

## **ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИОБРЕТЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА**

Е.И. Семенова, Д.А. Астапов, Д.В. Шматов, И.И. Семенов

Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина,  
630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15, cpsc@nricp.ru

На материале хирургической клиники рассмотрено влияние пола на формирование наиболее распространенных приобретенных пороков сердца (ППС). Рассмотрена связь гендерных различий с нарушениями эндокринной функции половых желез. Установлено значимое преобладание женщин при ревматической этиологии ППС. Напротив, при дегенеративном кальцинированном аортальном стенозе столь же существенно больше мужчин. Однако в пожилом возрасте в период постменопаузы количество женщин с этим пороком значительно увеличивается.

Ключевые слова: гендерные различия; приобретенные пороки сердца; пациенты старшего возраста.

### **GENDER DIFFERENCIES IN MIDDLE-AGED AND ELDERLY PATIENTS WITH ACQUIRED HEART DISEASE**

E.I. Semenova, D.A. Astapov, D.V. Shmatov, I.I. Semenov

Academician E.N. Meshalkin State Research Institute of Circulation Pathology, 15, Rechkunovskaya str., 630055, Novosibirsk, Russia, cpsc@nricp.ru

The subject of our study is to estimate gender differences in acquired valvular heart disease. In certain cases, we found that gender differences were connected to genital glands endocrinal dysfunction. In aged patients with rheumatic mitral stenosis sex ratio was 6:1 women to men. Patients with degenerative aortic stenosis require surgery at the age of 50 in men and at the age of 52 in women. Among the patients operated for the above mentioned disease, sex ratio was 1:5 men to women in middle age, and decreases to 1:1.4 in elderly. It is also revealed that in elderly, number of men with severe calcified aortic valve is 2.7 times higher, and the number of women is 9.5 times higher than in middle age. The latter we consider to be due to the postmenopause hormonal shift.

Key words: gender differencies; acquired heart disease; middle age patients; elderly patients.

В настоящее время доказано влияние пола пациента, особенно в периоды, сопровождающиеся нарушением гормонального статуса, на развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В ряде крупных исследований изучены гендерные особенности течения многих кардиологических заболеваний, требующих определенных нюансов в проводимом лечении. Развитие гендерной кардиологии было предопределено углубленным изучением этиопатогенетических факторов, обуславливающих различие в клинических проявлениях и исходах лечения заболеваний сердца и сосудов у мужчин и женщин. У женщин доля ССЗ составляет 55% общей смертности, у мужчин смертность от ССЗ равна 43% [8]. Эти показатели значительно превышают смертность от всех других нозологических форм заболеваний, включая онкологические.

Среди ССЗ лидирующие позиции занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС), представляющая причину смерти 23% женщин, на острое нарушение мозгового кровообращения приходится 18%, на другие ССЗ – 15% случаев, в то время как у мужчин эти показатели ниже и составляют 21, 11 и 11% соответственно [8, 9].

Доказано, что, несмотря на гендерное различие клинической картины ИБС, особенностей анатомии

коронарных артерий у мужчин и женщин, реваскуляризация миокарда дает приемлемые результаты [1, 2, 11]. Тем не менее большинство авторов считает, что независимым предиктором повышения послеоперационной летальности является принадлежность к женскому полу [13]; другие значимые факторы риска: снижение сократимости миокарда, старческий возраст и степень стеноза левой коронарной артерии – также чаще встречаются у женщин [12].

В меньшей степени изучены гендерные различия этиологии ППС, особенности их клинического проявления и хирургического лечения. Авторы, проводившие исследования гендерных влияний при хирургическом лечении ППС в сочетании с ИБС, отмечали женский пол как независимый фактор риска тяжелого клинического течения, осложнений послеоперационного периода и более высокой смертности [10]. В отечественной медицинской литературе дифференциации клинических проявлений ППС и способам их хирургического лечения у мужчин и женщин уделяется необоснованно малое внимание. Накопленный нами опыт в хирургии рассматриваемой патологии позволил определить направление и цель исследования.

Цель исследования – провести с учетом гендерных различий анализ заболеваемости, клинических проявлений и исходов лечения у больных зрелого и

пожилого возраста, оперированных по поводу приобретенных пороков сердца.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Выполнен ретроспективный анализ результатов клинического обследования 1152 пациентов, оперированных по поводу ППС в клинике ФГУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина». Исследование проводилось в группе пациентов второго зрелого возраста (45–59 лет) и в группе пожилых людей старше 60 лет. Исследование в двух последовательных возрастных категориях позволило оценить нарастание патологии клапанов сердца в периоды прогрессирующей инволюции, связанные со снижением уровня половых гормонов. Эти процессы у мужчин и женщин различны по времени появления, по продолжительности и по проявлению многих патологических состояний.

В группу пациентов пожилого возраста были включены все больные мужчины и женщины старше 60 лет, оперированные по поводу ППС в клинике института с 1999 по июль 2009 г. Учитывая большее число поступлений на операцию больных зрелого возраста и для соблюдения репрезентативности, в исследование были включены все пациенты с аналогичной патологией, оперированные с 2006 по июль 2009 г. Критерием исключения являлись пациенты с врожденными, травматическими и постинфарктными клапанными пороками сердца.

Этиологией ППС были ревматизм, первичный инфекционный эндокардит, дегенеративный кальцинирующий процесс аортального клапана. В исследование также включены пациенты с клиническими проявлениями нарушения функции двустворчатого аортального клапана, миксоматоза и дисплазии соединительной ткани клапанов сердца.

Всем больным при поступлении в клинику проводилось стандартное общеклиническое и инструментальное обследование, необходимое для проведения кардиохирургического лечения. При необходимости выполнялась томография, а больным старше 40 лет коронарография. Сужение коронарной артерии более 50% считали хирургически значимым.

При благоприятных ситуациях выполняли клапаносохраняющие операции, но основным методом хирургического лечения было протезирование клапанов сердца с использованием разных моделей механических и биологических протезов. Реваскуляризацию миокарда осуществляли шунтирующими операциями, либо ЧТКА со стентированием.

Проведен статистический анализ полученных результатов. Количественные величины были представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение. Для проверки статистических гипотез о виде распределения был применен критерий Shapiro-Wilk's W. Во всех случаях распределение признаков не соответствовало закону нормального распределения.

При выполнении основной задачи сравнения двух независимых групп по одному признаку были использованы методы непараметрической статистики (точный критерий Фишера, классический критерий  $\chi^2$  по Пирсону,  $\chi^2$  с поправкой Йетса). При сравнении относительных частот в двух группах применяли процедуру «Различие между двумя пропорциями».

Величину уровня значимости  $p$  принимали равной 0,05, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях. Если значение  $p$  было меньше 0,001, то  $p$  указывали в формате  $p < 0,001$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время получило распространение прогрессивное гендерное направление в изучении соматической патологии, в частности гендерной кардиологии. В клинической медицине термины «гендер» и «пол» и производные от них прилагательные чаще всего используются как синонимы [4].

Наше исследование включало изучение результатов клинического обследования и хирургического лечения 1152 пациентов с ППС в группах зрелого и пожилого возраста.

Группа зрелого возраста включала 568 человек: 298 женщин (средний возраст  $51,8 \pm 5$  года) и 270 мужчин (средний возраст  $51,7 \pm 4,5$  года)

Группу пожилых больных составили 584 пациента: 334 женщины (средний возраст  $64,9 \pm 4,1$  года) и 250 мужчин (средний возраст  $65,7 \pm 4,7$  года).

В обеих группах количество женщин превалировало. Однако если в группе пациентов зрелого возраста количественное различие пациентов по полу было минимальным, то среди пожилых больных оно становилось значимым ( $p < 0,001$ ). Средний возраст внутри групп у мужчин и женщин различия не имел.

Прежде чем перейти к анализу гендерных различий ППС, необходимо принять к сведению установленный в настоящее время факт прямого кардио и ангиотропного влияния стероидных половых гормонов, при этом отмечается наиболее ярко выраженный, положительный, защитный эффект эстрогенов [6].

Нарушение гомеостаза, обусловленное нарушением гормональной функции половых желез, приводит к дезадаптации, нарушению метаболизма, снижению антиоксидантной защиты организма, способствующей нарушениям функциональной активности на клеточном уровне и развитию заболевания. Проявление этих болезней у мужчин и женщин неоднозначно, а имеющееся различие определяют как «гендерное различие». Отсутствие различий указывает на иную этиологию порока.

Согласно табл. 1, гендерное различие значимо только при трех нозологических формах порока. При других формах основной синдром порока был обусловлен разными этиологическими факторами и требует пояснения.

Таблица 1  
**Гендерные различия количества больных в группах среднего и пожилого возраста, оперированных при различных нозологических формах ППС**

Нозологические формы	Больные младше 60 лет			Больные старше 60 лет		
	женщины	мужчины	р	женщины	мужчины	р
МС	139	34	<0,001	119	20	0,001
МН	41	32	н/д	36	33	н/д
АС	36	92	<0,001	105	135	0,001
АН	8	51	<0,001	7	17	0,001
Многослапанное протезирование	56	42	н/д	56	38	н/д
Дисфункция протеза	18	19	н/д	11	7	н/д
Всего	298	270	н/д	334	250	0,001

н/д – недостоверно

Митральный стеноз (МС). У всех оперированных нами пациентов этиологией порока был ревматизм. В обеих группах значительно преобладали женщины. Считается, что женский пол является фактором риска заболевания ревматизмом и формирования пороков сердца. Девочки заболевают в 2,5–3,0 раза чаще мальчиков, а сформированный митральный порок сердца у женщин встречаются уже в 3–4 раза чаще, чем у мужчин. Острая ревматическая лихорадка является постинфекционным осложнением тонзиллита или фарингита, вызванных  $\beta$ -гемолитическим стрептококком группы А, протекающая в виде системного воспалительного заболевания соединительной ткани, развивающаяся у предрасположенных лиц, главным образом детей и подростков 7–15 лет. Но ревматизмом заболевают далеко не все из перенесших острую стрептококковую инфекцию. Этот факт пытаются объяснить индивидуальной гипериммунной реакцией организма на стрептококкок. Среди оперированных нами больных с ревматическим МС в группе среднего возраста соотношение женщин и мужчин было 4:1, а в группе старшего возраста 6:1. Явное преобладание женщин – наглядная демонстрация гендерного различия. Хотя половому фактору при ревматизме уделяется определенное значение, но роль его недостаточно раскрыта. Еще в середине прошлого века Е. И. Цукерштейн [1951] утверждал, что из эндокринных органов при ревматизме наиболее часто поражаются именно половые железы, особенно в детском возрасте. По его данным, инфантильная матка обнаружена у 45,6%, позднее появление менструации — у 29,7%, аменорея — у 32,8% больных; у 34 из 86 женщин, больных ревматизмом и состоявших в браке, выявилось бесплодие. Патологические состояния, приведенные в исследовании, автор связывает с текущим ревматическим процессом. Не подвергая сомнению указанные выше результаты, мы хотели бы отметить, что неблагоприятные факторы, способствующие развитию ревматизма: плохие социально-бытовые условия, скученность, холод, стресс, голодание сами по себе (без ревматизма) – приводят к задержке полового

развития, особенно у девочек и девушек. М.Л. Крымская [1980] отмечала, что для уточнения диагноза важны сведения о периоде детства и начале полового развития у девушек. Наиболее частыми повреждающими моментами именно в этом периоде жизни являются инфекционные заболевания, особенно тонзиллиты различной этиологии, нередко приводящие к нарушению функции центральных звеньев репродуктивной системы, начиная с гипоталамуса и гипофиза. Нарушения функций половой системы могут наступить под влиянием недостаточного питания, перегревания, переохлаждения, стрессовых ситуаций. По мнению М.Л. Крымской, все эти факторы могут вызвать функциональные нарушения половой системы или же провоцировать такие заболевания, как туберкулез, ревматизм, хроническое воспаление половых органов и др. [5].

В этой ситуации, на наш взгляд, следует оценить причинно-следственные отношения: а) если принять рецидивирующий острый ревматизм за причину, то следствием становятся более обширные, увеличивающиеся с каждым рецидивом, поражения яичников; б) если встать на позиции гендерных исследований, то причиной следует считать выраженную патологию яичников и нарушение их гормональной функции. Проводимое лечение, а в основном это стероидная терапия, на какое-то время способствует снижению активности ревматического процесса. Патология же половых желез сохраняется, а далее следует рецидив острого ревматизма.

Клинические характеристики МС, по нашим данным, у мужчин и женщин не имели существенного различия. Однако следует отметить, что 93% женщин зрелого возраста были оперированы уже после менопаузы, а возраст наступления менопаузы равнялся  $47,1 \pm 2,6$  (39–51) года. Несмотря на высокую хирургическую активность, подтвердить прогрессирование МС при менопаузе мы не можем. По поводу рестеноза митрального клапана в группе больных зрелого возраста было оперировано 36 женщин (25,9%), за это же время у мужчин рестеноз был выявлен только у 4 пациентов (11,8%). Статисти-

чески подтверждено гендерное различие ( $p=0,042$ ). Соотношение первично оперированных больных по поводу МС между женщинами и мужчинами составляло 3,4:1, при рестенозе митрального клапана оно увеличивалось и равнялось 9:1. Отмечено различие возраста у женщин и мужчин при первой, ранее выполненной митральной комиссуротомии: изначально у женщин она выполнялась в возрасте  $30,2 \pm 6,4$  года; у мужчин значительно позже – в  $43,8 \pm 5,9$  года ( $p < 0,05$ ). Период же между первой и последней на данный момент операцией протезирования митрального клапана у женщин был  $21,4 \pm 6,6$  года, а у мужчин –  $13,0 \pm 6,9$  года ( $p < 0,05$ ). За это время трое больных перенесли операцию рекомиссуротомии, а у одной больной рекомиссуротомия выполнялась дважды. Возраст, в котором выполнялось протезирование митрального клапана, у женщин равнялся  $51,8 \pm 3,9$  года, а у мужчин –  $56,8 \pm 2,5$  года. Прогрессирующее стенозирование митрального отверстия за период длительного наблюдения подтверждает сохраняющуюся активность ревматического процесса. В момент протезирования митрального клапана площадь суженного митрального отверстия достигала критических величин. По данным дооперационного ЭхоКГ исследования площадь митрального отверстия у женщин равнялась  $1,08 \pm 0,3$ , у мужчин  $0,96 \pm 0,3$  см<sup>2</sup>.

Митральная недостаточность (МН). Ввиду малого количества наблюдений анализ выполняли исходя из суммы больных обеих групп, оперированных по поводу МН. В совокупной группе различия в заболеваемости у мужчин и женщин выявлено не было. Учитывая, что МН может быть обусловлена разными этиологическими факторами, пациенты были распределены в подгруппы, соответствующие этиологии порока. При ревматической МН статистически значимо преобладали женщины, соотношение женщин и мужчин составило 47:15 ( $p=0,004$ ). МН, развившаяся вследствие острого ИЭ, чаще наблюдалась у мужчин и отношение женщин и мужчин становилось 11:31 ( $p=0,014$ ). Таким образом, противоположные проявления гендерных различий в подгруппах нивелировали суммарные показатели. Третья подгруппа с МН, объединявшая пациентов с пролапсом митрального клапана, миксоматозной дегенерацией, отрывом хорд, относилась к наследственной патологии соединительной ткани и гендерных различий не имела.

Аортальный стеноз (АС) – широко распространенный порок сердца, развитие и течение которого проходит с отчетливыми гендерными различиями. В конце 1960-х годов В.А. Геодакян и А.Л. Шерман провели анализ соотношения полов у более 30000 больных врожденными пороками сердца и крупных сосудов в ведущих кардиохирургических центрах СССР [3]. В частности, по их данным, при аортальном стенозе соотношение девочек и мальчиков соответствовало 1:2,66 (472/1257). Учитывая почти трехкратное превосходство, аортальный стеноз был отнесен авторами к «мужским» порокам. Основной

особенностью врожденного АС является то, что определяющие компоненты «мужских» пороков не встречаются в норме ни на одной из стадий онтогенеза или филогенеза. «Мужским» остается аортальный стеноз и при ППС. Этиологией приобретенного аортального стеноза в обеих изучаемых группах были ревматизм, дегенеративный кальцинирующий аортальный стеноз (ДКАС), а также кальцификация и стенозирование двустворчатого аортального клапана.

Ревматическая этиология АС преобладала в группе больных зрелого возраста, составляя 46,7%, а больных с ДКАС было оперировано 37,5%. В обеих этиологических подгруппах статистически значимо преобладали мужчины. При ревматизме соотношение женщин и мужчин было 19:41 ( $p=0,002$ ), при ДКАС – 8:40 ( $p < 0,001$ ).

Среди больных пожилого возраста операции по поводу ревматического АС выполнялись редко. Гендерные различия не достоверны. Но среди пожилых людей значительно увеличилось количество больных с ДКАС: у женщин в 9,5 раз, у мужчин в 2,7 раза. Несмотря на значительное увеличение числа женщин, соотношение женщин и мужчин сохранилось: 76:107 ( $p < 0,001$ ). Таким образом, в период постменопаузы отмечается быстрое увеличение числа женщин, нуждающихся в хирургическом лечении ДКАС. Вероятно, защитная эстрогенная роль распространяется не только на артериальные сосуды женщин, но и на аортальный клапан, расположенный в начале артериального русла.

По нашим данным, в клинической картине и количестве больных, оперированных по поводу стеноза и кальцификации двустворчатого аортального клапана, гендерного различия не выявлено ни в одной группе больных. Однако малое число наблюдений не позволяет делать окончательный вывод.

Аортальная недостаточность (АН). В нашем исследовании в обеих возрастных группах статистически значимо преобладали мужчины. Мы рассмотрели гендерные различия при АН разной этиологии. В группе пациентов зрелого возраста большинство составили мужчины с АН, обусловленной ревматизмом и инфекционным эндокардитом. Но общее количество наблюдений невелико и делать какие-то выводы преждевременно. АН у больных пожилого возраста сопутствовала тяжелой сердечной недостаточности, что ограничивало поступление пациентов в хирургическую клинику.

Среди причин, приводящих к дисфункции протезов клапанов сердца, гендерных различий не было. Отмечена одинаковая частота развития паннуса, затрудняющего движение запирающих элементов протеза, проявлений парапротезного эндокардита, образования парапротезных фистул, тромбообразования и т. д. Все реакции на инородное тело носили общебиологический характер и не имели различия у мужчин и женщин.

Таблица 2

**Дооперационные клинические характеристики, имеющие статистически значимое гендерное различие**

Параметры	Больные моложе 60 лет			Больные старше 60 лет		
	женщины	мужчины	р	женщины	мужчины	р
Кол-во пациентов, n	298	270	н/д	334	250	<0,001
всего						
Индекс массы тела более 30	11	63	0,005	158	81	0,018
Повторная операция ФВ ЛЖ	75	32	0,001	96	35	<0,001
41–50%	19	35	0,015	30	36	н/д
менее 40%	7	16	0,038	5	20	0,001
ОНМК в анамнезе	17	3	0,004	31	14	н/д
Синдром стенокардии	15	41	0,001	78	116	0,001
Инфаркт миокарда	3	15	0,003	12	23	0,008
Фибрилляция предсердий	142	61	0,001	159	58	0,001
Стеноз КА более 50%	16	42	0,001	54	91	0,001

н/д – *недостаточно*

В табл. 2 каждому параметру соответствовало указанное количество больных. Превалирование у женщин фибрилляций предсердий, инсульта (тромбэмболии), повторных операций обусловлено преобладанием ревматических пороков сердца и характерных для них осложнений. У мужчин снижение ФВ ЛЖ, стенокардия, ИМ связаны со статистически значимым преобладанием сопутствующего стеноза коронарных артерий.

## ВЫВОДЫ

1. Приобретенные пороки сердца ревматической и дегенеративной этиологии, являясь основными в кардиохирургической клинике, характеризуются отчетливой гендерной дифференциацией.
2. Ревматические пороки сердца преимущественно встречаются у женщин. В пожилом возрасте гендерное различие возрастает.
3. Дегенеративный кальцинированный аортальный стеноз является прерогативой мужчин. У женщин в период менопаузы отмечено значительное (в 9,5 раза) увеличение числа пациенток с ДКАС. Однако гендерное различие с преобладанием мужчин сохраняется.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бачурина О.А. Клиническая оценка эффективности хирургического лечения ишемической болезни сердца у женщин: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2005.
2. Бокерия Л.А., Работников В.С., Коваленко О.А., Алшибая М.Д. Хирургическое лечение ишемической болезни сердца у женщин. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2006. 136 с.
3. Геодакян В.А., Шерман А.Л. // Журнал общей биологии. 1971. Т. 3. № 4. С. 417–421.
4. Кон И.С. // Андрология и генитальная хирургия. 2004. № 1–2. С. 31–34.
5. Крымская М.Л. // Акушерство и гинекология. 1980. № 9. С. 53–56.
6. Сметник В.П. // Consilium medicum, экстравыпуск. 2002. С. 3–6.
7. Цукерштейн Е.И. // Клиническая медицина. 1951. № 3. С. 5–8.
8. Чазова И.Е., Сметник В.П., Балан В.Е. и др. // Российский кардиологический журнал. 2008. № 4 (72). С. 40–58.
9. Collins P., Rosano G., Casey C. et al. // Climacteric. 2007. V. 10 (6). P. 508–526.
10. Ibrahim M.F., Paparello D., Ivanov J. et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2003. V. 126. P. 959–964.
11. Jacobs A.K., Johnstone J.M., Haviland A. et al. // J. Amer. Col. Cardiol. 2002. V. 39. P. 1608–1614.
12. Katircibasi T., Baltali M., Kocum T. et al. // Eur. Heart J. 2005. V. 26 (Abstract Suppl.). P. 245–249.
13. Philippides G., Jacobs A., Kelsey S. // Circulation. J. Am. Col. Cardiol. 1992. V. 138A. P. 184.

Поступила в редакцию 29 марта 2010 г.