

# Гендерные проблемы старости в контексте гормонального континуума

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

Ю.А. Дубоссарская, д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

*В статье обсуждаются вопросы половых особенностей и отличий различных заболеваний, что стало основой для формирования гендерного подхода к профилактике и лечению. Особое место занимает гендерная кардиология, т.е. отличия факторов риска, клинических проявлений у мужчин и женщин, которые максимально выражены при сердечно-сосудистой патологии, являющейся главной причиной общей смертности.*

*Ключевые слова: старение, гендерные различия, гормональный континуум.*

*Каждый из нас хочет жить долго, но никто не хочет быть старым  
Дж. Свифт*

Научные труды блестящего украинского геронтолога, академика НАН Украины В.В. Фролькиса давно стали настольной книгой клиницистов и достоянием мировой науки. Именно ему с группой сотрудников Института геронтологии НАМН Украины удалось доказать, что «рядом с процессом старения, обусловленным экзогенными и эндогенными факторами, генетическими проблемами, болезнями, стрессами, нарушениями передачи в двух контурах саморегуляции (генорегуляторном и нейрогуморальном), ксенобиотиками, свободными радикалами, кислородным голоданием, аутоиммунными процессами, апоптозом, ослаблением нервного контроля, существует процесс антистарения (витаукт). Этот процесс включает репарацию ДНК, действие антиоксидантов, процессы детоксикации, антигипоксическую систему, активацию ряда обменных циклов пластичности мозга, антистрессовую систему, мобилизацию дополнительных функциональных единиц, появление гигантских митохондрий, белков антистарения» [6].

Из вышесказанного можно сделать вывод, что если и стареют все женщины и мужчины, то каждый из них стареет по-своему, потому что нейрогуморальные механизмы старения имеют свои особенности. Прежде всего эндокринный гомеостаз

отражает индивидуальную вариабельность возрастных изменений, что и определяет коррекцию проявлений старения.

В своей книге «Четыре модели медицины» профессор В.М. Дильман развивал научные положения о том, что существуют «нормальные болезни старения», к которым он отнес и климакс как этап возрастного развития. Лозунг, который сформулировал академик В.В. Фролькис «старение только подводит человека к пропасти, куда его сбрасывают болезни», заставляет нас осмыслить целый мир возрастных изменений в гипоталамусе, который играет решающую роль в развитии менопаузы и андропаузы, потому что многие исследователи считают, что именно в гипоталамусе «размещены часы старения».

Старение – это разрушительный процесс, который развивается из-за нарастающего с возрастом повреждения организма внешними и внутренними факторами. Он ведет к недостаточности физиологических функций, ограничению приспособительных возможностей организма, развитию возрастной патологии и повышению вероятности смерти. Еще классики отечественной геронтологии указывали на возможность развития как физиологического старения, так и преждевременного, когда происходит ускорение темпов инволюции,



приводящее к опережению индивидуумом средней скорости старения той группы, к которой он принадлежит [4].

Уже давно исследователи пришли к выводу, что календарный возраст не характеризует истинного состояния организма, так как определяется астрономическим временем, прошедшим со дня рождения. Интегральным показателем старения является биологический возраст. Он зависит от физиологических механизмов старения, т.е. является объективным критерием возрастных изменений, уровня здоровья, способности организма адаптироваться к изменяющимся условиям существования, неизбежному действию экстремальных стрессовых факторов [11]. Сопоставление биологического и календарного возраста дает объективное представление о темпе старения и возможной продолжительности жизни. Таким образом, практически важно на основании изучения биологического возраста выделять синдром преждевременного старения. Определение его позволяет не только строить индивидуальные прогнозы, но и своевременно применять комплекс профилактических мероприятий [2, 3].

Замедлить старение и продлить творческую жизнь пытались еще древнегреческие ученые. С тех пор было выдвинуто более 200 теорий и гипотез, сменявших одна другую в зависимости от уровня развития науки. Удачной попыткой объяснения старения как сложного многозвеньевое процесса является адаптационно-регуляторная теория, согласно которой темп индивидуального развития, биологический возраст и продолжительность жизни у каждого индивидуума определяются взаимоотношениями процессов старения и адаптации в различные возрастные периоды жизни [10].

Как считал академик В.В. Фролькис, одним из основных резервов для повышения средней продолжительности жизни в экономически развитых странах являлось уменьшение разрыва между смертностью мужчин и женщин. Следует признать, что определенный разрыв в продолжительности жизни (в 3-5 лет) предопределен биологически – особенностями генетического аппарата (у женщин две X-хромосомы), соотношением половых гормонов, эволюционно закрепившим более высокий уровень адаптационных механизмов женщин, в связи с предстоящей нагрузкой при беременности, более растянутая во времени андропауза у мужчин. Ведь именно климактерические нарушения часто становятся причиной развития болезней старения (атеросклероза, артериальной гипертензии [АГ], остеопороза и др.).

Климакс воспринимается обществом как биологический, так и эмоциональный вызов *Homo sapiens* в природе. Средняя продолжительность жизни женщины за последние 10 лет выросла до 75 лет.

Начиная с 50 лет, при наступлении менопаузы, при появлении синдрома эстрогенной недостаточности и более глубоких нарушений эндокринных

соотношений, женщина в период подъема творческих, духовных устремлений дезадаптируется в окружающем мире, становится более незащищенной и ранимой. Хорошо, если она к этому времени не растеряла любовь и уважение близких и родных, если «моральный костыль», «чувство локтя» не заменены в жизни на «чувство колена». И тогда возникает психоэмоциональная и вазомоторная симптоматика (приливы жара, ознобы, потливость, колебание артериального давления [АД], сердцебиение, депрессия, забывчивость – ранние проявления климакса). Они не всегда плавно переходят в средневременные симптомы (сухость кожи, ломкость ногтей, морщины, тусклость и выпадение волос, урогенитальные нарушения) и наконец – атерогенные симптомы (ишемическая болезнь сердца [ИБС], атеросклероз, возрастная деменция [болезнь Альцгеймера], паркинсонизм). Грустная прелюдия окончания жизненного пути, если у человека не возникает «второго дыхания» – интересного хобби, работы, поддержки близких и дорогих тебе людей. «Ведь старость плоха только тем, что и она кончается».

Мозг – дирижер иммунной системы, устает от стрессов, присоединения атеросклероза, вирусных инфекций, сахарного диабета (СД), метаболического синдрома и многих других спутников старости. И в этой ситуации энциклопедические знания врача гинеколога-эндокринолога из обилия жалоб пациентки, ее пережитых драматических жизненных коллизий и профессиональных неудач могут бросить ей «спасательный круг» – назначить комплекс обоснованных методов, позволяющих надолго сохранить умственные возможности, внешнюю привлекательность и отсрочить те неинфекционные заболевания, которые являются причиной общей смертности, т.е. болезни цивилизации: ИБС, атеросклероз, сосудистые мозговые и кардиальные катастрофы, рак, последствия СД и другие.

Л.Н. Толстой в возрасте 82 лет писал в своей записной книжке: «В глубокой старости думают, что доживают своей век, а, напротив, тут-то идет самая драгоценная и нужная работа жизни и для себя, и для других. Ценность жизни обратно пропорциональна квадрату расстояния от смерти». Учитывая различия мозга женщины и мужчины, каждый стареет по-своему. Немецкий исследователь Г. Фризенталь и английский – Г. Захер предложили коэффициент цефализации, под которым понимали соотношение веса мозга к весу тела. На основании этих сопоставлений в видовом плане они пришли к выводу: «Более умный живет дольше».

В настоящее время в научной литературе обсуждаются вопросы половых различий в возникновении различных заболеваний, что стало основанием для формирования гендерных 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) [2, 15].

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 частоты ССЗ у женщин и оказало содействие лучшему их выявлению и лечению.

Главные цели программы «Женщины и сердце»:

- повышение настороженности относительно ССЗ у женщин;
- лучшее понимание факторов риска у пациенток;
- 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 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 этот возрастной период 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 количеством клинических исследований и метаанализов, в которых изучали ССЗ среди женского населения, можно объяснить отсутствие совершенных методов диагностики и лечения.

При изучении отличий в течении АГ у мужчин и женщин были выявлены некоторые особенности гемодинамики. Так, у лиц мужского пола диагностируется 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.

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 объясняют половые особенности кардиоваскулярной заболеваемости и смертности [12].

### Особенности кардиометаболического риска у женщин

Гендерные отличия касаются практически всех основных факторов риска ССЗ. Так, если риск ИБС имеет очевидную корреляцию с пониженными и повышенными уровнями липопротеинов высокой и низкой плотности у обоих полов, то концентрация триглицеридов прямо связана с кардиоваскулярным риском только у женщин. Впрочем, дислипидемия не относится к числу главных факторов женского кардиоваскулярного риска, уступая первенство АГ и СД.

Следует признать, что гендерные отличия касаются в основном значимости того или иного фактора в риске сердечно-сосудистой патологии, тогда как качественная характеристика факторов не различается, и общий их кластер, обозначаемый понятием «метаболический синдром», един и для женщин, и для мужчин.

Метаболический синдром включает группу сердечно-сосудистых факторов риска и метаболических нарушений, а именно: повышение АД, центральное ожирение, дислипидемию, нарушение толерантности к глюкозе и резистентность к инсулину. Согласно консенсусу International Diabetes Federation (IDF), наличие метаболического синдрома повышает риск СД 2-го типа в 5, а смерти от ССЗ – в 3 раза [1, 5].

### Клиническое значение увеличения массы тела

По статистике у женщин ожирение встречается чаще, чем у мужчин, причем с возрастом частота ожирения у них прогрессирует, особенно после менопаузы.

Ожирение – это избыток жировой ткани, а точнее, триглицеридов в жировых клетках – адипоцитах. При этом увеличивается их объем, хотя не исключается и формирование новых адипоцитов при стимуляции различными веществами, в частности глюкокортикоидами.

Наличие ожирения определяют по индексу массы тела (ИМТ) – отношению массы тела в килограммах к возведенному в квадрат росту в метрах. Согласно классификации ВОЗ, ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup> свидетельствует об избыточном весе, а ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup> – об ожирении. ИМТ не дает информации о количестве и характере распределения жировой ткани. Для получения полной картины ожирения используются рентгеновская денситометрия и магнитно-резонансная томография.

При ожирении повышен риск возникновения заболеваний двух категорий. К первой категории относятся болезни, возникающие при нарушении



метаболизма вследствие избыточного количества абдоминального жира: ССЗ, СД, АГ, рак прямой кишки, рак молочной железы, патология печени. Так, согласно эпидемиологическим данным, в США среди женщин с ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup> частота АГ составляет 32%, а при ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup> – 16%, причем прибавка массы тела на 10 кг приводит к повышению уровня систолического АД на 3, а диастолического – на 2,3 мм рт. ст. При ИМТ от 24 до 24,9 кг/м<sup>2</sup> риск СД у женщин выше в 5 раз, а при ИМТ равному 31 кг/м<sup>2</sup> – в 40 раз по сравнению с пациентками с нормальной массой тела [10].

К заболеваниям второй категории относятся последствия ожирения как такового: остеоартрит, обструктивное апноэ (храп) во сне, нарушение психологического состояния. Подсчитано, что при увеличении массы тела на 1 кг риск остеоартрита коленного и пястно-запястного суставов возрастает на 9-13%. Обструктивным апноэ во сне страдают 60-70% людей с ожирением, особенно абдоминальным. Клинически обструктивное апноэ во сне может ассоциироваться с повышенной сонливостью днем, сердечной аритмией, ишемией миокарда, синдромом гипервентиляции, легочной гипертензией, сердечной недостаточностью и инсультом.

Многие исследователи обращают внимание на то, что снижение массы тела значительно снижает риск связанных с ожирением заболеваний. Так, потеря 10 кг приводит к снижению риска АГ на 26%, при потере 20 кг риск СД снижается на 87%, а при уменьшении массы тела на 5 кг за 10 лет шанс развития остеоартрита коленного сустава снижается на 50% [11, 14].

### Гомоцистеин — предиктор патологических изменений в организме человека

Несмотря на то что гомоцистеин впервые описали еще в 1932 г., основные публикации о связи повышенного содержания этой аминокислоты с патологическими состояниями человека (ССЗ, патология беременности, нервно-психические расстройства) появились только в последние десятилетия [8]. Тогда же стали проводиться популяционные исследования, связанные с гипергомоцистеинемией.

Гомоцистеин — природная серосодержащая аминокислота, не встречающаяся в белках, продукт метаболизма метионина — одной из восьми незаменимых аминокислот организма.

Исследованиями в течении последних 15 лет установлено, что гомоцистеин является ранжированным **независимым фактором риска ССЗ** — инфаркта миокарда, инсульта и венозной тромбоэмболии, атеросклероза. Полагают, что гипергомоцистеинемия — более информативный показатель развития болезней сердечно-сосудистой системы, чем уровень холестерина [9].

Гомоцистеин повреждает стенки сосудов, делая их поверхность рыхлой. На поврежденную поверхность осаждаются холестерин и кальций, образуя

атеросклеротическую бляшку. Повышенный уровень гомоцистеина способствует усилению тромбообразования. Повышение данного показателя на 5 мкмоль/л приводит к повышению риска атеросклеротического поражения сосудов на 80% у женщин и на 60% у мужчин.

Показано, что при повышении уровня гомоцистеина в плазме на 2,5 мкмоль/л риск инфаркта миокарда возрастает на 10%, а риск инсульта — на 20%. Повышенный уровень гомоцистеина является серьезным предиктором смертности людей с предшествующими ССЗ или выявленными другими факторами риска [7].

Имеется целый ряд публикаций, указывающих на связь между повышением содержания гомоцистеина и нарушениями когнитивной функции и психическими расстройствами. Гипергомоцистеинемия до 14,5 мкмоль/л приводит к двукратному повышению риска возникновения болезни Альцгеймера в возрасте > 60 лет [16]. Доказано, что повышение концентрации гомоцистеина в крови прямо коррелирует с когнитивными расстройствами у лиц пожилого возраста [17].

В заключение следует заметить, что повышение уровня гомоцистеина в крови связано как с повышением смертности в популяции вообще, так и с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в частности [24]. По некоторым оценкам, если бы удалось снизить уровень гомоцистеина на 40%, то это привело бы к сохранению 8 лет жизни на 1000 мужчин и 4 лет жизни на 1000 женщин. Это обстоятельство стимулирует внедрение мониторинга концентрации гомоцистеина в широкую клиническую практику.

Интересны различия в морфологии атеросклеротической бляшки у мужчин и женщин. При изучении 113 случаев внезапной смерти мужчин по причине инфаркта миокарда на вскрытии был выявлен тромбоз коронарной артерии у 59 лиц. 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 для мужчин и женщин.

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.Т. Генетические факторы



сердечно-сосудистых заболеваний у женщин постменопаузального возраста. Акушерство и гинекология. 2006. № 5. С. 32-34.

2. Барна О.М. Гендерна кардіологія. Проекція на аритмію у жінок. Медичинські аспекти здоров'я жінки. 2006. № 4. С. 14-18.

3. Гордиенко С.М. Гендерные проблемы в обществе и медицине. Здоров'я України. 2007. № 2 (159). С. 23.

4. Дубоссарская Ю.А., Дубоссарская З.М. Гендерные различия факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2017. № 1 (106). С. 15-23.

5. Дубоссарская З.М. Репродуктивная эндокринология (перинатальные, акушерские и гинекологические аспекты). – Д: Лира, ЛТД, 2008. С. 75-78.

6. Дубоссарская З.М. Дорога, длиною в жизнь. – Д: Лира, ЛТД, 2015. С. 298-311.

7. Кузнецова Н.В., Мычка В.Б., Войченко Н.А. и др. Кардиометаболический риск у женщин в пери- и постменопаузе. Ж. Consilium medicum. 2012. Т. 14, № 6. С. 5-14.

8. Мирошниченко Н.Н., Гордиенко И.И., Птицына С.Н., Кузнецова Н.Н., Калмыков Ю.М. Гомоцистеин – предиктор патологических изменений в организме человека. РМЖ. 2009. Т. 17, № 4 (343). С. 224-227.

9. Рекомендации по заместительной гормональной терапии. Британское общество по изучению менопаузы. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2014. № 3 (78). С. 5-9.

10. Сметник В.П., Шестакова И.Г. Заместительная гормональная терапия: вопросы контроля массы тела. Климактерий. 2011. № 1. С. 6-9.

11. Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z. The metabolic syndrome. Lancet 2005; 365: 1415-1428.

12. Hodis H.N., Collins P., Mack W.J., Schierbeck L. Lind. Концепция возраста при гормональной терапии в профилактике коронарных заболеваний сердца: прошлое, настоящее и будущие перспективы. Здоровье женщины. 2013. № 5 (81). С. 40-48.

13. Manson J.E, Hsia J., Johnson K.C. et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. N Engl J Med 2003; 349: 523-34.

14. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic

syndrome. [http://www.idf.org/webdata/docs/Metabolic\\_syndrome\\_definition.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/Metabolic_syndrome_definition.pdf)

15. Hu G., DECODE Study Group. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes. Diabetologia 2003; 46: 608-17.

16. Kidd P.M. Alzheimer's disease, amnesic mild cognitive impairment, and age-associated memory impairment: current understanding and progress toward integrative prevention. Altern. Med. Rev. 2008, v. 13. p. 85-115.

17. Schafer J. H., Glass T.A., Bolla K.I. et al. Homocysteine and Cognitive Function in a Population-based Study of Older Adults. J. Am. Geriatr. Soc., 2005, v. 53, p. 381-388.

18. Malinow M.R. Plasma concentrations of total homocysteine predict mortality risk. Am.J. Clin. Nutr. 2001, v. 74, p. 3.

### **Гендерні проблеми старості в контексті гормонального континууму**

**З.М. Дубоссарська, Ю.О. Дубоссарська**

У статті обговорюються питання статевих особливостей та відмінностей різних захворювань, що стало основою для формування гендерного підходу до профілактики і лікування. Особливе місце посідає гендерна кардіологія, тобто відмінності факторів ризику, клінічних проявів у чоловіків і жінок, які максимально виражені при серцево-судинній патології, що є головною причиною загальної смертності.

**Ключові слова:** старіння, гендерні відмінності, гормональний континуум.

### **Gender problems of old age in the context of hormonal continuum**

**Z.M. Dubossarska, Y.A. Dubossarska**

This article discusses the sexual characteristics and differences of various diseases, which became the basis for the development of a gender approach to prevention and treatment. A special place is occupied by gender cardiology, i.e. differences in risk factors, clinical manifestations in men and women, which are most significant in cardiovascular diseases, the main cause of overall mortality.

**Keywords:** aging, gender differences, hormonal continuum.