and other vascular diseases in a large UK cohort. *Circulation*. 2015;131:237–44.
25. Schmiegelow MD, Andersson C, Kober L, et al. Prepregnancy obesity and associations with stroke and myocardial infarction in women in the years after childbirth: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2014 Jan 21;129(3):330–7. doi: 10.1161/CIRCULATION.AHA.113.003142. Epub 2013 Oct 21.
26. Heida KY, Velthuis BK, Oudijk MA, et al. Dutch Guideline Development Group on Cardiovascular Risk Management after Reproductive Disorders. Cardiovascular disease risk in women with a history of spontaneous preterm delivery: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2016 Feb;23(3):253–63. doi: 10.1177/2047487314566758. Epub 2015 Feb 9.
27. Ananth CV, Keyes KM, Wapner RJ. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980–2010: age-period-cohort analysis. *BMJ*. 2013;347: f6564.
28. Veerbeek JH, Hermes W, Breimer AY, et al. Cardiovascular disease risk factors after early-onset preeclampsia, late-onset preeclampsia, and pregnancy-induced hypertension. *Hypertension*. 2015;65:600–6.
29. Tweet MS, Gulati R, Williamson EE, et al. Multimodality imaging for spontaneous coronary artery dissection in women. *JACC Cardiovascular imaging*. 2016;9:436–50.
30. Retnakaran R and Shah BR. Mild glucose intolerance in pregnancy and risk of cardiovascular disease: a population — based cohort study. *CMAJ*. 2009;181:371–6.
31. Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, et al. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(3 Suppl): S21–9
32. Shaw LJ, Bugiardini R, Bairey Merz CN. Women and ischemic heart disease. Evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1561–75.
33. Johnston N, Schenck-Gustafsson K, Lagerqvist B. Are we using cardiovascular medications and coronary angiography appropriately in men and women with chest pain? *Eur Heart J* 2011;32:1331–6.
34. Yihua L, Yun J, Dongshen Z. Coronary Artery Disease in Premenopausal and Postmenopausal Women. *Int Heart J*. 2017 Apr 6;58(2):174–179. doi: 10.1536/ihj.16–095. Epub 2017 Mar 17.
35. Humphries KH, Izadnegahdar M, Sedlak T, Saw J, Johnston N, et al. Sex differences in cardiovascular disease — Impact on care and outcomes. *Front Neuroendocrinol*. 2017 Apr 18. pii: S0091–3022(17)30020–1. doi: 10.1016/j.yfrne.2017.04.001. [Epub ahead of print]
36. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33:1635–701.
37. Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, et al. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study. *J AmCollCardiol*. 2010;55(25):2825–32.
38. Okrasa-Bylica A, Piwowarska W, Paradowski A, et al. Characteristics of coronary diseases in women. *Przegl Lek*. 2003;60(12):797–801.
39. Leclercq F. Is coronary artery disease different in women. *Presse Med*. 2010 Feb;39(2):242–8. doi: 10.1016/j.lpm.2009.07.025. Epub 2010 Jan 15.
40. Пименов Л. Т., Чуршин А. Д. Клинико-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных стабильной ишемической болезнью сердца женщин. *Уральский медицинский журнал*. 2008. № 9. С. 45–50.
41. Dădărlat A, Zdrenghea D, Pop D. Role of Duke treadmill score in the diagnosis of ischemic heart disease in women. *Rom J Intern Med*. 2015 Apr-Jun;53(2):146–52.
42. Task Force M, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, et al. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:2949–3003.
43. Diamond GA and Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *The New England journal of medicine*. 1979;300:1350–8.
44. Isayeva GS. The state of coronary arteries in perimenopausal women with chest pain. *J Clin Med Res*. 2014 Dec;6(6):451–5. doi: 10.14740/jocmr1915w. Epub 2014 Sep 9.