

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постклимактерическом периоде и профилактические методы их снижения (обзор литературы)

Л.А. Николенко¹, Ж.А. Голощапова², Е.С. Головнева³, Е.С. Николенко³

¹ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Челябинск, Россия

²ОГУЗ ЦОСМП «Челябинский государственный институт лазерной хирургии», Челябинск, Россия

³ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, Россия

Для цитирования. Николенко Л.А., Голощапова Ж.А., Головнева Е.С., Николенко Е.С. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постклимактерическом периоде и профилактические методы их снижения (обзор литературы) // РМЖ. 2016. № 1. С. 1–1.

В настоящее время все больше внимания уделяется развитию сердечно-сосудистых нарушений у женщин в постменопаузе [1–4]. За последние 30–40 лет продолжительность жизни женщин увеличилась, соответственно увеличился и возраст наступления менопаузы. После наступления менопаузы более чем у половины женщин отмечается увеличение массы тела, которое приводит к формированию менопаузального метаболического синдрома (ММС). Главные его проявления – абдоминальное ожирение, дислипидемия и нарушение углеводного обмена. К основным клинико-лабораторным показателям ММС относятся: увеличение окружности талии (более 88 см), гипертриглицеридемия (более 1,7 ммоль/л), низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛВП) (менее 1,29 ммоль/л), повышение АД (более 130/85 мм рт. ст.), увеличение уровня глюкозы в плазме крови натощак (более 6,1 ммоль/л) – наличия этих признаков достаточно для постановки диагноза ММС [5, 6].

ММС представляет собой совокупность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин в постменопаузе и обусловлен дефицитом эстрогенов, который служит одним из пусковых механизмов развития нарушений функции эндотелия и последующего атерогенеза [7, 8].

Практически все метаболические нарушения, возникающие после наступления менопаузы, взаимосвязаны и еще более усугубляют неблагоприятное влияние дефицита половых стероидов на сердечно-сосудистую систему. Особенно это касается инсулинорезистентности, которая считается ключевым признаком ММС и практически всегда сочетается с абдоминальным ожирением. Известно, что женские половые гормоны контролируют обмен жиров и углеводов в организме, ускоряя расщепление жиров и подавляя синтез липидных фракций, способствующих развитию атеросклероза. Постепенное снижение уровня эстрогенов в перименопаузе приводит к нарушению липидного обмена атерогенного характера – достоверному повышению содержания в крови общего холестерина, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности (ЛНП) при снижении ЛВП и формированию инсулинорезистентности, что и обуславливает склонность к увеличению массы тела в климактерический период [8, 9]. Висцеральная жировая ткань оказывает непосредственное влияние на печень и является метаболически более активной, чем подкожная клетчатка, в ней происходят как процессы липогенеза, так и процессы липолиза. Прямое поступление сво-

бодных жирных кислот, а также других биологически активных субстанций, секретируемых висцеральной жировой тканью, в печень, по мнению ряда исследователей, представляет собой один из патогенетических механизмов развития инсулинорезистентности [10]. Еще в 1956 г. J. Vague отметил большую частоту ССЗ у больных с центральным абдоминальным типом ожирения. В настоящее время абдоминальный тип ожирения является составной частью так называемого ММС, или синдрома Х [11]. Исследования подтвердили выраженную корреляцию между степенью развития висцеральной жировой ткани и величиной окружности талии. Окружность талии более 100 см в возрасте до 40 лет и более 90 см в возрасте 40–60 лет как у мужчин, так и у женщин служит показателем абдоминально-висцерального ожирения. В отличие от общей тучности, висцеральный тип ожирения в комбинации с другими компонентами ММС является наиболее важным предиктором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Величина соотношения окружности талии и окружности бедер у женщины более 0,85 указывает на распределение жировой ткани, неблагоприятное для организма, при котором, как правило, развиваются метаболические нарушения, и существенно повышается риск ССЗ и сахарного диабета (СД) даже на фоне нормальной массы тела [2].

Повышение уровня инсулина в плазме крови натощак является изолированным фактором риска ишемической болезни сердца (ИБС). Инсулинорезистентность и сопутствующая ей компенсаторная гиперинсулинемия в большой степени обуславливают нарушения со стороны свертывающей системы крови. Многочисленные экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что интенсивность воспаления в атеросклеротической бляшке связана с процессами тромбообразования, происходящими на ее поверхности. В патогенез тромбообразования вовлекаются механизмы, ассоциированные с нарушением углеводного обмена: гипергликемия, дефицит инсулина и инсулинорезистентность, метаболические и клеточные нарушения и др. Претерпевают изменения и другие звенья гемостаза: чрезмерно повышается концентрация факторов коагуляции в плазме крови – фактора VII, тромбина, тканевого фактора, одновременно снижается уровень эндогенных антикоагулянтов – протеина С и тромбомодулина, а также усиливается синтез ингибитора фибринолиза. Тромбоциты первыми реагируют на разрыв атеросклеротической бляшки и образуют тромбоцитарную пробку. Поэтому возрастание их активности считается

важной составляющей атеросклероза и непосредственной причиной развития острых сосудистых катастроф, таких как инфаркт миокарда и инсульт. Активность тромбоцитов находится под постоянным угнетающим влиянием оксида азота (NO), высвобождаемого эндотелиоцитами. Уменьшение биодоступности NO, наблюдаемое как у больных с ИБС и хронической сердечной недостаточностью, так и в экспериментальных условиях при блокаде синтетазы NO, приводит к реципрокному повышению активности клеток крови, прежде всего тромбоцитов, с возрастанием протромбогенного потенциала, и может являться одной из причин повышенного риска развития инфаркта миокарда [12].

Женские половые гормоны оказывают существенное влияние на состояние сосудистого тонуса как периферических, так и коронарных артерий. Прежде всего, это обусловлено способностью эстрогенов увеличивать уровень NO, являющегося эндогенным фактором сосудистой релаксации, а также повышать его биодоступность, что приводит к возрастанию резерва вазодилатации. Кроме того, эстрогены обладают способностью блокировать кальциевые каналы. Результаты исследований рецепции эстрогенов и прогестинов показали, что с возрастом снижается реактивность тканей к действию гормонов в связи со снижением числа специфических рецепторов в клетках [13]. Эндотелиальная дисфункция во время климакса может стать непосредственной причиной возникновения микрососудистой формы ИБС и самостоятельным фактором риска атеросклероза [2].

В исследовании ARIC (The Atherosclerosis Risk In Communities) анализ факторов риска показал наличие связи между развитием ИБС и гипомагнемией. Часто у пациентов с ССЗ выявляется СД 2-го типа, при котором усиливается дефицит магния, особенно в пожилом возрасте [14]. Механизмы влияния дефицита магния связывают с активацией оксидативного стресса в соединитель-

ной ткани, повышением активности протеолитических ферментов, нарушением пролиферативных, миграционных и адгезивных характеристик эндотелия [15, 16]. За счет способности стимулировать синтез NO и участия в агрегации тромбоцитов магний влияет на функцию эндотелия. Доказано, что дефицит магния увеличивает активность тромбоксана A₂, что, как известно, сопровождается повреждением эндотелия и гиперкоагуляцией. Дисбаланс Ca²⁺:Mg²⁺ является ведущим в реализации избыточного тромбообразования на фоне дефицита магния, который оказывает собственные эффекты на эритроциты и тромбоциты. Существуют доказательства взаимосвязи дефицита магния и атеросклероза. Показано, что дефицит магния ассоциируется с повышением уровня общего

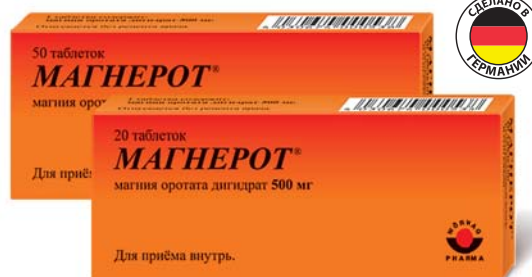


рег. №: П N012966/01

МАГНЕРОТ®
магния орота дигидрат 500 мг

Носите на здоровье!

- Обеспечивает направленный транспорт магния в миоциты¹
- Рекомендован для коррекции состояний, вызванных дефицитом магния, в том числе во время беременности²
- Нормализует внутриклеточное содержание калия и кальция³
- Может применяться в течение длительного времени⁴



1. Т. Е. Морозова, О. С. Дурнцева «Препараты магния в кардиологической практике», Лечащий врач, № 4, 2014.
2. В. И. Кулаков «Применение Магнерота в акушерской практике». Инструктивное письмо № 97 от 09.06.2006 Российского общества акушеров-гинекологов.
3. Н. Ю. Семиголовский «Дефицит магния как общемедицинская проблема», Трудный пациент, № 7, 2007.
4. Инструкция по медицинскому применению.



холестерина, липидов низкой плотности, триглицеридов, снижением активности лецитинхолестероламинотрансферазы и липопротеинлипазы, повышением активности ГМК-КоА-редуктазы [17]. Наиболее выраженный дефицит магния имеет место у пациентов с повышенным содержанием атерогенных липидов. С учетом антиатерогенных эффектов препаратов магния коррекция его дефицита также может способствовать замедлению прогрессирования ИБС [14]. Известна важная роль дефицита магния в возникновении метаболического синдрома, в частности в сочетании с высоким потреблением фруктозы [16, 18]. Экспериментальными, клиническими и эпидемиологическими исследованиями убедительно доказана роль низкого потребления магния в возникновении инсулинорезистентности, повышение содержания магния в пище повышает чувствительность к инсулину у больных СД 2-го типа [19, 20].

В России, по данным эпидемиологических исследований, около 30% жителей получают в день менее 70% суточной дозы магния, при этом недостаток магния манифестируется у женщин в 1,3 раза чаще, чем у мужчин, т. к. женщины более чувствительны к дефициту магния и в норме имеют более высокие депонированные его концентрации [19, 21, 22]. В формировании дефицита биоэлемента у человека в современных условиях на первый план выходят употребление рафинированных продуктов питания и стресс. Очень распространен ятрогенный дефицит магния. Лидерами по увеличению потерь магния и калия являются диуретики. Кофеин, теобромин, никотин, алкоголь способствуют выходу магния из клеток во внеклеточную среду, усиливают экскрецию ионов Mg^{2+} с мочой [19, 21]. Дополнительный прием магния (**Магнерот**) на фоне менопаузальной гипоэстрогении поддерживает остеогенез, предотвращает резорбцию кости и увеличивает ее динамическую силу.

Ряд авторов заключают, что менопаузальная гормональная терапия (МГТ) может быть важным методом профилактики ИБС у женщин в постклимактерическом периоде [23–29]. В ноябре 2012 г. Международное общество по менопаузе (International Menopause Society – IMS) с участием других заинтересованных медицинских ассоциаций с целью достижения глобального консенсуса по использованию гормональной терапии и обновления рекомендаций IMS 2011 г. разработало Глобальное консенсусное заявление (Global Consensus Statement) [30]. Через 10 лет после первой публикации результатов исследования «Инициатива во имя здоровья женщин» (Women's Health Initiative – WHI) атмосфера вокруг проблемы МГТ проясняется и становится все более прагматичной. Маятник качнулся в обратную сторону от максимально отрицательного отношения к МГТ, прежде всего, в результате подтверждения важности возраста на момент ее начала и хорошего профиля безопасности у женщин моложе 60 лет.

Результаты крупных рандомизированных клинических исследований показали отсутствие значительной связи МГТ и риска инсульта, снижение числа сердечно-сосудистых событий и отсутствие повышенной частоты каких-либо форм рака, в том числе РМЖ [27, 29].

Таким образом, ССЗ являются главной причиной заболеваемости и смертности женщин в постменопаузе. Большинство коронарных событий могли бы быть предотвращены, если бы пациентки пожилого возраста придерживались принципов рекомендуемого образа жизни, таких как соблюдение диеты, выполнение физических упражнений, коррекция веса и отказ от курения. МГТ – это не стандартный режим лечения, назначенный стандартной женщине. Подход к выбору МГТ должен

учитывать как медицинское обоснование, так и предпочтения пациентки, с учетом наличия соматических заболеваний или противопоказаний. А своевременная диагностика магнидефицитных состояний и их незамедлительная коррекция с помощью адаптированной диеты и препаратов магния (**Магнерот**) с профилактической и лечебной целью значительно улучшат показатели уровня жизни у этой группы больных.

Литература

- Архипова Л.В., Гуревич М.А. Особенности ишемической болезни сердца в женской популяции // Актуальные вопросы болезни сердца и сосудов. 2011. № 1. С. 55–57.
- Гуревич М.А., Мравян С.Р., Григорьева Н.М. Ишемическая болезнь сердца у женщин // Трудный пациент. 2006. № 12 (4). С. 5–11.
- Манухин И.Б., Тактаров В.Г., Шмелева С.В. Здоровье женщины в климактерии. Руководство для врачей. Москва, 2010. 156 с.
- Тереженко С.Н., Ускач Т.М., Косицина И.В. Особенности сердечно-сосудистых заболеваний и их лечение у женщин // Кардиология. 2006. № 1. С. 98–102.
- Григорян О.Р., Анциферов М.Б. Заместительная гормональная терапия у женщин, больных сахарным диабетом, в период пери- и постменопаузы // Руководство для врачей. Москва, 2001. С. 16.
- Григорян О.Р., Андреева Е.Н. Менопаузальный синдром у женщин с нарушениями углеводного обмена. Взгляд гинеколога-эндокринолога // Трудный пациент. 2007. № 9 (5). – С. 29–34.
- Ларева Н.В., Говорин Е.В., Лузина Е.В. Дисбаланс жирных кислот и формирование дисфункции эндотелия у женщин в постменопаузе // Клин. лаб. диагн. 2012. № 8. С. 11–14.
- Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. Руководство для врачей. Москва, 2003. 498 с.
- Bass K., Newschaffer C., Klag M., Bush T. Plasma lipoprotein levels as predictor of cardiovascular death in women // Arch Intern Med. 1993. Vol. 153. P. 2209–2216.
- Анциферов М.Б., Дорофеева, Л.Г. Опыт применения препарата Меридиа в практике лечения сахарного диабета типа 2 с ожирением // РМЖ. 2002. № 2 (1). С. 92–94.
- Макацария А.Д. Метаболический синдром в акушерстве и гинекологии // Москва: Мед. информ. агентство, 2006. 480 с.
- Harrison P. Platelet function analysis // Blood Rev. 2005. Vol. 19. P. 111–123.
- Natoli A.K. Sex steroids modulate human aortic smooth muscle cell matrix protein deposition and matrix metalloproteinase expression // Hypertension. 2005. Vol. 46 (5). P. 1129–1134.
- Шилов А.М. Дефицит магния и сердечно-сосудистые заболевания // Врач. 2012. № 7. С. 23.
- Baldoli E. Silencing TRPM7 mimics the effects of magnesium deficiency in human microvascular endothelial cells // Angiogenesis. 2012. Vol. 15 (3). P. 47–57.
- Rayssiguier Y. Magnesium deficiency and metabolic syndrome: stress and inflammation may reflect calcium activation // Magnes Res. 2010. Vol. 23 (2). P. 73–80.
- Rosenfeldt F. Metabolic supplementation with orotic acid and magnesium orotate // Cardiovasc. Drugs Ther. 1998. Vol. 12 (2). P. 147–152.
- Rayssiguier Y., Nowacki W., Rock E. A high fructose consumption combined with low dietary magnesium intake may increase the incidence of the metabolic syndrome by inducing inflammation // Magnes Res. 2006. Vol. 19 (4). P. 237–243.
- Громова, О.А. Магний и пиридоксин // Обучающие программы Юнеско. Москва, 2006. 176 с.
- Barbato J.E., Zuckerbraun B.S., Overbaas M. et al. Nitric oxide modulates vascular inflammation and intimal hyperplasia in insulin resistance and metabolic syndrome // J. Physiol. Heart. Circ. 2005. Vol. 289. P. 228–236.
- Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в неврологии // Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 304 с.
- Низовцева О.А. Комплексная терапия сердечно-сосудистых заболеваний и дефицит магния // Трудный пациент. 2014. № 7. С. 45–48.
- Кудряшова О.Ю., Затайшиков Д.А., Сидоренко Б.А. Возможная роль эстрогенов в профилактике и лечении атеросклероза у женщин после наступления менопаузы // Кардиология. 1998. № 4. С. 51–61.
- Hameed A. Effect of oral and injectable contraceptives on serum calcium, magnesium and phosphorus in women // Med. Coll. Abbottabad. 2001. Vol. 13 (3). P. 24–25.
- Herrington D., Reboussin D., Brosnihan B. et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis // N Eng J Med. 2000. P. 522–529.
- Mosca L. Epidemiology and prevention of heart disease. In: Douglas P.S., ed. Cardiovascular Health and Disease in Women. New York: WB Saunders, 2002. Vol. 1. P. 23–28.
- Chlebowski R.T., Anderson G. C hanging concepts: menopausal hormone therapy and breast cancer // J Natl Cancer Inst. 2012. Vol. 104. P. 517–27.
- Schierbeck L.L., Rejmark L., Tofteng C.L. et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: Randomised trial. BMJ 2012. doi:

10.1136/bmj.e6409.

29. Shapiro S., Farmer R.D.T., Mueck A.O., Seaman H., Stevenson J.C. Does hormone therapy cause breast cancer? An application of causal principles to three studies. Part 3. The Women's Health Initiative: estrogen plus progestogen // *J Fam Plann Reprod Health Care* 2011. Vol. 37. P. 165–72.
30. De Villiers T.J., Gass M.L., Haines C.J., Hall J.E., Lobo R.A., Pierroz D.D., Rees M. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy // *Climacteric*. 2013. Vol. 16. P. 203–204.
31. Whiteley L., Padmanabhan S., Hole D., Isles C. Should Diabetes Be Coronary Heart Disease Risk Equivalent? Results from 25 years of follow-up in the Renfrew and Paisley Survey // *Diabetes Care*. 2005. Vol. 28. P. 1588–1593.
32. De Villiers T.J., Pines A., Panay N., Gambacciani M., Archer D.F., Baber R.J., Davis S.R., Gompel A.A., Henderson V.W., Langer R., Lobo R.A., Plu-Bureau G., Sturdee D.W. On behalf of the International Menopause Society. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health // *Climacteric* 2013. Vol. 16. P. 316–337.
33. Балан В.Е., Андреева Е.Н., Ильина Л.М. ЗГТ и рак молочной железы: хронология научных доказательств и причины необоснованного устойчивого страха. Обзор // *Проблемы репродукции*. 2013. № 4. С. 94–102.