

Гендерные особенности ишемического инсульта



Л.А. Дзяк

На научном симпозиуме «Современные аспекты практической неврологии», проходившем 9-11 сентября 2009 г. в Ялте (АР Крым), внимание участников привлекла клиническая лекция заведующей кафедрой нервных болезней и нейрохирургии ФПО Днепропетровской государственной медицинской академии, доктора медицинских наук, профессора Людмилы Антоновны Дзяк, которая на основании данных доказательной медицины подробно рассмотрела гендерные аспекты эпидемиологии, этиологии, лечения и профилактики ишемического инсульта.

– анатомо-физиологические особенности сердечно-сосудистой системы у женщин и мужчин.

Пубертатный период характеризуется началом циклического функционирования гипоталамо-гипофизарной системы и половых желез с альтернативным влиянием стероидных половых гормонов (андрогенов и эстрогенов) на сердечно-сосудистую систему. По данным J. Reckelhoff (2001), у лиц женского пола уже в возрасте 16-18 лет систолическое артериальное давление (АД) в среднем на 10-14 мм рт. ст. ниже, чем у лиц мужского пола, а степень ночного снижения АД у девочек-подростков выше, чем у юношей.

В репродуктивном периоде гормональный контроль над работой сердечно-сосудистой системы подчиняется циклической выработке половых гормонов. В лютеиновую фазу цикла значительно снижается выработка эстрогенов, и именно в этот период женщины чаще обращаются к неврологам с мигреноподобными головными болями и другими проявлениями цереброваскулярной дисфункции.

Возрастзависимое повышение риска развития инсульта, как и другой сосудистой патологии, ученые в первую очередь пытались связать с эндокринным старением женщины в период менопаузы. Однако в исследовании G. Colditz et al. (1987), где были проанализированы данные 121 700 женщин, показано, что естественная менопауза не является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. По результатам исследования NHANES (Nation Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2004) с участием более 17 тыс. человек у женщин в возрасте 45-54 лет риск инсульта был в 2,39 раза выше, чем в аналогичной возрастной группе мужчин, однако естественная менопауза, протекающая без осложнений, не являлась достоверным предиктором смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Факторами риска развития инсульта были ишемическая болезнь сердца, объем талии, уровни АД и общего холестерина (Towfigh et al., 2007).

Эстрогены оказывают как прямое, так и опосредованное влияние на функцию сердечно-сосудистой системы. Прямые эффекты эстрогенов носят в основном ангио- и кардиопротективный характер:

- повышение продукции NO эндотелием и тромбоцитами;
- подавление роста гладкомышечных клеток;
- замедление процессов ремоделирования миокарда;
- стимуляция ангиогенеза;
- снижение сосудистого сопротивления.

В то же время некоторые опосредованные эффекты эстрогенов – повышение уровня триглицеридов, С-реактивного белка, протромбина, наоборот, являются факторами риска сердечно-сосудистой патологии. В связи с этим не прекращаются дискуссии на тему влияния заместительной гормональной терапии (ЗГТ) у женщин на риск сосудистых событий. Именно опосредованные эффекты эстрогенов вносят сомнения о пользе ЗГТ в профилактике инсульта.

Секреция мужских половых гормонов – андрогенов – подчиняется суточному ритму. Наибольшее их количество поступает в кровь в утренние часы, обеспечивая защиту от инсульта, поэтому утром инсульт чаще развивается у женщин, тогда как у мужчин цереброваскулярные катастрофы случаются преимущественно во второй половине дня.

Спектр кардио- и нейропротекторных механизмов тестостерона шире, чем у эстрогенов. Известно, что тестостерон подавляет такие важные факторы риска цереброваскулярной патологии, как инсулинорезистентность тканей, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия. Кроме того, этот гормон

модулирует толщину стенки левого желудочка сердца за счет анаболического влияния на кардиомиоциты, а также регулирует сосудистый тонус посредством влияния на работу калиевых каналов (сосудорасширяющий эффект) и высвобождение тромбосана (сосудосуживающий эффект). Тестостерон метаболизируется с образованием дигидротестостерона и эстрадиола, который так же, как и у женщин, оказывает геномопосредованное нейропротективное действие у мужчин.

Почему же даже у молодых мужчин развивается инсульт? В исследовании A. Vermeulen et al. (1996) изучались возрастные изменения метаболизма тестостерона. Оказалось, что уже с 35 лет у мужчин наблюдается прогрессирующее, с темпом около 2% в год, снижение уровней общего, свободного тестостерона при параллельном повышении уровня глобулина, связывающего половые стероиды. Таким образом, если у женщин при отсутствии эндокринных нарушений риск инсульта растет начиная с 50 лет и старше, то у мужчин гормональная защита сердечно-сосудистой системы менее долговечна.

По данным A. Tivesten et al. (2009), низкий уровень тестостерона является независимым предиктором инсульта и транзитной ишемической атаки, а уровень эстрадиола – независимым предиктором прогрессирования утолщения комплекса интима-медиа сонных артерий у мужчин среднего возраста. R. Fogap с соавт. (2005) обнаружили у мужчин обратную взаимосвязь содержания тестостерона с уровнями систолического и диастолического АД.

Еще одно исследование (А.Л. Верткин, Д.Ю. Пушкар, 2009) показало прямую зависимость частоты гипогонадизма от количества имеющихся у мужчины факторов сердечно-сосудистого риска и заболеваний. В группе пациентов с коморбидностью артериальной гипертензии, ишемической болезнью сердца, сахарного диабета 2 типа и ожирения процент гипогонадизма достигал 97% по сравнению с 10% в группе практически здоровых мужчин и 17,9% – у мужчин с артериальной гипертензией. Это косвенно подтверждает гипотезу о том, что низкий уровень тестостерона является самостоятельным фактором сердечно-сосудистого риска у мужчин.

Эндокринные гендерные различия отражаются на значимости других изученных факторов риска инсульта у мужчин и женщин. Так, по данным некоторых авторов (J.M. Holroyd-Leduc et al., 2000; M. Kapral et al., 2005; A. DiCarlo et al., 2003; M. Niewada et al., 2005) у мужчин более значимый вклад в формирование риска развития инсульта вносят заболевания сердца, периферических артерий, инфаркт миокарда, злоупотребление алкоголем, курение, сахарный диабет, в то время как для женщин более важными факторами риска инсульта являются фибрилляция предсердий и артериальная гипертензия. В целом высказывается мнение о том, что принадлежность к мужскому полу является самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (мужчины переносят их в более раннем возрасте).

По данным большинства исследователей, гипогонадизм у мужчин ассоциируется со снижением уровня липопротеидов высокой плотности и повышением уровня триглицеридов, в то время как корреляция уровня тестостерона с уровнем липопротеидов низкой плотности и общим холестерином не подтверждена. Возможно, поэтому статины не оказывают должного гиполлипидемического эффекта у мужчин с низким уровнем тестостерона.

Половые различия отмечаются и в структуре подтипов ишемического инсульта: у мужчин чаще развивается атеросклеротический и лакунарный инсульты, у женщин – кардиоэмболический. По данным исследования Oxford Community Stroke Project,

у женщин чаще наблюдались обширные инфаркты в каротидном бассейне, чем в вертебробазилярном (M. Kapral et al., 2005; N. Niewada et al., 2005).

Анализируя данные регистров инсульта, многие авторы указывали на то, что у женщин шансы поступления в стационар в пределах 3-5 ч от начала симптомов были на 10-30% ниже, чем у мужчин (R.T.F. Cheung, 2001; J. Barr et al., 2006; C. Foerch et al., 2007). Среди возможных причин у женщин авторы исследований назвали социальные факторы (одиночество) и более частое проявление инсульта атипичными симптомами. Гендерные различия симптомокомплекса ишемического инсульта подробно изучались M. Eileen и C. Cassels (2009). Было показано, что у женщин достоверно чаще, чем у мужчин, наблюдаются такие «неклассические» для инсульта симптомы, как изменение поведения, дезориентация, эйфория и усталость.

Данные целого ряда исследований (E. Glager et al., 2003; C. Simpson et al., 2005; J. Holroyd-Leduc et al., 2000) свидетельствуют о том, что на этапе стационарного лечения инсульта у женщин реже по сравнению с мужчинами применяются антиагрегантные препараты, варфарин и статины.

Согласно базе данных более чем 366 тыс. пациентов, госпитализированных по поводу инсульта в США с 1999 по 2004 г., тромболитическую терапию альтеплазой получили 0,9% женщин и 1,4% мужчин (H. Schumacher et al., 2007). Метаанализ 18 исследований (A. Bratt et al., 2009) подтвердил, что у женщин медикаментозный тромболитизис проводился на 30% реже, чем у мужчин. Имеются данные о различиях в эффективности фибринолиза: мужчины в 3 раза чаще, чем женщины, достигали функциональной независимости в течение 3 мес после проведения тромболитизиса, а у женщин в постменопаузе независимости от приема ЗГТ выше риск отсутствия ответа на введение tPA (S.V. Mitchell, 2007; J. Gargano и соавт., 2007; A. Klein, 2008).

В текущем году гендерные особенности функциональных исходов и осложнений изучались по данным шведского регистра инсульта. Анализ 24 633 клинических случаев выявил, что у женщин заболевание чаще осложняется нарушениями сознания и тромбозами глубоких вен, а у мужчин – пневмонией. При этом женщины демонстрировали худшие показатели трехмесячной выживаемости и реже выписывались домой в течение первых трех месяцев от начала инсульта.

Отдельного внимания заслуживают половые различия в эффективности профилактики инсульта. Так, самый назначаемый антиагрегант – ацетилсалициловая кислота в равной степени эффективна во вторичной профилактике как у мужчин, так и у женщин, однако в отношении первичной профилактики метаанализ 6 рандомизированных исследований установил, что ацетилсалициловая кислота снижает риск инсульта на 24% у женщин, но не оказывает эффекта у мужчин (Berger et al., 2006). Подвергается сомнению эффективность статинов в стратегии профилактики цереброваскулярных событий у мужчин с пониженным уровнем тестостерона.

В целом, несмотря на отсутствие в национальных и международных экспертных рекомендациях гендерной дифференциации лечебных подходов, для отдельных лекарственных средств существует дефицит данных в отношении их эффективности у женщин или мужчин. Из 300 новых препаратов, представленных для регистрации в FDA (США) за период с 1995 по 2000 год, только для 163 были доступны данные о клинической эффективности отдельно в женской и мужской субпопуляциях.

Подготовил Дмитрий Молчанов

