

ИБС У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН: ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ

Лебедева А. Ю., Клыков Л. Л., Зайцева В. В.*

ГОУ ВПО РГМУ, кафедра госпитальной терапии № 1, лечебного факультета, Москва.

Резюме

В настоящее время в индустриально развитых странах на первом месте среди причин смерти женщин старше 55 лет констатируется смерть от сердечно — сосудистых заболеваний. Смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин выше, чем у мужчин, и ошибочный диагноз ИБС — одна из причин этого. Причина ложного диагноза — это различные клинические проявления ИБС у мужчин и женщин.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, факторы риска, фертильные женщины.

В нашем веке в индустриальных странах смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, по различным данным, занимает первое место среди причин смерти женщин старше 55 лет. Смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин выше, чем у мужчин, и ошибочный диагноз ИБС — одна из причин этого. Причина ложного диагноза — это различные клинические проявления ИБС у мужчин и женщин [16].

До сих пор ИБС традиционно рассматривают как болезнь мужчин среднего возраста, что часто приводит к недооценке риска этого заболевания у женщин. По данным статистики, ИБС у женщин до наступления менопаузы встречается значительно реже, чем у мужчин того же возраста. Пик заболеваемости приходится на возраст 65-75 лет, но в последние годы отмечено увеличение заболеваемости ИБС у фертильных женщин [1].

В США смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у женщин выше, чем у мужчин. И ежегодно уровень смертности от ССЗ у женщин повышается [14]. От ИБС умирает одна из четырех женщин, по сравнению с одной из тридцати, которые умирают от рака молочной железы, 23% женщин умирают в течение одного года после инфаркта миокарда (ИМ) и 46% женщин, перенесших ИМ, являются инвалидами из-за сердечной недостаточности, развивающейся в течение шести лет после перенесенного ИМ [15].

Хотелось бы привлечь внимание врачей общей практики, а также кардиологов и терапевтов к данной проблеме, т. к. именно недооценка жалоб, наличия факторов риска ИБС у женщин с сохраненной репродуктивной функцией в дальнейшем приводит к ложному диагнозу и повышению риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий.

Общеизвестны факторы риска ИБС, которые имеют значение в развитии заболевания у женщин, однако отмечается иная, чем у мужчин, частота встречаемости и значимость этих факторов. При этом некоторые факторы риска являются уникальными для женщин, учитывая их репродуктивный статус, в частности, прием оральных контрацептивов, менопауза, метаболические нарушения при беременности и родах,

позднее наступление беременности, искусственное прерывание беременности и отягощенный гинекологический анамнез [2].

Особенности факторов риска ИБС у женщин

Артериальная гипертензия (АГ) была признана фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. АГ больше распространена среди женщин после 65 лет, нежели у мужчин этих же возрастных групп. Наиболее частой формой АГ у женщин является изолированная систолическая АГ [3]. У женщин после 59 лет отмечается повышение систолического АД, зависящее от возраста, а по мере увеличения возраста АГ нарастает в большей степени, чем у мужчин.

Повышенный уровень АД (>140/90 мм рт.ст.) у молодых женщин встречается значительно реже, чем у мужчин, но при этом риск смерти от ИБС возрастает в 10 раз по сравнению с молодыми женщинами без гипертонии и превышает таковой у мужчин в 1,3 раза.

Ожирение

Фрамингемское исследование выявило двукратное повышение риска ИБС у женщин с ожирением, по сравнению с женщинами без такового [21]. Исследование “Nurses health Study”, показало увеличение риска развития ИБС в 2-3 раза у женщин с ожирением по сравнению с имеющими нормальную массу тела. Этот риск сохраняется даже при контроле других факторов риска (ФР)[22]. Чем выше индекс массы тела, тем выше смертность от сердечно-сосудистого заболевания. Следует отметить, что большее значение имеет характер распределения подкожной жировой клетчатки в организме. Доказано, что самостоятельным маркером риска ИБС у женщин является перераспределение жира по мужскому типу (абдоминальному). Женщины с абдоминальным типом ожирения (андроморфы) достоверно чаще переносят инфаркт миокарда, инсульты и умирают внезапно, нежели женщины с ожирением по женскому типу (гинекоморфы) либо с нормальной массой тела. Причем эта закономерность не зависит от индекса

массы тела и других ФР. Появление первых клинических признаков ИБС у женщин-андроморфов отмечается в молодом возрасте.

Сахарный диабет

Фрамингемское исследование показало, что риск развития ИБС у мужчин с сахарным диабетом в 2,4 раза выше, чем у мужчин без СД, тогда как у женщин с СД этот риск в 5,4 раза выше, чем у женщин без СД. В исследовании “Nurses health Study” было показано, что у женщин с СД общий риск сердечно-сосудистой смертности в 6,3 раза выше, чем у женщин без СД. Известно, что ИБС у женщин развивается на 10 лет позже, чем у мужчин, однако у женщин с СД частота возникновения ИБС не отличается от таковой у мужчин сопоставимого возраста. То есть, сахарный диабет нивелирует половые различия частоты развития ИБС. У женщин, не страдающих диабетом, тем не менее, имеется высокий риск развития последнего, и риск инфаркта миокарда у них на 50% больше [16].

Наследственность

В ретроспективном обзоре историй болезни, проведенном De et al., изучали женщин моложе 45 лет, жаловавшихся на боль в груди. Ангиографически выраженная коронарная болезнь была обнаружена у 29% женщин. Наиболее частыми кардиологическими ФР были: наличие в анамнезе ранней ИБС у родителей — 67%, курение — 55% и дислипидемия — 55% [20]. В исследовании “Nurses Health Study” было изучено почти 122000 женщин в возрасте от 30 до 55 лет и обнаружено, что у женщин, родители которых имели в анамнезе ИМ в возрасте до 60 лет, риск летальной ИБС в 5 раз выше, чем в целом в популяции.

Курение

За несколько прошедших десятилетий распространенность курения в западных странах снизилась, в России же, наоборот, возросла. Отмечается рост числа курящих, в первую очередь женщин детородного возраста; некое же снижение было гораздо более выражено у мужчин (21%), чем у женщин (6%). Курение, по данным Фрамингемского исследования, является одним из главных факторов риска ИБС в постменопаузе. Женщины младших возрастных групп более чувствительны к действию курения [17]. Риск фатальных сердечно-сосудистых событий напрямую зависит от числа выкуренных сигарет. Так, Rosenberg et al. доказали, что смертность от инфаркта миокарда и стенокардии у женщин связана с количеством выкуриваемых в день сигарет. Выкуривание 4 сигарет в день увеличивает относительный риск (ОР) летальных исходов от ИБС и нелетального инфаркта миокарда в 2,4 раза. Исследования показали, что прекращение курения может снизить до нормы ОР ИБС уже через 2 года.

Нарушение липидного обмена

Гиперхолестеринемия (ГХС) является значимым фактором риска ИБС для пациентов обоего пола, при этом риск развития ИБС нарастает параллельно с увеличением концентрации холестерина (ХС) в крови. При содержании холестерина в крови более 6,76 ммоль/л заболеваемость ИБС и развитие ИМ превышают в 4 — 5 раз уровень заболеваемости в группе лиц с нормальным уровнем холестерина.

По данным Фрамингемского исследования [18] уровень общего ХС плазмы крови у женщин в молодом возрасте ниже, чем у мужчин того же возраста. Впоследствии он постепенно нарастает и в 40 лет примерно равен аналогичному показателю у мужчин, а к 50 годам превышает его, продолжая увеличиваться. К 55 годам этот показатель стабилизируется на значительно более высоком, чем у мужчин, уровне. Однако, по мнению некоторых авторов, ГХС имеет большее значение для развития ИБС у мужчин ($t = 1,4$), чем у женщин ($t = 1,1$). Риск развития ИБС у женщин до 50 лет с уровнем ХС крови более 7,2 ммоль/л меньше, чем у мужчин с уровнем ХС 5,0 ммоль/л.

Практически у каждой четвертой женщины старше 50 лет отмечается ГХС. Среди мужчин, перенесших ИМ, ГХС обнаруживается в 3 раза чаще, чем в контрольной группе. У женщин, перенесших ИМ, частота ГХС была в 3,6 раз выше, чем в контроле. Установлено, что увеличение уровня общего ХС на 1 % повышает риск ИМ на 2 — 3 %. Известно, что риск развития ИБС увеличивается с возрастом: в 65 лет он значительно выше, чем в 35 лет. Однако рост концентрации ХС в сыворотке крови больше влияет на возникновение ИБС у 35-летних по сравнению с 65-летними [19]. Уровни холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) у мужчин и женщин молодого возраста значительно различаются. У женщин до 60 лет концентрация ХС ЛПВП в среднем на 0,26–0,39 ммоль/л выше, чем у мужчин. Среди факторов, с возрастом влияющих на снижение уровня ХС ЛПВП у женщин, самым значительным оказалась гормональная перестройка в периоде менопаузы.

Большинство исследователей находят связь между уровнем триглицеридов (ТГ) крови и распространенностью ИБС. Среди мужчин, перенесших ИМ в молодом возрасте, гипертриглицеридемия (ГТГ) (ТГ более 3,3 ммоль/л) встречалась в 56% случаев, то есть более чем в 2 раза чаще, чем среди мужчин молодого возраста без ИБС (23%). У женщин эти различия были еще более значительными: если в целом в женской популяции частота ГТГ составила 4%, то среди женщин, перенесших ИМ, она встречалась в 33% случаев, то есть в 8,25 раз чаще. По мнению некоторых авторов, ГТГ является особо значимым ФР именно у женщин [2].

ГТГ часто сочетается со сниженным уровнем ЛПВП, сопровождается повышенной свертыва-

ваемостью крови и даже может играть роль маркера. Комбинация повышенного уровня ТГ крови и сниженного уровня ЛПВП связана с относительно большим риском развития ИБС у женщин, чем у мужчин.

Помимо того, что дислипидемия (ДЛП) является одним из ведущих ФР ИБС, существуют и такие механизмы ее отрицательного влияния на миокард, как ухудшение микроциркуляции и тканевой диффузии кислорода, отрицательное действие на функциональное состояние эндотелия сосудов и тенденцию последних к спазму, активизация агрегации тромбоцитов и гиперкоагуляция крови.

Оральные контрацептивы (ОК) и заместительная гормональная терапия (ЗГТ)

Взаимосвязь между приемом ОК и увеличением риска тромбоэмболических осложнений, включающим ИМ, изучалась с начала 60-х годов, когда начали применяться ОК. Комбинированные ОК оказывают многонаправленное действие на липидный профиль, метаболизм углерода, сосудистый гемостаз и уровень АД.

Риск развития ИМ, по некоторым данным, также зависит от поколения контрацептивов. По сравнению с женщинами, не применявшими ОК, относительный риск ИМ при приеме оральных контрацептивов третьего поколения, составлял 0,82, тогда как при приеме ОК второго поколения — 2,35. Эти результаты предполагают, что использование современных ОК связано с увеличением риска развития ИМ. Однако в других исследованиях не отмечено какой-либо взаимосвязи между приемом ОК и риском развития ИМ [2].

Сильная взаимосвязь наблюдается между одновременным использованием ОК и курением относительно увеличения риска ИБС, особенно у женщин старше 35 лет [14]. По данным одного из исследований, было выявлено, что у женщин, принимавших ОК и выкуривавших более 10 сигарет в день, риск ИМ был в 20 раз выше по сравнению с некурящими. При выкуривании менее 10 сигарет в день риск увеличивался только в 2 раза [23].

В настоящее время констатируется связь между распространенностью ИБС и отягощенным гинекологическим анамнезом. По степени риска развития атеросклероза и ИБС наиболее опасными являются миома матки, постморбидный период гестоза, применение половых гормонов и гормональных методов контрацепции. К менее значимым ФР можно отнести преждевременную нехирургическую менопаузу (гипофункция яичников с аменореей) [4]. Не только при естественной, но и при хирургической менопаузе, включающей гистерэктомию с удалением и сохранением яичников, возрастает риск ССЗ. В частности, риск ИБС в этой популяции вдвое выше, чем у женщин того же возраста в пременопаузе. По некоторым данным, после экстирпации и надвлагалищной ампу-

тации матки без овариоэктомии усугубляется течение АГ, если она имела место до менопаузы, и возрастает риск дебюта повышения АД. У женщин моложе 50 лет гистерэктомию без овариоэктомии связана со значительным увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний. Для женщин моложе 50 лет с гистерэктомией и овариоэктомией риск сердечно-сосудистых заболеваний возрастает в 1,5 раза по сравнению с теми, у которых проводилась только гистерэктомию. Для женщин старше 50 лет с проведенной гистерэктомией и/или овариоэктомией риск сердечно-сосудистых заболеваний возрастает незначительно и он ниже, чем у молодых женщин [24,25]. Таким образом, принципиальное значение имеет не только объем, но и время проведения оперативного вмешательства. Двухсторонняя овариоэктомия, произведенная у женщин моложе 35 лет, увеличивает риск ИМ в 7 раз.

Особое место в ряду причин ИБС у фертильных женщин занимают преэклампсия и эклампсия. За время беременности этот гестоз может вызывать ангиоспастические состояния, острый тромбоз крупных сосудов, а в постморбидном периоде часто развивается тяжелая АГ. Но даже неосложненная беременность может вызвать ССЗ, среди которых ИМ не столь большая редкость — 1 случай на 10 тыс. родов (с летальным исходом в 27 % случаев) [2].

Все вышеперечисленное дает основание считать, что атерогенез у фертильных женщин осуществляется и при сохраненной репродуктивной деятельности.

В ряде эпидемиологических исследований было установлено увеличение относительного риска развития ССЗ среди женщин, употреблявших эстрогены. Так, например, в исследовании HERS были получены следующие результаты: использование ЗГТ (эстроген/прогестерон) у женщин в постменопаузе на самом деле привело к увеличению ИБС после года лечения, но к уменьшению ИБС после четырех или пяти лет приема [16,26]. Проведенное в 2002 году исследование, показало, что использование эстроген/прогестин терапии увеличивало общую ССЗ у женщин в постменопаузе [27]. При анализе этих данных можно выявить факторы риска, которые модулируют кардиотропные эффекты половых гормонов: курение, употребление алкоголя, выраженное ожирение, отягощенная наследственность, гипертриглицеридемия.

Считается, что эстрогены могут оказывать как положительное, так и отрицательное влияние на сердечно-сосудистую систему [28]. Эстрогены могут положительно влиять на уровень липидов крови, снижая концентрацию ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и увеличивая концентрацию ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП); способствуют вазодилатации, обусловленной окисью азота (NO), а также подавляют ответную реакцию сосудов на повреждение и препятствуют развитию атеросклероза, повышают фибринолитический потенциал крови

[5]. С другой стороны, действие эстрогенов приводит к повышению уровня триглицеридов и СРБ. А также эстрогены за счет различных механизмов способствуют повышению свертываемости крови, увеличивая уровень протромбина и снижая концентрацию анти-тромбина III. Эстрогены увеличивают сердечный выброс, снижают периферическое сосудистое сопротивление, повышают фибринолитический потенциал крови и восстанавливают сосудистую реактивность. Эстрогены также могут оказывать прямое действие на сердце и сосуды. Эффекты эстрогенов осуществляются за счет эстрогеновых рецепторов, два из которых идентифицированы и оба типа рецепторов представлены в клетках и тканях сердечно-сосудистой системы [28,29]. Появляется все больше данных о том, что действие эстрогенов на сосуды, по крайней мере отчасти, зависит от выраженности атеросклероза. Установлено, что экспрессия эстрогеновых рецепторов значительно снижена в артериях, пораженных атеросклерозом [5], поэтому прямые, зависящие от влияния на рецепторы, эффекты эстрогенов, которыми отчасти определяется их антисклеротическое действие, в таких сосудах будут проявляться в меньшей степени или даже отсутствовать. Кроме того, эффект эстрогенов при одном и том же пути его реализации может различаться в зависимости от состояния соответствующих сосудов [30].

Резистентность к развитию ИБС у молодых женщин в сравнении с мужчинами того же возраста объясняют, отчасти, тем, что они имеют более благоприятный липидный профиль, который существенно зависит от гормонального статуса женщин. У женщин до менопаузы отмечаются более низкие показатели холестерина, триглицеридов, ЛПОНП и ЛПНП и более высокие уровни холестерина ЛПВП, чем у мужчин того же возраста.

В исследовании WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) определяли уровень половых гормонов у 95 женщин в периоде пременопаузы, которым в рамках этого проекта проводилась коронароангиография в связи с подозрением на ишемию миокарда. У 13 женщин с ИБС уровни эстрадиола, биодоступного эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) оказались значительно ниже, чем у 82 участниц без ИБС ($p < 0,05$). Гипоталамическая гипоестрогения значительно чаще встречалась у женщин с ИБС: 69 против 29%; $p = 0,01$. По данным мультивариационного анализа, гипоестрогения гипоталамического происхождения была самым мощным независимым предиктором ангиографически подтверждаемой ИБС. В результате при нарушении овариальной функции и гормональном дисбалансе даже молодые женщины становятся уязвимы для ИБС.

При различных формах ИБС (стенокардия, ИМ) найдено достоверное снижение концентрации нитритов и нитратов (метаболитов NO). При этом снижение

уровня метаболитов NO отмечалось уже при неизменных коронарных сосудах. У больных с атеросклеротическими поражениями коронарного русла наблюдалось значительное уменьшение содержания нитритов и нитратов. Установлена достоверная обратная корреляция между уровнем нитратов и числом пораженных атеросклерозом коронарных артерий (по данным коронарографии). У женщин молодого возраста с ИБС достоверно снижена концентрация метаболитов NO в крови по сравнению со здоровыми женщинами контрольной группы [6]. Таким образом, влияние женских половых гормонов на ССС во многом является объектом дальнейшего изучения и анализа, хотя эпидемиологические исследования подтверждают наличие дополнительного защитного механизма у женщин в детородном возрасте по сравнению с мужчинами.

Гипергомоцистеинемия

Результаты многочисленных исследований последних лет позволили установить, что наличие ГГЦ повышает риск раннего развития атеросклероза и тромбоза коронарных, церебральных и периферических артерий, независимо от традиционных факторов риска, и является прогностическим маркером летального исхода.

В возрасте 40–42 лет у мужчин и женщин разница в концентрации гомоцистеина составляет примерно 2 мкмоль/л, со средними значениями около 11 и 9 мкмоль/л соответственно. Межполовые различия обусловлены большей мышечной массой у мужчин, так как ее формирование сопровождается синтезом гомоцистеина в связи с образованием креатина и креатинина [31]. Это также может быть следствием действия половых гормонов, что было подтверждено при исследовании мужчин и женщин.

Гомоцистеин также нарушает нормальную продукцию NO эндотелиальными клетками, понижает биодоступность NO, так как уменьшается синтез последнего [32]. Результаты различных исследований свидетельствуют о том, что ГГЦ является независимым фактором риска развития артериальных тромбозов, включая тромбозы коронарных и церебральных сосудов, а также венозных тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии [7]. Повышенный уровень гомоцистеина вызывает повреждение сосудистой стенки, нарушая, тем самым, нормальный прокоагулянтно – антикоагулянтный баланс. В литературе имеются многочисленные сведения о том, что гомоцистеин понижает тромборезистентность эндотелия сосудов, стимулирует агрегацию и адгезию тромбоцитов [7].

Наиболее достоверные доказательства связи между ГГЦ и развитием сердечно – сосудистых заболеваний получены при проведении таких крупномасштабных исследований как Physicians Health Study, British United Provident Study, Tromso Study и British Regional Heart

Study [33]. В **European Collaborative Study** продемонстрировано, что уровень гомоцистеина в крови представляет собой независимый фактор риска развития атеросклероза [8]. В 1995 году опубликованы результаты исследования, проведенного в Норвегии, в котором участвовали почти 22000 человек. Лица, у которых развилась ИБС, имели достоверно более высокий уровень гомоцистеина. В этом исследовании и в ряде других было четко показано, что ГГЦ является независимым предиктором риска развития ИМ, причем величина риска тем больше, чем выше уровень гомоцистеина [9].

Эндотелиальная дисфункция

Одним из инициирующих факторов и ведущим звеном в развитии преждевременной ИБС у женщин может быть развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД). Эндотелиальную дисфункцию определяют как дисбаланс между факторами, обеспечивающими сосудистый тонус, местные процессы гемостаза, пролиферацию и миграцию клеток в сосудистую стенку.

Эндотелий — это активный эндокринный орган, который синтезирует субстанции, важные для контроля свертывания крови, регуляции тонуса сосудов и артериального давления, фильтрационной функции почек, сократительной активности сердца, метаболического обеспечения мозга [11]. Современное понимание эндотелиальных дисфункций можно сформулировать как своеобразную триаду: нарушение равновесия противоположно действующих начал, нарушение противостояния в системе регуляторных субстанций, возникновение “порочных кругов”, дисбалансирующих функцию клетки, органа, всей физиологической системы. Эндотелий обладает уникальной способностью менять свой антитромботический потенциал на тромбогенный. Такая трансформация происходит при застое крови, гипоксии, повреждении стенок сосудов физическими и химическими агентами, под влиянием эндо- и экзотоксинов, среди которых главенствующую роль играют бактериальные эндотоксины, иммунные комплексы, антиэндотелиальные и антифосфолипидные антитела, медиаторы воспаления (интерлейкины, фактор некроза опухоли и др.), а также клеточные и плазменные протеазы (эластаза, трипсин, тромбин и др.) [10]. Гормональный дисбаланс, а также эта трансформация наблюдается и при метаболических изменениях сосудистой стенки (атеросклероз, диабетическая ангиопатия).

Клинические особенности течения ИБС у женщин репродуктивного возраста

По данным Американской ассоциации сердца, ИБС определяется у одной из девяти женщин в возрасте до 45 лет и у одной из трех в возрасте старше 65 лет [11]. Однако другие авторы на основании проведенного эпидемиологического исследования отмечают, что

распространенность ИБС одинакова у мужчин и женщин во всех возрастных группах — только у мужчин в 2 раза чаще встречаются более тяжелые формы ИБС (перенесенный ИМ, сочетание стенокардии напряжения с “ишемическими” изменениями на ЭКГ. Женщинам чаще, чем мужчинам, ставят неправильный диагноз и у них высокая смертность после первого ИМ [16].

ИБС у женщин молодого возраста отличается рядом клинических и морфологических особенностей. Так, болевой синдром нередко носит атипичный характер, тесты с физической нагрузкой менее информативны, что значительно затрудняет своевременную диагностику заболеваний у этого контингента обследуемых. Установлено, что у женщин с ИБС процент выявления стенозирующих поражений коронарных артерий и степень стенозирования гораздо ниже, чем у мужчин [11]. Морфологическим субстратом ИБС у женщин молодого возраста часто бывает поражение только интрамуральных ветвей коронарных артерий.

Прогноз у женщин всех возрастных групп, страдающих стенокардией, значительно лучше, чем у мужчин того же возраста. В то же время стенокардия (боль в грудной клетке) — это предиктор ИБС, только в 50-60% случаев у женщин, в отличие от мужчин, где эта цифра достигает значения 80-99% случаев [16,35]. У женщин реже отмечается внезапная коронарная смерть, и они реже переносят ИМ. Риск преждевременной смерти от ИБС у мужчин в 3,3 раза выше по сравнению с лицами женского пола; ИМ считается преждевременным, если он развился у женщин до 65 лет, а у мужчин — до 55 лет.

При анализе глубины повреждения миокарда у женщин установлено, что мелкоочаговый инфаркт отмечается у 65%, крупноочаговый — у 21% и трансмуральный — у 14% пациенток. Более высокий процент мелкоочагового повреждения миокарда, вероятно, обусловлен двумя причинами: во-первых, особенностями коронарного кровообращения у женщин (в частности, существенным “обеднением” субэндокардиальных отделов миокарда) и, во-вторых, более частым поражением мелких ветвей артерий [2].

По данным Миннесотского исследования, среди пациентов с диагностированной стенокардией длительность заболевания у женщин была достоверно больше, чем у мужчин более молодого возраста ($p < 0,01$). У женщин наиболее частым проявлением ИБС является стенокардия напряжения, и к тому же у них реже, чем у мужчин, заболевание начинается с ОИМ, а также достоверно чаще встречается атипичный болевой синдром. При наличии одних и тех же клинических проявлений женщины в возрасте до 50 лет госпитализируются по поводу ИБС в 6,7 раза реже, чем мужчины такого же возраста.

Так, в течение года от не диагностированного ИМ умирают 38% женщин в сравнении с 25% мужчин.

Интересно, что 63% женщин, умерших от ИБС, не имели ранее никаких симптомов коронарной болезни [16].

Следует отметить, что прогноз после перенесенного ИМ у женщин хуже, чем у мужчин. Так, летальность в первые 28 дней после ИМ составила 16% у женщин и 11 % у мужчин, что связано с наличием у женщин большей частоты осложнений в остром периоде ИМ: кардиогенный шок, фибрилляция желудочков, АВ-блокада, сердечная недостаточность. И 23% женщин умирают в течение года после перенесенного ИМ [15]. Так, через 6 лет после перенесенного ИМ хроническая сердечная недостаточность выявляется у 46% женщин [15], в то время как у мужчин этот показатель равен 22%.

Женщины в меньшей степени получают терапию в виде аспирина или бета-блокаторов, и также им реже проводится ангиопластика и шунтирование [35].

Факторами, увеличивающими смертность от ИБС у женщин, являются постинфарктная стенокардия, количество пораженных коронарных артерий, наличие стеноза основного ствола левой коронарной артерии (ЛКА)[8]. Стенокардия в постинфарктном периоде наблюдается у 40,2% женщин и у 26,7% мужчин.

Патологоанатомические исследования погибших при несчастных случаях показали, что атеросклеротические изменения в коронарных артериях у женщин менее выражены, чем у мужчин соответствующих возрастных групп. Атеросклеротические изменения сосудов у женщин соответствуют таковым у мужчин, которые в среднем на 10-15 лет моложе. Данная закономерность оказалась справедливой для всех возрастных групп от 20 до 85 лет. При исследовании поперечных серийных срезов на всем протяжении венечных артерий заметили, что бляшки с надрывом фиброзного покрова чаще встречаются у женщин и более молодых лиц, имеют менее выраженный стеноз просвета сосуда по сравнению с бляшками с разрывом, которые характерны для мужчин [18].

Взаимосвязь между ФР ИБС и морфологией атеросклеротической бляшки, включая бляшку с разрывом фиброзного покрова и холестерин, а также бляшку с эрозией и курение, одинакова у мужчин и женщин. Однако существует несколько различий в морфологии бляшек, связанных с полом. Количественное соотношение внезапно умерших женщин в результате фатального коронарного тромбоза вследствие поверхностной эрозии бляшки выше, чем мужчин, особенно в возрасте до 50 лет. Причина этого относительного увеличения связана с уменьшением в этой группе доли бляшек с разрывом [18]. Обычно коронарные бляшки у молодых женщин отличаются большим содержанием клеток по сравнению с мужчинами, что, вероятно, связано с пониженным уровнем липидов у них в крови. Особенность атеросклеротических бляшек у женщин репродуктивного возраста состоит в относительно

небольшом размере их некротического ядра и наличии кальциноза, возможно, вследствие сравнительно высокого процента бляшек с поверхностной эрозией у молодых женщин, а также вследствие протективного действия эстрогенов на формирование большого некротического ядра.

Особенности поражения коронарных артерий у молодых женщин

На практике подтверждено, что коронароангиографические исследования проводят женщинам не столь активно, как мужчинам. Например, женщин с такой же, как у мужчин, частотой положительных результатов нагрузочной ЭКГ-пробы (29 и 30% соответственно) и нагрузочной перфузионной сцинтиграфии миокарда (2 и 27%) заметно реже, чем мужчин, направляют для проведения дополнительных неинвазивных исследований (4 и 20%) и КАГ (34 и 45%)[16,35]. Соответственно меньшему количеству женщин проводили реваскуляризацию миокарда. Среди мужчин и женщин, перенесших реваскуляризацию миокарда, частота осложнений не различалась.

У женщин репродуктивного возраста, перенесших ИМ, атеросклеротическое поражение коронарных сосудов (сужение артерии более чем на 50%) при КАГ отмечается лишь у 58%, из них 18% имеют изолированное поражение одной коронарной артерии, 82% — атеросклероз двух коронарных артерий. Поражения трех и более коронарных артерий выявлено не было [5]. Хотя в последние 5-7 лет многососудистое поражение коронарного русла у женщин репродуктивного возраста встречается чаще и чаще.

Предполагается, что ИБС у женщин связана и со спецификой строения коронарного дерева, а также некоторыми особенностями метаболизма миокарда. Известно, что при рождении толщина интимы коронарных артерий у мальчиков в 3 раза больше, чем у девочек, а у женщин более развита коллатеральная сеть коронарных сосудов [11].

По данным ряда авторов установлено, что для молодых женщин с ИМ по сравнению с мужчинами соответствующего возраста наиболее характерно поражение ствола ЛКА. Установлена зависимость количества поражения коронарных сосудов от наличия ФР ИБС: чем больше их у пациенток, тем больше пораженных артерий регистрируется с помощью КАГ.

Имеются данные о том, что ИБС с атеросклеротическими изменениями коронарных артерий у женщин встречается реже, чем у мужчин. Так, у 3,5-10% мужчин и 25-50% женщин с ИМ, ангиографически констатированы неизмененные коронарные артерии. Развитие ИБС в таких случаях объясняют сужением просвета интрамуральных ветвей коронарных артерий. Если у мужчин критическая степень стеноза коронарной артерии, ведущая к нарушению коронарного кровоснабжения, составляет более 70 — 75 %, то у женщин

клинические проявления ИБС могут начинаться и при “незначительном” (до 50 %) стенозировании одной из коронарных артерий.

Для женщин по сравнению с мужчинами в 5 раз более характерным является периферический, дистальный тип поражения коронарных сосудов [12].

В 24 – 51 % случаев женщины переносят ИМ при неизменных коронарных артериях. Эта форма ИБС часто обозначается как болезнь малых сосудов, микроциркуляторная ИБС, синдром Х и встречается у мужчин лишь в 3,5–10% случаев, то есть намного реже, чем у женщин. У женщин синдром Х чаще встречается в менопаузе, нельзя исключить его взаимосвязь с гормональной перестройкой организма. Одной из причин его развития также может быть повышение концентрации гомоцистеина в крови [13]. Пациенты с болезнью малых сосудов имеют, как правило, благоприятный прогноз, 7-летняя выживаемость составила у них 96 %.

В ряде исследований было установлено, что наиболее распространенным (56,2%) у пациенток с сохраненным менструальным циклом было изолированное поражение только одной коронарной артерии; у 20% был обнаружен атеросклероз двух коронарных сосудов; сочетанное поражение трех артерий в этой группе наблюдалось в 23,8% случаев.

У женщин климактерического периода атеросклеротический процесс носил более распространенный характер, чаще имело место многососудистое поражение коронарного русла. Так, по сравнению с пациентками с сохраненным менструальным циклом, чаще имело место многососудистое поражение коронарного русла: две коронарные артерии – в 29,6%, три артерии – в 31,6%. Изолированное поражение одной из коронарных артерий наблюдалось лишь в 38,0% [2].

Как у женщин репродуктивного возраста, так и у пациенток климактерического периода установлена прямая корреляционная зависимость количественно пораженных коронарных артерий от наличия факторов риска ИБС.

По результатам КАГ, женщинам репродуктивного возраста в большинстве случаев (49,5%) проводились эндоваскулярные процедуры. Аортокоронарное шунтирование было рекомендовано 25,7%, медикаментозная терапия – 25% женщин этой группы. Напротив, пациенткам в периоде менопаузы в 1,5 раза чаще рекомендовали проведение аортокоронарного шунтирования (40%)[2]. Эндоваскулярные процедуры проводились в этой группе лишь в 34,3%.

Сравнение особенностей клинического течения ИБС между пациентками репродуктивного и климактерического периодов показало, что у женщин с сохраненным менструальным циклом прогноз заболевания более благоприятный, чем у женщин, находящихся в периоде менопаузы.

Но, несмотря на то, что коронароангиография в настоящий момент является “золотым стандартом”

в диагностике ИБС, новые данные свидетельствуют о том, что у женщин с ИБС без стенозирующего поражения коронарных артерий повышен риск сердечно-сосудистых происшествий, хотя раньше считалось, что это не так. Авторы статьи в журнале *Archives of Internal Medicine* от 11 мая с.г. отмечают, что эти пациентки относятся не к группе низкого риска, а нуждаются в агрессивной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Свое заключение M.Gulati et al. основывают на сравнении данных двух крупных исследований – WISE, в котором женщин с симптомами заболевания сердца после исключения ИБС при КАГ отслеживали в течение 5,2 лет и WTH, в котором на протяжении 10 лет наблюдали женщин без каких-либо симптомов заболевания сердца.

В целом, риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых происшествий был вдвое выше у женщин с ИБС, но без стенозирующего поражения коронарных артерий, нежели у женщин с атипичными симптомами и нормальными коронарными артериями и в 4 раза выше, чем у женщин без симптомов заболевания сердца [36].

“Традиционные” факторы риска чаще отмечались у женщин с симптомами ССЗ и наиболее часто – с ИБС без обструктивного поражения коронарных артерий. У женщин с 4 и более факторами риска ССЗ, по данным исследования WISE, появление фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых происшествий отмечалось значительно чаще, чем в популяции исследования WTH (25,3% против 13,9% соответственно $p < 0,001$). Возраст также значительно повышал риск сердечно-сосудистых происшествий [36].

Авторы отмечают, что заключение КАГ “нормальные коронарные артерии” могут ввести в заблуждение, потому что у женщин коронарный атеросклероз может приводить к эндотелиальной дисфункции (к снижению кровотока) и к ишемии миокарда.

В связи с вышесказанным, хотелось бы еще раз обратить внимание кардиологов на данную проблему. Необходимо своевременно и грамотно оценивать имеющиеся у женщин репродуктивного возраста факторы риска ИБС, также учитывать особенности жалоб и клинического течения ИБС у женщин, при этом также учитывать низкую специфичность и чувствительность неинвазивных методов исследования. Все это, в совокупности, поможет верифицировать “раннюю” ИБС у молодых пациенток, а также спрогнозировать дальнейшее течение заболевания, повысить эффективность лечения пациентов, выявить группы риска по ранней ИБС у фертильных женщин для дальнейшей разработки профилактических мероприятий по предупреждению ИБС. Важно подчеркнуть высокую экономическую эффективность своевременного выявления групп риска по ИБС и разработке профилактических мероприятий, так как предупреждение заболевания позволяет сохранить здоровье молодых пациенток при небольших материальных затратах.

Литература

1. Емельянова Л.А., Цыбулина Е.В., Жаркин А.Ф. Распространенность и прогностическая значимость основных факторов риска и изменений репродуктивной системы для развития атеросклероза и ишемической болезни сердца у женщин детородного возраста//Терапевтический архив.2000 №9. С.27-33
2. Иоселиани Д.Г., Ковалева Е.Е. Поражение венечных артерий и клиническое течение ИБС у женщин репродуктивного возраста//Актуальные вопросы кардиологии.ч.3.с 391-410.
3. Лутай М.И., Ломаковский А.Н., Абуталимова Р.Ф. и др. Морфологическая характеристика нестабильных атеросклеротических поражений венечных артерий сердца. Киев, 2004.
4. Ахмерова Р.И., Лафуллин И.А., Богоявленская О.В. Клинические особенности инфаркта миокарда у женщин фертильного возраста: тезисы докл. Росс. Нац.конгресса кардиологов "Кардиология, основанная на доказательствах". М., 2000.
5. Пиляревский С.Р. Современные подходы к профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе: роль ЗГТ // Сердце. т.5,№7(31)2006, стр 340-345.
6. Вардугина Н.Г., Волкова Э.Г., Орлова Э.Г. Уровень оксида азота в крови в зависимости от степени поражения коронарного русла у женщин моложе 55 лет с ИБС// Терапевтический архив 2004 №3 с.18-23.
7. Беляева О.Д., Волкова Е.В., Хромова Н.В. Оценка эффективности терапии симvastолом у больных ишемической болезнью сердца //Артериальная гипертензия, 2005; №2: 11.
8. Петрова Е.В. Клинические и биохимические признаки рецидивирующих расстройств коронарного кровообращения у больных инфарктом миокарда после системного тромболизиса. Дисс. канд. мед. наук. Москва, 2006.
9. Михайлова К.В. Влияние гипергомоцистеинемии на нарушения внутрисосудистого свертывания крови и клиническое течение инфаркта миокарда. Дисс. канд.мед.наук. Москва,2008
10. Затейщиков Д. А. Лекция: дисфункция эндотелия: есть ли связь с патогенезом атеросклероза и его осложнений? Рус.мед. сервер-Новости кардиологии.
11. Титов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса// Российский кардиологический журнал. 2006, №5, 99.
12. Омеляненко М.Г., Краснова Л.Г., Полятыкина Т.С. Роль эндотелиальной дисфункции и метаболического синдрома в патогенезе ранней ИБС у женщин// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2002. Т.1 №1 с. 47-52
13. Шпектор А.В., Васильева Е.Ю. Кардиология: клинические лекции / 2008 с.596-599
14. АНА. (2004) Heart Disease and Stroke Statistics-2004 Update, American Heart Association.
15. National Heart, Lung, and Blood Institute. The healthy heart handbook for women. NIH Website. Available at <http://www.nhlbi.nih.gov/hbp/issues/issues.htm>. Accessed December 18, 2007.
16. Rohit Seth Loomba; Rohit Arora Prevention of Coronary Heart Disease in Women// Ther Adv Cardiovasc Dis. 2008;2(5):321-327.
17. HRT, Women, and Heart Disease: What We Need to Know About Prevention. Brigitte Aflalo-Calderon // Medscape Cardiology. 2002. 6(2).
18. Anderson KM, Castelly WP and Levy D. Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the Framingham study// JAMA 1987; 257: 2176.
19. Gottlieb S., Benderly M., Goldbourt U. et al. Long-term (12-year) gender differences in prognosis after acute myocardial infarction in young (less 65 year) and elder. Congress of the European Society of Cardiology, 19-th// Abstr. Eur.Heart J.1997.V.17 P.259
20. De S, Searles G, Haddad H. The prevalence of cardiac risk factors in women 45 years of age or younger undergoing angiography for evaluation of undiagnosed chest pain // Can J Cardiol. 2002;18(9):945-948
21. Hubert H, Feinleib M, McNamara P et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: 26-year follow-up of participants in Framingham Heart Study// Circulation. 1983;67 (5):968-977.
22. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women // N Engl J Med.1990; 322 (13):882-889.
23. Mosca, L., Appel, L.J., Benjamin, E.J. et al. (2004) Evidence based guidelines for prevention of cardiovascular disease in women// Circulation 109: 672-693.
24. Sue Hughes, Laurie Barclay, MD// Hysterectomy Associated With Raised CV Risk in Women Under 50. CME/CE Released: Medscape Cardiology 2011.01/14/.
25. Ingelsson E, Lundholm C, Johansson ALV, et al. Hysterectomy and risk of cardiovascular disease: a population based cohort study// Eur Heart J 2010; DOI:10.1093/eurheartj/ehq477.
26. Hulley, S., Grady, D., Bush, T. et al. For the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group (1998) Cardiovascular risk overview and management// JAMA 280: 605-613.
27. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators (2002) Estrogen plus progestin hormone therapy// JAMA 288: 321-333.
28. Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences// Science.2005;308 (5728):1538-1587.
29. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system // N Engl J Med. 1999;340 (23):1801-1811.
30. Karas R, Clarkson TB. Cardiovascular effects of hormone replacement therapy observed in the WHI: timing is everything// Menopausal Medicine 2003;10 (4):8-12.
31. Selhub J., Jacques P.F., Rosenberg I.H. Serum total homocysteine concentrations in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1991 1994): population reference ranges and contribution of vitamin status to high serum concentrations//Ann. Intern. Med., 1999; 131; 331-339.
32. Nygard O., Nordrehaug J.E., Refsum H. et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary heart disease //N. Engl. J. Med. 1997; 337: 230 236.
33. Kenyon S., Nicolaou A., Gribbons W.A. et.al. The effect of ethanol and its metabolites upon methionine synthase activity in vitro Alcohol., 1998; 15: 305 309.
34. Wenger N.K. Clinical characteristics of coronary heart disease in women: emphasis on gender differences// Cardiovasc.Res.2002. V.1, p.11.
35. Bedinghaus, J., Leshan, L. and Diehr, S. Coronary artery disease prevention: what's different for women// Am Fam Physican. 2001; 63: 1393-1400, 1405-1406.
36. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: A report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation study and the St James Women Take Heart Project.

Abstract

In developed countries, cardiovascular disease is currently the leading cause of death for women aged over 55 years. Coronary heart disease (CHD) mortality is higher in women than in men, which is partly explained by CHD diagnostic problems due to different, gender-specific clinical manifestations of the disease.

Key words: Coronary heart disease, risk factors, fertile women.

Поступила 10/05 – 2011

© Коллектив авторов, 2011
E-mail: doktorvi4@yandex.ru

[Лебедева А. Ю. — д. м. н., зав.отд. неотложной кардиологии ГКБ № 15, ассистент кафедры, Клыков Л.Л. — к. м. н., врач-хирург отделения рентгено-хирургических методов исследования ГКБ № 15, Зайцева В. В. (*контактное лицо) — аспирант кафедры, кардиореаниматолог БКР ГКБ № 4].