



Гендерные различия факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний

Ю.А. Дубоссарская, д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой

З.М. Дубоссарская, д.мед.н., профессор, заслуженный деятель науки и техники Украины

Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

*Объясните значение слов,
и половина споров у человечества исчезнет.*

Декарт

Проанализированы половые различия в возникновении основных болезней цивилизации, приводящих к развитию сердечно-сосудистых заболеваний, что может способствовать формированию в клинической практике гендерных подходов к их лечению.

Ключевые слова: кардиоваскулярная патология, дислипидемия, ожирение, дефицит эстрогенов.

Современная медицина строго специализируется. Это и хорошо, и плохо. Кто-то сказал, что сейчас у каждого врача есть своя «любимая» болезнь. Однако при всем этом имеется одна общая неизбежность – всем клиницистам приходится сталкиваться со старением, ибо старение – основа развития основных болезней человека. Оно влияет на качество жизни, на здоровье как мужчины, так и женщины. Кроме того, нет более эффективного пути профилактики основных заболеваний, чем влияние на темпы старения. Как отмечал академик В.В. Фролькис, одним из основных резервов для увеличения средней продолжительности жизни в экономически развитых странах является уменьшение разрыва между смертностью мужчин и женщин. Следует признать, что определенный разрыв в продолжительности жизни в 3-5 лет предопределен биологическими особенностями генетического аппарата (у женщин две X-хромосомы, у мужчин X и Y хромосомы), соотношением половых гормонов, адаптационными механизмами в связи с предстоящей нагрузкой при беременности, более растянутым во времени климактерическим периодом у мужчин. Ведь именно климактерические нарушения часто становятся причиной развития патологии (атеросклероза, артериальной гипертензии [АГ], остеопороза и др.). Л.Н. Толстой

в возрасте 82 лет писал в своей записной книжке: «В глубокой старости думают, что доживают свой век, а, напротив, тут-то идет самая драгоценная и нужная работа жизни и для себя, и для других. Ценность жизни обратно пропорциональна квадратам расстояния от смерти». С учетом различий между женским и мужским мозгом каждый стареет по-своему. Немецкий исследователь Г. Фриденвальд и английский ученый Г. Захер предложили коэффициент цефализации, под которым понимали соотношение веса мозга к весу тела. На основе этих сопоставлений в видовом плане они пришли к выводу: «Более умный живет дольше» [3, 4].

В настоящее время в научной литературе обсуждаются половые различия в возникновении различных заболеваний, что стало основанием для формирования гендерных (половых) подходов к лечению. Особое развитие приобрела гендерная кардиология, поскольку отличия факторов риска, клинических проявлений, диагностических и лечебных подходов у мужчин и женщин наиболее выражены именно при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) [1,3].

Исходя из важности указанной проблемы, Европейское кардиологическое общество на своей весенней сессии в 2005 г. предложило новую инициативу – «Женщины и сердце» (Women and



Heart), что акцентировало внимание медицинских работников на росте ССЗ у женщин и оказало содействие лучшему их выявлению и лечению.

Главными целями программы «Женщины и сердце» являются:

- повышение настороженности относительно ССЗ у женщин;
- лучшее понимание факторов риска у пациентов;
- усовершенствование лечения этой категории больных;
- сравнительный анализ результатов исследований Европейского кардиологического общества, проведенных среди женщин и мужчин с ССЗ.

ССЗ – одна из основных причин смертности как у мужчин, так и у женщин, а ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт убивают больше людей, чем рак какой бы то ни было локализации (для женщин наибольшую опасность представляет рак молочной железы).

Дебют и исходы ССЗ у женщин имеют определенные отличия от таковых у мужчин. У лиц женского пола эти болезни возникают по меньшей мере на 10 лет позже, чем у мужчин. Более позднее начало заболевания связано с действием эстрогенов, которые выполняют протективную роль к началу менопаузы, однако в период менопаузы риск развития значительно повышается.

У женщин симптомы часто менее выражены и менее специфичны. У многих пациенток развитие ССЗ более медленное, сопровождается возрастающей усталостью, реже развивается внезапная интенсивная боль в грудной клетке, а также наблюдается более высокий риск смерти от повторных инфарктов, инсультов и возникновения сердечной недостаточности.

Важными являются не только отличия в течении болезней, а и особенности ответа женского организма на их лечение.

Недостаточным качеством клинических исследований и метаанализов по ССЗ среди женского населения можно объяснить отсутствие совершенных методов диагностики и лечения. Именно поэтому инициатива «Женщины и сердце» позволила значительно приблизиться к решению этой проблемы.

Существует несколько базовых электрофизиологических отличий между мужчинами и женщинами. Так, у женщин наблюдается более высокая частота сердечных сокращений в состоянии покоя, чем у лиц мужского пола, что объясняется более выраженной способностью мужчин выполнять физические нагрузки. Более того, у женщин на электрокардиограмме интервалы QT являются более продолжительными в среднем на 10-20 мс. В детском возрасте вышеуказанное отличие не обнаруживается.

В структуре причин смертности женского населения Украины ССЗ занимают первое место. Риск

летальных исходов от сердечно-сосудистой патологии в 5 раз выше, чем от рака молочной железы. Особенно он возрастает в постменопаузе. Так, относительный риск ИБС у женщин в этот период приблизительно в 2,7 раза выше, чем у их ровесниц с сохранной функцией яичников; распространенность АГ соответственно составляет 8,2 и 52,4%. И, увы, постменопаузальный период без негативных последствий и осложнений переживают всего 10% представительниц прекрасного пола.

Еще одной актуальнейшей женской проблемой является ранняя и преждевременная менопауза. Так, в Европе средний возрастной показатель начала климакса – 51 год, а у нас в стране – 48 лет! У 20% женщин он начинается в возрасте до 45 лет, у 8% – до 40 лет. У молодых женщин с хирургической менопаузой после овариоэктомии риск ССЗ возрастает в 5 раз.

Успехи доказательной медицины последних десятилетий XX в. ознаменовались разработкой четких критериев диагностики и лечения ССЗ. Однако длительное время доля участия женщин в крупных рандомизированных исследованиях оставалась незначительной. Только в последние годы положение несколько изменилось – все большее число пациенток включают в исследования разнообразных лечебных и профилактических мероприятий. Эти данные и послужили базой для создания новых, основанных на доказательствах, рекомендаций Американской ассоциации сердца (2004) по предупреждению ССЗ с учетом особенностей их развития у лиц женского пола. Недооценка риска ССЗ у женщин сменилась бурным ростом интереса к проблемам женского здоровья. Большинство возраст-ассоциированных нарушений в женском организме связано с гормональной перестройкой в конце репродуктивного периода жизни. На сегодняшний день не вызывает сомнений тесная взаимосвязь функционирования сердечно-сосудистой и половой систем у женщин. Для более успешного решения проблемы ССЗ у лиц женского пола требуется междисциплинарный подход и интеграционные усилия как кардиологов, так и гинекологов.

В западноевропейской литературе с недавнего времени часто употребляется термин «гормональный континуум женского здоровья» и трактуется он как последовательный прием препаратов половых гормонов от менархе до постменопаузы. Необходимо полагать, что это более широкое понятие, включающее оценку развития факторов риска, диагностику, меры профилактики, а также стратегию лечения ССЗ в зависимости от состояния репродуктивного гомеостаза женщины в разные периоды ее жизни.

Рассмотрение гормонального континуума женского здоровья следует начинать с менархе. Известно, что после наступления пубертата уровень



артериального давления (АД) у мальчиков и девочек становится различным. У девушек 16-18 лет систолическое АД на 10-14 мм рт. ст. ниже, чем у юношей, а степень ночного снижения АД выше. Для женщин репродуктивного возраста характерен более низкий уровень систолического и диастолического АД по сравнению с мужчинами (в среднем разница составляет 6-7 и 3-5 мм рт. ст. соответственно). До наступления менопаузы АГ в женской популяции встречается гораздо реже, чем у мужчин, что объясняется протективным действием половых гормонов, предупреждающим возникновение ССЗ.

Механизмы защитного действия эстрогенов на сердце и сосуды множественны. Во-первых, эти гормоны существенно снижают уровень атерогенных фракций липопротеинов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности и повышают содержание антиатерогенных липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

Во-вторых, эстрогены оказывают сосудорасширяющее действие. Многими современными исследованиями с применением доплерографии подтверждено положительное влияние менопаузальной гормональной терапии при повышении сосудистого сопротивления в менопаузе. Так, назначение эстрадиола женщинам климактерического периода с установленной коронарной патологией приводило к уменьшению количества эпизодов ишемии миокарда.

Эстрогены стимулируют синтез оксида азота эндотелиальными клетками сосудов. Необходимо отметить, что в настоящее время оксид азота рассматривается как наиболее активная эндогенная сосудорасширяющая субстанция.

В-третьих, недавними исследованиями подтверждается положительное влияние эстрадиола непосредственно на миоциты и сосудистую стенку, обусловленное активацией кальциевого антагонизма и ингибированием активности ангиотензин-превращающего фермента. Кроме того, известно, что натуральные эстрогены оказывают антиоксидантное воздействие на сердечную мышцу.

При изучении отличий в течении АГ у мужчин и женщин были выявлены некоторые особенности гемодинамики. Так, у лиц мужского пола диагностируются более низкая частота сердечных сокращений в покое, больший период изгнания крови из левого желудочка, отмечается прямая зависимость изменения АД и пульсового давления от силы стресса.

Для женщин характерны более низкое общее периферическое сосудистое сопротивление и меньший объем циркулирующей крови, что объясняется циклическими менструальными кровопотерями. Реакция на стрессовое воздействие зависит от гормонального статуса и отличается в разные периоды жизни (дефицит эстрогенов вызывает повышенную реакцию на стрессовые ситуации).

В мужской популяции выше распространенность гипертрофии миокарда левого желудочка, кроме того, процессы атерогенеза протекают гораздо активнее. Большинство исследователей сходятся во мнении, что отличительные характеристики действия мужских и женских половых гормонов на сердечно-сосудистую систему (ССС) объясняют половые особенности кардиоваскулярной заболеваемости и смертности [1, 3].

Особым этапом для женщин репродуктивного возраста является беременность. С точки зрения гормонального континуума, историю течения беременности можно назвать индикатором кардиоваскулярного риска в более позднем периоде и «стресс-тестом» для ССС, углеводного и липидного обмена.

Гормональная перестройка вызывает системную вазодилатацию, следствием которой является снижение уровня АД. К концу беременности в результате формирования плаценты и кровообращения плода объем циркулирующей крови увеличивается до 50%, сердечный выброс – на 30-50% (в основном за счет увеличения ударного объема сердца). При недостаточном ударном объеме развивается тахикардия, свидетельствующая о напряжении компенсаторных механизмов ССС. В раннем послеродовом периоде сердечный выброс продолжает возрастать из-за поступления в кровотоки дополнительного количества крови вследствие сокращения матки. Это увеличивает преднагрузку и может привести к отеку легких у пациенток с имеющимися факторами риска в анамнезе. В течение первых 3-7 дней послеродового периода гемодинамические изменения, обусловленные беременностью, исчезают [6].

Во время беременности в связи с возрастающими потребностями в энергии растущего плода претерпевает изменение и углеводный обмен. При этом прогрессивно увеличивается выработка инсулина. Начиная с 14-й недели беременности резко повышается продуцирование плацентарных гормонов, также оказывающих действие на метаболические процессы. Плацентарный лактоген является антагонистом инсулина, а эстрогены, прогестерон и кортикостероиды обладают липолитическим действием, повышая уровень свободных жирных кислот.

Все изменения, происходящие в организме во время беременности, могут повлечь за собой нарушения адаптационных процессов и привести к развитию гестационных АГ или сахарного диабета (СД). Считалось, что эти состояния, проявления которых исчезают после родов, не влияют на дальнейшее здоровье женщины и требуют внимания со стороны врачей лишь во время беременности. Однако современные долгосрочные исследования пациенток с гестационными АГ и диабетом свидетельствуют о значительном повышении у них частоты этих заболеваний в будущем. Так, у лиц с гестационным диабетом частота



выявления СД 2-го типа в последующие годы выше на 30%. Гестационная АГ в анамнезе повышает риск развития гипертонической болезни в 2 раза, а преэклампсия – в 3 раза [12, 13].

Беременные с выявленными ранее ССЗ требуют еще более тщательного наблюдения, поскольку у них гестационный период сам по себе является фактором риска осложнений.

К патологическим состояниям с неблагоприятным прогнозом во время беременности относят аортальный и митральный стенозы, заболевания легочных сосудов любой этиологии, поражение аорты при синдроме Марфана, гипертрофическую кардиомиопатию, увеличение размеров и снижение сократительной способности левого желудочка. Наиболее угрожающим состоянием является хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). Вероятными осложнениями у таких пациенток могут быть аритмии, тромбоэмболии ветвей легочной артерии, инсульт.

В гормональный континуум женского здоровья нельзя не включить такой важный аспект репродуктивного периода, как прием противозачаточных средств. По приблизительным подсчетам, к концу XX в. число женщин, принимавших препараты этой группы, достигло 150 млн. Назначение оральных контрацептивов (КОК) как для предохранения от нежелательной беременности, так и в лечебных целях остается прерогативой гинекологов. Кардиологический аспект приема этих препаратов касается в основном вопросов безопасности с учетом их длительного применения (от менархе до наступления менопаузы). В последние годы стали использоваться микродозированные КОК, эстрогенная составляющая которых снижена до 20 мкг. Весьма перспективным представляется применение препаратов с антиандрогенными свойствами, обладающих благоприятным действием на углеводный и липидный обмен (ярина плюс, джаз плюс).

В 2014-2016 гг. ВОЗ был разработан новый подход к оценке безопасности различных методов контрацепции, в частности в отношении риска развития ССЗ. Результаты проведенных клинических испытаний подтвердили несостоятельность выводов о высокой опасности применения современных низкодозированных комбинированных контрацептивов, содержащих гестагены третьего поколения. Несмотря на то что в настоящее время в этом вопросе достигнут консенсус, и большинство авторов считают, что прием КОК оказывает гораздо меньшее влияние на частоту возникновения ССЗ, чем такие факторы риска, как возраст, индекс массы тела, курение, АГ и СД, в клинической практике при назначении КОК возможность неблагоприятного их действия на ССС нельзя не учитывать. Врач должен оценить наличие факторов риска, с учетом которых

разрабатывается дальнейшая программа тактики и контроля приема КОК. Индивидуальный подход к назначению КОК позволяет свести к минимуму вероятность отрицательных последствий их приема для ССС.

У женщин АГ, как правило, характеризуется теми же закономерностями, что и у мужчин, однако имеет целый ряд особенностей. Их необходимо учитывать для повышения эффективности лечебных мероприятий и, что не менее важно, для нивелирования возможного отрицательного влияния лекарственной терапии [6].

При изучении суточного индекса АД установлено, что по сравнению с мужчинами у женщин в 2 раза чаще встречается чрезмерно высокое АД (особенно систолическое), когда значение суточного индекса превышает 20%.

При исследовании различий суточного профиля АД установлено, что у лиц мужского пола регистрируются более высокие средние показатели систолического и диастолического АД, в т.ч. при нагрузке, тогда как у женщин наблюдается тенденция к повышению вариабельности АД. Сравнение суточного профиля АД у женщин при сохраненной менструальной функции и после менопаузы показывает, что у них в постменопаузе таковой характеризуется достоверно более высокими значениями вариабельности АД в течение суток, в дневные и ночные часы, а также достоверно большей величиной утреннего повышения АД. Динамика циркадного ритма у женщин изменяется с возрастом – снижается значение суточного индекса. Это косвенно свидетельствует о том, что АД повышается в ночные часы, что клинически является нежелательным фактором.

При исследовании зависимости между показателями суточного профиля АД и биохимическими факторами риска в группе женщин эти связи являются более многочисленными и отчетливыми, чем в группе мужчин. Это делает актуальным снижение АД без неблагоприятного влияния на сопутствующие биохимические факторы риска.

С учетом вышеизложенного основным патогенетическим механизмом АГ у пациенток в постменопаузе являются возникающий в этот период дефицит эстрогенов и связанное с этим исчезновение защитного действия этих гормонов на ССС.

К прямым последствиям дефицита эстрогенов, которые имеют первостепенное значение для развития АГ, относятся:

- снижение выработки мощных вазодилатационных и антиагрегантных факторов;
- активация ренин-ангиотензиновой и симпатической нервной систем;
- задержка поваренной соли;
- формирование инсулинорезистентности и обусловленной ею гиперинсулинемии.

Гиперинсулинемия способствует развитию АГ, вызывая увеличение реабсорбции натрия в почках, задержку внутриклеточной жидкости,



повышение концентрации натрия и кальция в гладкомышечных клетках артериол, их чувствительности к прессорным субстанциям, активацию пролиферации гладкомышечных клеток сердца и сосудов с формированием их патологических изменений или ремоделирования. Инсулинорезистентность является ключевым фактором формирования нарушений пуринового обмена, липидного метаболизма, свертывающей системы крови, которые в свою очередь вовлечены в патогенез АГ и способствуют развитию сердечно-сосудистых осложнений [12].

У женщин в постменопаузе инсулинорезистентность обусловлена прежде всего описанной активацией симпатической нервной и ренин-ангиотензиновой систем, нарушениями липидного обмена в виде развития атерогенной дислипотеинемии и ожирения, активацией провоспалительных цитокинов.

Генетически обусловленные факторы ССЗ и тесно связанные с ними дефекты гемостаза открыты учеными более 30 лет назад, однако наибольшее развитие получили в последние годы прошлого века. В настоящее время уже нет сомнений в наличии генетической предрасположенности к этим заболеваниям.

Особенно большое значение было уделено аллельным вариантам факторов свертывания крови – ингибитору активатора плазминогена 1-го типа (РАI-1) и ферменту 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза (МТГФР). РАI-1 играет важную роль в регуляции фибринолитической активности. С повышением его уровня в крови связаны различные заболевания, включая инфаркт миокарда, атеросклеротическое поражение сосудов. Учеными было доказано, что делеция гуанинового остатка в 675-м положении промоторной зоны (4G-аллель) гена РАI-1 приводит к усилению его синтеза и соответственно к снижению концентрации плазминогена в крови. В ряде исследований выявлено наличие положительной корреляции между носительством аллеля 4G и риском инфаркта миокарда в разных возрастных группах (Harran M., 2004). В то же время отмечено, что концентрация в крови ростовых факторов, гормонов (в первую очередь проинсулина), наличие сопутствующей патологии и курение могут влиять на результаты исследований. В работе M. Jastrzebska et al. (2003) выявлено наличие прямой связи 4G-аллеля с инфарктом миокарда у женщин.

Фермент МТГФР обеспечивает превращение потребляемого с пищей фолата в его биологически активную форму 5-метилентетрагидрофолат, являющуюся важнейшим донором метильной группы в организме. Нуклеотидная замена С → Т в 677-м положении гена, сопровождающаяся заменой аланина на валин в 222-м положении белка, приводит к синтезу термолabile фермента со сниженной активностью. В многочисленных

исследованиях было продемонстрировано, что присутствие в геноме Т-аллеля, особенно в гомозиготной форме, коррелирует с риском развития тромботических осложнений, ССЗ, гипертензии вне и во время беременности [11].

У женщин в постменопаузальном периоде имеется четко выраженная связь между риском тромбоэмболических осложнений и повышением уровня РАI-1 в крови, обусловленным присутствием в их генотипе 4G-аллеля гена РАI-1 и генетического полиморфизма МТГФР. Полученные данные подтверждают, что помимо дефицита эстрогенов, в развитии тромбоэмболии легочной артерии у женщин в постменопаузе играют роль и генетические факторы.

Факторы риска ишемической болезни сердца у женщин

Термин «фактор риска» используется для описания особенностей, наблюдаемых в эпидемиологических исследованиях у здоровых людей, которые в дальнейшем связаны с развитием ИБС. Выделяют множество различных факторов риска ИБС, многие из которых одинаковы для мужчин и женщин и включают:

- возраст;
- наличие нарушений мозгового кровообращения, обструктивных заболеваний периферических сосудов в анамнезе;
- отягощенный семейный анамнез по раннему дебюту ИБС;
- дислипидемию;
- курение;
- АГ;
- СД;
- ожирение (особенно абдоминального типа);
- особенности образа жизни (диета, уровень физической активности, психосоциальные факторы, употребление алкоголя);
- повышение содержания гомоцистеина и С-реактивного белка.

Некоторые факторы риска являются модулируемыми (курение, употребление алкоголя, образ жизни, биохимические и физиологические показатели); другие же (возраст, пол, семейный анамнез) – немодулируемыми. В странах с высокой сердечной заболеваемостью таковая превалирует среди мужчин по сравнению с женщинами. Смертность от ИБС среди женщин от 35 до 74 лет в развитых странах снижается, а в развивающихся странах и Восточной Европе либо остается неизменной, либо растет.

Низкая заболеваемость ИБС у женщин молодого возраста позволила выдвинуть гипотезу о защитной роли половых гормонов. Результаты Фремингемского исследования показали, что риск развития ИБС у курящих женщин с повышенным АД и без наличия симптомов значительно ниже, чем у мужчин того же возраста. Данное наблюдение относилось к пациентам обоих полов моложе



50 лет. Эти различия между мужчинами и женщинами не прослеживались в пожилом возрасте (после 80 лет) [2].

Основными установленными в проспективных исследованиях модулируемыми факторами риска ИБС у женщин являются: повышенный уровень общего холестерина или холестерина ЛПНП, низкий уровень холестерина ЛПВП, высокое АД, курение, СД, ожирение, низкая физическая активность. Некоторые исследователи к этому перечню относят также повышенные концентрации триглицеридов, липопротеина (а), фибриногена. В ряде рандомизированных исследований было убедительно доказано, что воздействие на модулируемые факторы риска (снижение АД и концентрации холестерина) оказывает положительное влияние на ССС. Однако во многих испытаниях недостаточное число участниц не позволяет выявить различия, обусловленные полом пациента. Такой показатель, как повышенный уровень гомоцистеина, является четким фактором риска развития ИБС у мужчин. Недавние исследования показали, что повышенный уровень гомоцистеина отмечают у мальчиков и девочек с отягощенным семейным анамнезом по ИБС. У женщин после менопаузы высокий уровень гомоцистеина также был связан с высоким риском ССЗ. Перед тем, как сделать вывод о влиянии этого или других новых факторов риска развития ИБС, таких как уровень С-реактивного протеина, необходимо собрать больше убедительных доказательств [5].

Дислипидемия

Существует сильная взаимосвязь между уровнем общего холестерина или холестерина ЛПНП и риском развития ИБС у женщин среднего (до 65 лет) и пожилого (старше 65 лет) возраста, хотя с возрастом эта взаимосвязь несколько ослабевает. Несмотря на то что в целом риск развития ИБС у женщин ниже, чем у мужчин, корреляция с высоким уровнем общего холестерина остается значимой. Устранение повышенного уровня холестерина у женщин позволяет снизить риск ИБС. Низкий уровень ЛПВП также является фактором риска развития ИБС как у молодых, так и у пожилых женщин. Возможно, гипертриглицеридемия у женщин является более сильным фактором риска ИБС, чем у мужчин. Липопротеин (а) также связан с повышенным риском ИБС у женщин (как до, так и после менопаузы) [7].

Курение

Накоплено огромное количество информации о роли курения в развитии ИБС и других сосудистых заболеваний у женщин и мужчин. Отрицательное воздействие этой вредной привычки определяется как числом выкуриваемых сигарет в день, так и стажем курения. Однако все доказательства взяты из обзорных, а не клинических исследований. Возможно, у женщин воздействие курения на развитие ИБС является еще более

сильным, чем у мужчин. В Европе роль курения как фактора риска ИБС менее выражена среди населения Средиземноморья и более – у жителей Северной Европы. Видимо, эти различия во влиянии курения связаны с особенностями диеты.

Артериальная гипертензия

Существует сильная взаимосвязь между повышенным АД (как систолическим, так и диастолическим) и риском развития ИБС у женщин и мужчин. Проблема изолированной систолической гипертензии особенно актуальна для пожилых пациенток с учетом того, что она встречается у каждой третьей женщины после 65 лет и ассоциирована со значимым повышением риска развития ИБС и нарушениями мозгового кровообращения. В исследовании Systolic Hypertension in Elderly Program купирование повышенного систолического АД у пожилых пациентов обоих полов позволило снизить заболеваемость ИБС на 25%, частоту инсульта на 36%, а также вероятность развития сердечной недостаточности. В метаанализе различных исследований наибольшая польза от снижения повышенного АД наблюдалась в группе пациентов с высоким комбинированным риском. Так, в группе больных, перенесших инфаркт миокарда, тяжелая АГ связана с повышенным риском его рецидива и смерти [6, 8].

Сахарный диабет

СД – важный фактор риска ССЗ у женщин. Наличие этого заболевания практически сводит на нет защитное действие половых гормонов на ССС. Частота инфаркта миокарда у пациенток с сопутствующим СД такая же, как и у тех, кто ранее перенес инфаркт миокарда. Во Фремингемском исследовании у женщин в возрасте 50-59 лет СД был более серьезным фактором риска ССЗ, чем у мужчин того же возраста. Даже при коррекции всех остальных модулируемых факторов риска у пациенток с СД заболеваемость ИБС в 2 раза выше, чем у женщин без диабета. СД чаще встречается у женщин пожилого возраста, тем самым повышая у них риск ССЗ. СД способствует повышению риска развития ИБС у лиц женского пола по многим причинам. Дислипидемия, сопутствующая этому заболеванию, характеризуется пониженным уровнем холестерина ЛПВП, повышенными концентрациями триглицеридов и более атерогенного холестерина ЛПНП. Снижение уровня холестерина ЛПНП у больных СД способствует снижению риска ИБС. Другими изменениями, характерными для пациентов с СД, являются нарушения систем свертывания крови и фибринолиза, дисфункция тромбоцитов и эндотелия.

Ожирение

В третьем национальном исследовании по здоровью и питанию (NHANES III) было выявлено, что избыточная масса тела или ожирение встречаются у 55% взрослых американок. Последствия ожирения для ССС – высокая



предрасположенность к инсулиннезависимому СД 2-го типа и АГ. Пациентки моложе 55 лет с ожирением страдают СД в 12 раз чаще, АГ в 5 раз чаще, чем женщины с нормальной массой тела того же возраста. Хотя до сих пор причинно-следственные отношения между гиподинамией и ожирением не установлены, эти два фактора часто сочетаются.

Согласно результатам исследования, женщины-близнецы с разным уровнем физической активности значительно отличались по толщине подкожного жирового слоя. В этом исследовании уровень физической активности был более важным фактором, определяющим массу тела, чем возраст, курение и прием заместительной гормональной терапии. В другом 18-месячном рандомизированном испытании было выявлено положительное влияние физической нагрузки на уменьшение массы тела у женщин, ведущих сидячий образ жизни и страдающих ожирением. При этом степень уменьшения массы тела зависела от продолжительности нагрузки. Лица женского пола, которым были предоставлены тренажеры для занятий дома, добились наибольшего уменьшения массы тела и значительно дольше продолжали тренироваться после окончания исследования. В небольшом проспективном исследовании заместительная гормональная терапия способствовала уменьшению толщины подкожного жира на животе у женщин с ожирением и СД 2-го типа.

Ожирение у пациенток является сложным метаболическим нарушением с сильным влиянием генетических факторов. Рецепторы пероксисом состоят из трех компонентов: α , β , γ . Рецепторы γ -типа выявлены на мембране жировых клеток. Были изучены два варианта полиморфизма экспрессии генов γ -рецепторов пероксисом жировых клеток у пациенток, страдающих тяжелым ожирением. Точные механизмы влияния этих измененных рецепторов на жировую ткань не установлены. Возможно, изменение активности или структуры дефектных генов *in vivo* позволит изменить экспрессию этих генов в дифференцирующихся клетках. Нарушения дифференцировки адипоцитов, возможно, также приводят к ожирению [9].

Образ жизни

Некоторые аспекты образа жизни (не только курение) способны влиять на риск развития ИБС. В их число входят диета, уровень физической активности, психосоциальные факторы, избыточное потребление алкоголя. Если модификация образа жизни носит комплексный характер (например сочетание гипохолестеринемической диеты, регулярных физических нагрузок и отказа от курения), то значимость каждого отдельного изменения в снижении риска заболеваний ССС у женщин возрастает.

Диета. Характер питания – важный фактор в определении рисков, связанных с ИБС,

как у мужчин, так и у женщин. Эпидемиологические исследования показали, что рацион питания с пониженным содержанием насыщенных жиров, богатый фруктами, овощами, цельным зерном и клетчаткой, связан со снижением риска ИБС. В соответствии с ранними работами по метаболизму и питанию недавно проведенные эпидемиологические исследования показали, что замещение в диете насыщенных и транс-насыщенных жиров негидрогенизированными моно- и полиненасыщенными жирами, видимо, более эффективно в профилактике ИБС у женщин, чем простое уменьшение общего количества потребляемых жиров. Различные диетические варианты, такие как резкое снижение общего потребления жира, сокращение потребления насыщенных жиров и увеличение приема ненасыщенных жиров, средиземноморская диета с высоким содержанием олеиновой и ω_3 -жирных кислот, рационы с высоким содержанием фруктов, овощей, бобовых, показали свою эффективность в профилактике ИБС. Эффективность пищевых добавок в виде витаминов B_6 и B_{12} , фолиевой кислоты, флавоноидов в первичной и вторичной профилактике ССЗ у женщин требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

Физическая активность. Одной диетой без аэробной физической нагрузки не всегда можно снизить повышенный уровень холестерина ЛПНП. Комбинация гипохолестеринемической диеты и регулярных физических нагрузок позволяет более эффективно снизить содержание этой фракции липидов, чем только коррекция питания.

В проведенном исследовании было показано, что серьезное изменение образа жизни позволяет достичь регресса коронарного атеросклероза. Эффект оценивался через 1 год и спустя 5 лет, причем через 5 лет преимущества здорового образа жизни становились еще более очевидными.

При исследовании женщин, испытывавших симптомы депрессии после операции коронарного шунтирования (23% пациенток в группе перенесших коронарное шунтирование страдали депрессией), установлено, что программа физической реабилитации не только улучшила их общий психологический статус, но и позволила достичь уменьшения массы тела и роста уровня ЛПВП по сравнению с лицами, не страдающими депрессией после операции. Этим исследованием подтверждено, что положительный эффект регулярных физических нагрузок распространяется не только на уменьшение массы тела и поддержание физической формы, но и способствует улучшению психосоциального состояния пациента и даже способен влиять на факторы риска ИБС.

В отчете Исследования здоровья медсестер сообщается, что быстрая ходьба так же эффективна в снижении риска неблагоприятных исходов ИБС у женщин 40-60 лет, как и длительная ходьба.



Психосоциальные факторы. Повышенный уровень стресса способствует утолщению комплекса внутренней и средней оболочки сонных артерий в течение 10-летнего периода, которое в свою очередь является предшественником раннего развития атеросклеротической бляшки. В шведском исследовании была выявлена связь независимо от влияния известных факторов риска между недостаточной социальной поддержкой женщин и тяжестью у них коронарного атеросклероза. Такие факторы, как стресс, повышение уровня инсулина натощак, высокая масса тела в среднем возрасте могут привести к развитию ожирения абдоминального типа, что в последствии ведет к развитию ИБС. Социально-экономический статус пациентки связан с уровнем VII фактора свертывания крови, что также может влиять на склонность к тромбообразованию [6, 7].

Употребление алкоголя. Влияние алкоголя на риск ИБС неоднозначно. Лица, умеренно употребляющие алкоголь (10-30 г этанола/сут), имеют более низкий риск, связанный с ИБС, чем неупотребляющие. Однако при повышении дозы алкоголя вероятность развития ССЗ возрастает. Также важно отметить, что прием алкоголя у женщин может привести к АГ и повышенному риску рака молочной железы.

Гомоцистеин и С-реактивный белок

Повышенный уровень гомоцистеина связан с повышением риска развития заболеваний ССС у женщин после менопаузы. Гомоцистеин обладает способностью разрушать эндотелиальные клетки, что соответственно повышает склонность к тромбообразованию. В одном исследовании у женщин перед менопаузой был выявлен низкий уровень гомоцистеина, а после менопаузы – высокий. Исходя из этого, было сделано предположение о возможной тесной взаимосвязи между метаболизмом гомоцистеина и уровнем эстрогенов. В других исследованиях менопаузальная или заместительная гормональная терапия способствовала снижению уровня гомоцистеина у женщин после менопаузы. Этот эффект был особенно выраженным у пациенток с изначально высоким уровнем гомоцистеина. Несмотря на многообещающие результаты последних исследований по изучению свойств витамина В₆, снижающего уровень гомоцистеина, подтверждение эффективности снижения такового любыми средствами с целью редукции риска ССЗ требует проведения рандомизированных клинических испытаний.

После определения атеросклероза как воспалительного процесса было изучено влияние нескольких маркеров воспаления на развитие ИБС. С-реактивный белок показал себя независимым маркером ССЗ у женщин после менопаузы. Включение анализа на С-реактивный белок вместе с липидным профилем в скрининговые мероприятия может способствовать лучшему выявлению больных, относящихся к группе риска по ИБС [3].

Возрастные особенности атеросклеротической бляшки

Последствиями воспалительного процесса с вовлечением макрофагов и их реакцией на окисленные ЛПНП во внутренней оболочке сосудов являются изъязвление эндотелия и разрыв атеросклеротической бляшки. Интересны различия в морфологии атеросклеротической бляшки у мужчин и женщин. При изучении 113 случаев внезапной смерти среди лиц мужского пола по причине инфаркта миокарда при вскрытии был выявлен тромбоз коронарной артерии у 59 из них. У мужчин в 69% случаев причиной тромбоза послужил разрыв атеросклеротической бляшки, в 31% – эрозия эндотелия. У женщин, наоборот, в 69% случаев причиной острого тромбоза коронарной артерии стала эрозия эндотелия. Эрозированные бляшки состояли в основном из гладкомышечных клеток и протеогликанов, а не из нагруженных липидами макрофагов. Эти данные свидетельствуют о том, что пол, возможно, влияет на морфологию атеросклеротической бляшки, что в будущем позволит развивать различные терапевтические подходы с учетом половых особенностей [4, 7].

Таким образом, гендерные различия играют значительную роль в прогнозировании, диагностике и лечении ССЗ у женщин.

Список использованной литературы

1. Абусева З.А., Файзуллин Л.З., Стрижова Н.В., Сухих Г.Г. Генетические факторы сердечно-сосудистых заболеваний у женщин постменопаузального возраста // *Акушерство и гинекология*. – 2006. – № 5. – С. 32-34.
2. Андреев А.Н. Оценка влияния гистерэктомии на состояние сердечно-сосудистой системы // *Российский вестник акушерства и гинекологии*. – 2007. – Т. 7, № 6. – С. 45-47.
3. Барна О.М. Гендерна кардіологія. Проекція на аритмію у жінок // *Медицинские аспекты здоровья женщины*. – 2006. – № 4. – С. 14-18.
4. Гордиенко С.М. Гендерные проблемы в обществе и медицине // *Здоров'я України*. – 2007. – № 2 (159). – С. 23.
5. Давыдова И.В. Риск сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в аспекте гормонального континуума // *Therapia*. – 2006. – № 9. – С. 44-47.
6. Дубоссарская З.М., Дубоссарская Ю.А. Репродуктивная эндокринология (перинатальные, акушерские и гинекологические аспекты). – Д: Лира, ЛТД, 2008. – С. 298-311.
7. Здоровье женщины и менопауза. – М.: ГЭОТАР-Мед. – 2004. – С. 242-263.
8. Коваль С.Н. Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузе // *Медицинские аспекты здоровья женщины*. – 2006. – № 3. – С. 12-15.
9. Клиническая эндокринология / Под ред. Е.А. Холодовой. – М.: ООО «МИА». – 2011. – С. 438-445.



10. Оновлені рекомендації щодо попередження серцево-судинних захворювань у жінок // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2008. – № 1 (10) – С. 30-36.

11. Подзолков В.М. Гормональный континуум женского здоровья. Эволюция сердечно-сосудистого риска // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2006. – № 1. – С. 25-30.

12. Профилактика инсульта у женщин – 2014. Рекомендации Американской ассоциации сердца и инсульта. Альманах репродуктивного здоровья. – К., 2014. – С. 145-153.

13. Фролькис В.В. Старение: воспоминание о будущем // Лікування та діагностика. – 1998. – № 1. – С. 14-23.

Гендерні відмінності факторів ризику серцево-судинних захворювань

Ю.О. Дубоссарська, З.М. Дубоссарська

Проаналізовано статеві відмінності у виникненні основних хвороб цивілізації, які призводять

до розвитку серцево-судинних захворювань, що може сприяти формуванню в клінічній практиці гендерних підходів до їх лікування.

Ключові слова: кардіоваскулярна патологія, дисліпідемія, ожиріння, дефіцит естрогенів.

Gender differences of risk factors of cardiovascular diseases

Y.A. Dubossarskya, Z.M. Dubossarskya

Gender differences in the occurrence of major diseases of civilization, leading to the development of cardiovascular diseases, were analyzed. It can contribute to the formation in clinical practice gender approaches to its treatment.

Keywords: cardiovascular pathology, dyslipidemia, obesity, estrogen deficiency.