



Ишемическая болезнь сердца у женщин

Стародубова А.В.^{1,2*}, Кисляк О.А.¹, Червякова Ю.Б.¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова.
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт питания».
109240, г. Москва, Устьинский проезд, дом 2/14

Авторы:

Стародубова Антонина Владимировна, д.м.н., в.и.о. зав. отделом лечебного и профилактического питания, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт питания». Доцент кафедры факультетской терапии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова;
Кисляк Оксана Андреевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова;
Червякова Юлия Борисовна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова.

Резюме

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей причиной смерти у женщин, также как у мужчин, причем в абсолютных цифрах от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умирает больше женщин, чем мужчин. Существуют гендерные особенности формирования и течения ССЗ. Об особенностях формирования и течения ИБС у женщин известно меньше, чем у мужчин. Существует необходимость в разработке российских критериев для формирования групп повышенного риска возникновения ССЗ у женщин, в дальнейшем изучении особенностей течения ИБС, в поиске эффективных методов лечения и профилактики ССЗ у женщин.

Ключевые слова

Ишемическая болезнь сердца, сердечно-сосудистые заболевания, гендерные особенности, женщины.

Coronary heart disease in women

Starodubova AV, Kislyak OA, Chervyakova YB

Authors:

Antonina V. Starodubova, MD, Head of Department of therapeutic and preventive nutrition, Federal State Scientific Institution «Research Institute of Nutrition». Associate Professor of Faculty Therapy, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov;

Oksana A. Kislyak, MD, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov;

Julia B. Chervyakova, MD, PhD, Assistant of the Department of Faculty Therapy, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov.

Summary

Cardiovascular disease (CVD) represents the leading cause of death among women as well as men. The number of deaths due to CVD in women are greater than in men. There are significant gender-related differences concerning CVD. It is less known about CHD in women than in men. There is a need to develop a risk score scale for women in Russia, and for further investigations in the field of treatment and prevention of CVD in women.

Key words

coronary heart disease, cardiovascular disease, gender differences, women

Список сокращений

АБ	– атеросклеротическая бляшка
АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ОКС	– острый коронарный синдром
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
УЗИ	– ультразвуковое исследование

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей причиной смерти у женщин, также как у мужчин, причем в абсолютных цифрах от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умирает больше женщин, чем мужчин [1, 2]. В течение жизни риск возникновения ССЗ у мужчин выше, чем у женщин [3]. Но в последнее время в ряде развитых стран отмечается снижения риска развития ССЗ у мужчин на фоне повышения риска ССЗ у женщин [4].

Список традиционных факторов риска у мужчин и у женщин одинаков, но некоторые из них – курение, сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертензия, у женщин имеют большую значимость, чем у мужчин [5]. У молодых женщин при отсутствии 5 основных факторов риска: курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия и избыточная масса тела, ИБС и ССЗ встречаются редко. Но только 20% женщин < 40 лет удовлетворяют этим критериям низкого риска, в то время как 48% женщин имеют ≥ 3 метаболических фактора риска ИБС [6]. В РФ распространенность факторов риска, в т.ч. метаболических, среди женщин несколько выше, чем среди мужчин: повышенное артериальное давление (АД) 48,4% и 46,6%, избыточная масса тела 62,8% и 56,2%, ожирение 32,9% и 18,6%, уровень общего холестерина >5 ммоль/л 56,4% и 47,8%, соответственно [7].

Известно, что увеличение числа и сочетание нескольких факторов риска оказывает кумулятивный эффект на риск возникновения ССЗ как у мужчин,

так и у женщин [8]. В исследовании, длившемся > 30 лет, с участием женщин в возрасте 18–39 лет, исходно не имевших ССЗ, было установлено, что наиболее низкая заболеваемость ИБС была у женщин без факторов риска ССЗ. В то же время у женщин с одним фактором риска заболеваемость была выше в 2,4 раза, а у женщин с наличием ≥ 2 факторов риска – в 5,4 раза [6]. В Европе и в РФ наиболее распространена шкала оценки риска SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), а в США – Фремингемская шкала риска (Framingham Risk Score). Показано, что при использовании Фремингемской шкалы, учитывающей возраст, артериальную гипертензию (АГ), курение, сахарный диабет и гиперлипидемию, большинство людей среднего возраста классифицируется как пациенты с низким или умеренным риском, и $> 3/4$ женщин до 80 лет имеют 10-летний Фремингемский риск ССЗ $< 10\%$, что недостаточно точно отражает ситуацию [9]. Поэтому эксперты все чаще заявляют о необходимости кардиологических исследований с более широким включением женщин, и, что нужно учитывать специфические для женского пола факторы риска при прогнозе ССЗ у женщин. Специально для оценки сердечно-сосудистого риска у женщин в США был разработан алгоритм оценки риска Рейнольдса (Reynolds Risk Score). Основным отличием этой шкалы от Фремингемской является включение данных о семейном анамнезе по ССЗ и об уровнях высоко-чувствительного С-реактивного белка, а также учет уровня глики-

рованного гемоглобина у пациенток с сахарным диабетом. При использовании этой шкалы в исследовании Women's Health Study 15% женщин с умеренным риском были перекалифицированы в пациенток с высоким риском [10].

Гендерные особенности ИБС

Существуют половые различия жалоб и симптомов при стабильной ИБС, более частое «атипичное» предъясвление жалоб у женщин, особенно < 55 лет, но в связи с низкой настороженностью в отношении ССЗ у женщин, имеющиеся жалобы часто неверно трактуются и диагноз острого коронарного синдрома (ОКС) может быть не поставлен или выставлен поздно [11]. Во всех возрастных группах при ОКС у женщин типичные боли за грудиной встречаются реже, а вазомоторные и вегетативные симптомы чаще, чем у мужчин [12–14].

Оказалось, что прогноз у женщин с рецидивирующими болями и неокклюзионным поражением сосудов менее благоприятный, чем считали ранее, и он сильно зависит от количества имеющихся сердечно-сосудистых факторов риска. 5-летний риск сердечно-сосудистых событий у женщин, предъясвляющих жалобы, с неокклюзионным поражением коронарных артерий на ~ 50% выше, чем у женщин, предъясвляющих жалобы, но с нормальными коронарными артериями [15].

У женщин во всех возрастных группах реже встречается и в меньшей степени выражено обструктивное поражение коронарных артерий, чем у мужчин [16]. Описано, что морфология атеросклеротических бляшек (АБ) у мужчин и у женщин различается [17]. Состав АБ изменяется при наступлении менопаузы. У женщин в большей степени выражены воспалительные процессы в коронарных артериях, чем у мужчин. Тем не менее, считается, что прогрессирование атеросклероза у женщин среднего возраста происходит медленнее, наблюдается более диффузный характер атеросклероза, характерно поверхностное ремоделирование [18]. Эрозия АБ чаще встречается у женщин с ОКС в более молодом возрасте, в то время как у мужчин и у пожилых женщин чаще наблюдается классический разрыв АБ и последующее тромбообразование [19]. Эрозии АБ могут приводить к дистальной эмболизации микроэмболами и дисфункции микроваскулярной коронарной системы. У женщин чаще наблюдается ОКС без окклюзии коронарных артерий. По-видимому, микроваскулярная дисфункция и субэндокардиальная ишемия при неокклюзио-

ванных коронарных артериях играют более важную роль у женщин, чем у мужчин. В сонных артериях у женщин также реже возникают АБ, и они более стабильные, чем у мужчин [20]. Одновременно, в небольшой проспективной части исследования WISE (Women's Ischaemia Syndrome Evaluation) нарушение эндотелиальной функции у женщин с ИБС оказалось неблагоприятным прогностическим фактором [21]. Существует мнение, что микроваскулярное повреждение – нарушение вазомоторной и метаболической регуляции мелких коронарных артериол является одним из важных факторов риска ИБС у женщин, и определяет наличие стенокардии при отсутствии значимой окклюзии коронарных артерий [23–25].

Прогрессирование ССЗ зависит от соотношения между процессами повреждения и репарации. Эндогенная мобилизация эндотелиальных клеток-предшественников, играющих важную роль в процессах репарации, ассоциирована с улучшением процессов восстановления эндотелия, улучшением эндотелиальной функции, снижением атеросклеротического поражения сосудов. У здоровых женщин в репродуктивном возрасте стабильное число этих клеток (CD34+KDR+) было выше, чем у мужчин, а у женщин в постменопаузе не отличалось от их содержания у мужчин того же возраста. Эти различия отражают половые особенности сердечно-сосудистого профиля, сосудистой функции (эндотелиальной дисфункции) и толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии. Эндотелиальные клетки-предшественники у женщин активируются в соответствии с фазами менструального цикла, синхронизировано с уровнями циркулирующего 17-бетаэстрадиола, и, возможно, активно участвуют в защитных процессах у женщин до менопаузы. Экспериментальные работы на животных подтверждают важную роль эстрогена в стимуляции сосудистого восстановления [26].

Важная роль в регуляции сердечно-сосудистой системы отводится вегетативной нервной системе. Считается, что у мужчин выше активность симпатической нервной системы, а у женщин – парасимпатической. Различия могут быть обусловлены типом распределения жировой ткани, гормональными различиями, а также возрастом, наличием ожирения, воспаления, психосоциальных особенностей. Нарушения деятельности вегетативной нервной системы, измеряемые с помощью вариабельности сердечного ритма, также ассоциированы с протромбогенными изменениями у женщин с ИБС [27].

Коронарная ангиография является золотым стандартом в диагностике заболеваний коронарных артерий, но недостаточно хорошо подходит для диагностики у женщин среднего возраста, поскольку нарушения реакции сосудов, сосудистой реактивности могут играть более важную роль в появлении жалоб, чем наличие стеноза. В исследованиях было показано, что дополнительное измерение резерва коронарного кровотока может выявить нарушение коронарной вазореактивности у женщин с ангинальными жалобами и неокклюзирующим поражением коронарных артерий. Применение внутрисосудистого ультразвукового исследования (УЗИ) позволило обнаружить повышенную тромботическую активность у женщин со стабильной и нестабильной ИБС. Таким образом, для улучшения диагностики ИБС у женщин необходимо использование не только коронарной ангиографии, а также определение резерва коронарного кровотока и внутрисосудистого УЗИ, но это не всегда возможно. Рассматриваются возможности более широкого применения неинвазивных методов (перфузионной магнитно-резонансной томографии, радиосцинтиграфических исследований, компьютерной томографии-ангиографии) для выявления ИБС у женщин [28, 29].

Описаны гендерные различия в лечении и в исходах ОКС. В то время как при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST имеются равные преимущества ранних чрескожных коронарных вмешательств у мужчин и у женщин, то у пациентов с низким уровнем риска, с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST, терапевтические стратегии различаются. В исследованиях FRISCII (The Framingham and Fast Revascularization During Instability in Coronary Artery Disease) и RITA 3 (The Third Randomised Intervention Treatment of Angina trials) у пациентов с нестабильной стенокардией и отрицательными биомаркерами или у пациентов с низким уровнем риска с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST раннее инвазивное вмешательство приводило к снижению смертности у мужчин, но не у женщин [30, 31]. В исследовании WISE, повышенные уровни воспалительных биомаркеров были связаны с неблагоприятными исходами ИБС у женщин, независимо от наличия традиционных сердечно-сосудистых факторов риска. Женщины с ОКС, как правило, старше и у них больше факторов риска. Кроме того, у женщин меньше развита сеть коллатералей, меньше резервный коронарный кровоток, более

выражена микрососудистая дисфункция, что негативно сказывается на прогнозе. Смертность при неокклюзионном поражении коронарных артерий выше у женщин [32, 33]. Госпитальная смертность молодых женщин с ОКС также значительно выше, чем у мужчин того же возраста [34]. Кроме того, у женщин после коронарного вмешательства, особенно при использовании ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa, чаще бывают геморрагические осложнения, чем у мужчин [37–38].

Заключение

Таким образом, проблема сердечно-сосудистого и метаболического риска у женщин в РФ является актуальной. Несомненно, что имеются гендерные особенности формирования и течения ССЗ. При этом следует констатировать, что об особенностях формирования и течения ИБС у женщин известно значительно меньше, чем у мужчин. Существует необходимость в разработке российских критериев для формирования групп повышенного риска возникновения ССЗ у женщин, в дальнейшем изучении особенностей течения и лечения ИБС у пациентов женского пола, в поиске эффективных методов профилактики и лечения ССЗ у женщин.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

1. Women and health: today's evidence tomorrow's agenda. Geneva: World Health Organization 2009; 91p.
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129: e28–292.
3. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women – 2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123:1243–62.
4. Towfighi A, Zheng L, Ovbiagele B. Sex-specific trends in midlife coronary heart disease risk and prevalence. *Arch Intern Med*. 2009; 169: 1762–6.
5. Maas A, van der Schouw Y, Regitz-Zagrosek V, et al. Red alert for women's heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women. *Eur Heart J*. 2011; 32:1362–8.
6. Daviglius ML, Stamler J, Pirzada A, et al. Favorable cardiovascular risk profile in young women and long-term risk of cardiovascular and all-cause mortality. *JAMA*. 2004; 292:1588–92.
7. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, et al. European cardiovascular disease statistics 2012: European Society

- of Cardiology. Brussels: European Heart Network, Sophia Antipolis; 2012. 122 p.
8. Goff D, Lloyd-Jones D, Bennett G, et al. ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk 2013: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 129:S49–73.
 9. Yusuf S, Rangarajan S, Teo K, et al. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries. *N Engl J Med*. 2014; 371 (9): 818–27.
 10. Johnson BD, Shaw LJ, Buchthal SD, et al. Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease. *Circulation*. 2004; 109: 2993–9.
 11. Shaw LJ, Bugiardini R, BaireyMerz CN. Women and ischemic heart disease. Evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54:1561–75.
 12. Dey S, Flather MD, Devlin G, et al. Sex-related differences in the presentation, treatment and outcomes among patients with acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart*. 2009; 95:20–6.
 13. Kislyak OA, Starodubova AV, Hautieva FM, Kopelev AA. Myocardial infarction in overweight women and women with obesity. *Consilium Medicum*. 2010; 10:26–31. Russian (Кисляк О.А., Стародубова А.В., Хаутиева Ф.М., Копелев А.А. Инфаркт миокарда у женщин с избыточной массой тела и ожирением. *Consilium Medicum*. 2010; 10:26–31).
 14. Kotova DP, Starodubova AV. Age related changes of arteries in obese females. *Lechebnoe delo*. 2010; 4: 82–7. Russian (Котова Д.П., Стародубова А.В. Особенности возрастных изменений артерий у женщин с ожирением. *Лечебное дело*. 2010; 4: 82–7).
 15. Berger JS, Elliott L, Gallup D, et al. Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. *JAMA*. 2009; 302:874–82.
 16. Nicholls SJ, Wolski K, Sipahi I, et al. Rate of progression of coronary atherosclerotic plaque in women. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49:1546–51.
 17. Heer T, Schiele R, Schneider S, et al. Gender differences in acute myocardial infarction in the era of reperfusion (the MITRA registry). *Am J Cardiol*. 2002; 89: 511–7.
 18. Frink RJ. Gender gap, inflammation and acute coronary disease: are women resistant to atheroma growth? Observations at autopsy. *J Invasive Cardiol*. 2009; 21: 270–7.
 19. Shaw LJ, Bugiardini R, BaireyMerz CN. Women and ischemic heart disease. Evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54:1561–75.
 20. Hellings WE, Peeters W, Moll FL, et al. Composition of carotid atherosclerotic plaque is associated with cardiovascular outcome. A prognostic study. *Circulation*. 2010; 121:1941–50.
 21. Von Mering GO, Arant CB, Wessel TR, et al. Abnormal coronary vasomotion as a prognostic indicator of cardiovascular events in women. *Circulation*. 2004;109: 722–5.
 22. Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation*. 2010; 121: 2317–25.
 23. Nugent L, Mehta PK, BaireyMerz CN. Gender and microvascular angina. *J Thromb Thrombolysis*. 2011; 31:37–46.
 24. Wang J, Bingaman S, Huxley VH. Intrinsic sex-specific differences in microvascular endothelial cell phosphodiesterases. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010; 298:H1146–54.
 25. Podzolkov V, Vasilyeva L, Matveev V. Gender-specific microcirculatory features in healthy individuals. *Vrach (The Doctor)*. 2013; 3: 55–7. Russian (Подзолков В., Васильева Л., Матвеев В. Гендерные особенности микроциркуляции у здоровых лиц. *Врач*. 2013; 3: 55–7).
 26. Lemieux C, Cloutier I, Tanguay JF. Menstrual cycle influences endothelial progenitor cell regulation: a link to gender differences in vascular protection? *Int J Cardiol*. 2009; 136:200–10.
 27. Von Känel R, Orth-Gomér K. Autonomic function and prothrombotic activity in women after an acute coronary event. *J Womens Health*. 2008; 17:1331–7.
 28. Doyle M, Weinberg N, Pohost GM, et al. Prognostic value of global MR myocardial perfusion imaging in women with suspected myocardial ischemia and no obstructive coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 3:1030–6.
 29. Shaw LJ, Min JK, Narula J, et al. Sex differences in mortality associated with computed tomographic angiographic measurements of obstructive and nonobstructive coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010; 3:473–81.
 30. Clayton TC, Pocock SJ, Henderson RA, et al. Do men benefit more than women from an interventional strategy in patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction? The impact of gender in the RITA3 trial. *Eur Heart J*. 2004; 25:1641–50.
 31. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, et al. Early invasive versus conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA*. 2008; 300: 71–80.
 32. Arant CB, Wessel TR, Ridker PM, et al. Multimarker approach predicts adverse cardiovascular events in women evaluated for suspected ischemia. *Clin Cardiol*. 2009; 32: 244–50.
 33. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease. *Arch Intern Med*. 2009; 169: 843–50.
 34. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1999; 341:226–32.
 35. Alexander KP, Chen AY, Newby LK, et al. Sex differences in major bleeding with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: results from the CRUSADE initiative. *Circulation*. 2006; 114:1380–7.
 36. Kruk M, Pregowski J, Mintz GS, et al. Intravascular ultrasonic study of gender differences in ruptured coronary plaque

- morphology and its associated clinical presentation. *Am J Cardiol.* 2007; 100: 185–9.
37. Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update. *Circulation.* 2006; 113:898–918.
38. Shalnova SA, Evstifeeva SE, Deev AD, et al. Impact of the inflammatory and ischemic heart disease markers into the overall cardiovascular mortality in senile citizens of a large city (the data from SAHR trial). *Russ J Cardiol* 2015; 6 (122): 7–13. Russian (Шальнова С.А., Евстифеева С.Е., Деев А.Д. и др. Вклад маркеров воспаления и ишемической болезни сердца в общую и сердечно-сосудистую смертность у пожилых жителей мегаполиса (данные исследования SAHR). *Российский кардиологический журнал.* 2015; 6 (122): 7–13).