

УДК 615.825:613.25:616.831-005.1

DOI: 10.22141/2224-0721.8.80.2016.89533

ГЛУГОВСЬКА С.В.

ОКУ «Чернівецький обласний ендокринологічний центр», м. Чернівці, Україна

## ПОРУШЕННЯ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ В ЖІНОК З НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯМ

**Резюме.** Цереброваскулярні захворювання — одні з найбільш дезадаптуючих розладів людського організму. При цьому в жіночій популяції порівняно з чоловічою порушення мозкового кровообігу виникають істотно пізніше. Інсульти у жінок характеризуються більш високою частотою традиційних чинників ризику, таких як артеріальна гіпертензія, миготлива аритмія, а також наявністю специфічних чинників (використання пероральних контрацептивів і періоди вагітності). Крім того, у жінок порівняно з чоловіками більша частка тяжких інсультів, вища частота ускладнень і випадків тяжкої інвалідизації після інсульту. У формуванні статевих відмінностей при цереброваскулярній патології беруть участь як гормональні механізми, так і інші чинники, не пов'язані з впливом репродуктивних гормонів. Розуміння цих закономірностей важливе для розробки стратифікованих підходів до надання допомоги жінкам із цереброваскулярними захворюваннями.

**Ключові слова:** ожиріння; надмірна маса тіла; цереброваскулярні захворювання; гендерні особливості

У загальній популяції серед осіб середнього і літнього віку більшість становлять жінки. Попри вищу тривалість життя, старші вікові категорії жіночої популяції порівняно з чоловічою характеризуються нижчими показниками якості життя. Однією з основних причин смертності і інвалідизації у жінок в розвинених країнах розглядають серцево-судинні захворювання (ССЗ), серед яких ішемічна хвороба серця і гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК) посідають провідні положення. У жінок віком 70 років і старше близько 54 % усіх випадків смертності і 39 % випадків інвалідизації пов'язані із ССЗ, тоді як серед жінок віком від 50 до 69 років ці показники істотно нижчі (31 і 18 % відповідно) (Salomon J. et al., 2012). У жінок вікової категорії 50–69 років за показником кількості потенційних років життя, втрачених внаслідок передчасної смерті і непрацездатності, DALY (Disability-adjusted life year) інсульт посідає третє місце. Загалом у жіночій популяції зростання захворюваності на ССЗ спостерігається на 10 років пізніше, ніж у чоловіків, і асоційоване з настанням перименопаузального періоду (Stevenson J., 2011).

Ще в 1970-х роках Фремінгемське дослідження показало, що менопауза належить до незалежних чинників ризику ССЗ. У жінок в клімактеричному періоді на тлі вікової перебудови організму виникають симптоми, що вказують на дефіцит статевих гормонів із зниженням якості життя. Поєднання ССЗ і традиційних факторів

ризиків (ФР), таких як артеріальна гіпертензія (АГ) і захворювання коронарних артерій, різко зростає з початком менопаузи і продовжує збільшуватися впродовж усього періоду менопаузи (Tabееva G.R., 2016). Цю закономірність пов'язують зі зниженням протективної ролі репродуктивних стероїдів у жінок в менопаузі і зростанням впливу інших, пов'язаних із дефіцитом естрогенів і порушенням секреції прогестерону, метаболічних порушень, а також змін способу життя, притаманних цьому періоду життя. Спостерігається і вираженіший вплив інших традиційних ФР, таких як паління, зниження фізичної активності, дисліпідемія і порушення сну (Chomistek A. et al., 2013). Зіставлення ключових показників захворюваності, смертності, впливу традиційних ФР виявляє значні відмінності між жіночою і чоловічою популяціями в старших вікових категоріях (Reeves M.J. et al., 2008).

Щороку у світі реєструється 15 млн інсультів (Redon J. et al., 2011), незважаючи на те, що вже в період з 1970 по 1979 р. у розвинених країнах відзначалося зниження їх числа на 42 % (Feigin V.L. et al., 2009). Характерно, що це зниження було істотнішим у чоловічій популяції. Так, аналіз даних Framingham Heart Study показав зниження цього показника на 30,3 % у чоловіків і на 17,8 % у жінок в період з 1950 до 2004 р. (Carandang R. et al., 2006). У деяких дослідженнях показано підвищення частоти інсультів у жінок старшого віку, що пов'язують

із зростанням поширеності ожиріння і метаболічного синдрому (Redon J. et al., 2011).

Хоча поширеність інсультів збільшується з віком серед осіб обох статей, вища частота інсультів у віковій категорії понад 85 років серед жінок безпосередньо пов'язана з більш високою тривалістю життя. За показниками смертності внаслідок інсульту також виявляються очевидні статеві відмінності. Так, за даними дослідження Всесвітньої організації охорони здоров'я, проведеного у 39 країнах Європи і Центральної Азії (Redon J. et al., 2011), виявлені більш високі показники смертності від інсультів серед жінок порівняно з чоловіками, причому 60 % випадків припадало на вік понад 75 років, і лише 4 % випадків спостерігалось серед осіб, молодших за 55 років.

Аналіз бази даних Centers for Disease Control and Prevention WONDER в США показав подібні результати. Так, у жінок віком 45–74 роки рівень смертності від інсульту нижчий, ніж у чоловіків цього віку, і жінки захворюють на інсульт внаслідок тих самих чинників ризику, але істотно пізніше. Ці особливості пов'язані зі зниженням функціональної активності естрогенів в менопаузі, а з іншого боку, обговорюється можлива участь й інших чинників. Наприклад, у жінок віком 75 років і старше на момент захворювання вищий показник мультиморбідності й істотно нижчий рівень соціальної підтримки (Reeves M.J. et al., 2008).

Фундаментальним підходом у профілактиці інсультів є боротьба з ФР, тому стратифікація профілактичних заходів за статевими відмінностями є дуже перспективною. Традиційні чинники ризику інсульту містять АГ, цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, гіперліпідемію, миготливу аритмію, паління, надмірну масу тіла, метаболічний синдром і захворювання коронарних артерій. Іншими можливими ФР вважають гіпергомоцистемію і гіперкоагуляційні стани. Модифікація цих чинників дозволяє досягнути стійкого зниження частоти інсультів за останні 40 років. Між тим акумуляція різних ФР характерніша для жінок, оскільки вік виникнення інсульту у них вищий, ніж у чоловіків (Roger V.L. et al., 2011).

У жінок порівняно з чоловіками виникають пізніше не лише інсульти, але й інші ССЗ, наприклад АГ, а також центральне ожиріння і гіперліпідемія дебютують пізніше.

Спостерігаються статеві відмінності в профілі ФР між чоловіками і жінками. Наприклад, фібриляція передсердя і АГ (артеріальний тиск (АТ) > 140/90 мм рт.ст.) при інсультах частіше відзначаються у жінок порівняно з чоловіками (Bushnell C.D., 2008), а АГ трапляється частіше у молодших чоловіків.

Гормонально зумовлені чинники також пов'язані з ризиком інсульту як у чоловіків, так і у жінок. У жінок відзначається чіткий вплив таких чинників, як використання пероральних контрацептивів і більша кількість вагітностей. Крім того, збільшення ризику інсульту значимо підвищується в післяпологовий і постменопаузальний періоди. Саме у менопаузі частіше спостерігається збільшення маси тіла, зростання числа метаболічних розладів і підвищення рівня АТ, що є ФР інсульту (Lisabeth L., Bushnell C., 2012). У чоловіків

домінують такі ФР, як захворювання серця, інфаркт міокарда, захворювання периферичних артерій, ЦД 2-го типу, зловживання алкоголем і паління.

При цьому відмінності стосуються не лише розподілу ФР, але й ступеня їх впливу. Наприклад, навіть якщо ЦД 2-го типу частіше трапляється у чоловіків з інсультом, його відносний ризик (ВР) у жінок вищий (ВР = 2,1–6,6 для жінок; ВР = 1,3–2,3 для чоловіків) (Haast R.A.M. et al., 2012). Подібні відмінності спостерігаються відносно впливу метаболічного синдрому (ВР = 1,3–3,1 для жінок; ВР = 0,6–1,9 для чоловіків) і паління (ВР = 1,78–2,33 для жінок; ВР = 1,66–2,00 для чоловіків), вплив яких на ризик інсульту вищий у жінок (Feigin V.L. et al., 2009).

Загалом близько 87 % усіх випадків ГПМК становлять ішемічні інсульти. Ішемічний інсульт і внутрішньомозковий крововилив спостерігаються частіше у чоловіків (співвідношення чоловіки : жінки — 1,5 : 1,6), тоді як субарахноїдальний крововилив частіше трапляється у жінок з незначними коливаннями цих показників залежно від віку (Feigin V.L. et al., 2009).

Відповідно до даних National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), частка тяжких інсультів (> 7 балів за NIHSS) істотно більша у жінок (44 %), ніж у чоловіків (36 %) (Gall S.L. et al., 2010). Більше того, у пацієнтів жіночої статі вища частота госпітальних медичних ускладнень інсульту, а серед жінок, які вижили, частота тяжкої інвалідизації також вища порівняно з чоловіками.

Очевидно, це пов'язано з тим фактом, що жінки на момент виникнення інсульту старші за віком і частіше мешкають самотньо, що призводить до відстроченої госпіталізації (Reeves M.J. et al., 2008). Відмінності перебігу реабілітаційного періоду також стосуються усіх ключових сфер повсякденного функціонування.

Клінічні спостереження за пацієнтами в різні терміни відновного періоду після інсульту виявляють і деякі відмінності в ефектах лікувальних впливів у чоловіків і жінок (Gall S.L. et al., 2010). З одного боку, це пояснюється відмінностями доінсультного стану. Як вже відзначалося, жінки на момент інсульту старші за віком і частіше самотні, тому у них порівняно з чоловіками госпіталізація після початку симптомів інсульту здійснюється значно пізніше. Жінки в цьому віці початково мають істотно гірший рівень повсякденного функціонування, і серед них істотно вища частка осіб, які мешкають в спеціалізованих установах. Крім того, є й певні особливості клінічних проявів інсультів у жінок. Жінки набагато рідше страждають від дизартрії, атаксії або парестезії, ніж чоловіки, але помітно частіше у них виникають проблеми з нетриманням сечі, напади втрати свідомості, а також різноманітні зорові порушення і дисфазія (Gall S.L. et al., 2010).

Клінічні дослідження гострого і відновного періодів інсультів показують, що вплив таких терапевтичних стратегій, як тромболізис, хірургія сонних артерій, реабілітаційні програми і профілактичні заходи, що здійснюються на амбулаторній ланці, також може відрізнятись у чоловіків і жінок. Іншими є і вторинні результати інсультів, що містять депресію, залежність, у тому числі до лікарських препаратів, алкоголю, повторні інсульти, і якість життя в цілому. P. Appelros і співавт. і M. Reeves

і співавт. провели аналіз сучасних досліджень, присвячених статевим відмінностям ефектів методів лікування інсультів і їх результатів. Ці відмінності стосувалися методів, що використовувалися як в гострий період, так і у віддалені терміни після інсульту. Наприклад, у чоловіків результати тромболітичної терапії були кращими порівняно з жінками, загальна тривалість перебування в стаціонарі судинного центру — меншою.

У жінок відзначаються повільніше відновлення функціональної активності і гірша відповідь на реабілітаційні заходи. Помітні відмінності спостерігаються і в ефективності каротидної хірургії. Чоловіки частіше, ніж жінки, зазнають процедуру каротидної ендартеректомії, і її ефективність в довгостроковій перспективі у них вища. Крім того, у жіночій популяції як профілактика інсультів відзначається менша частота використання таких засобів, як аспірин, варфарин, статини та ін. (Reeves M.J. et al., 2008). Зниження ризику ішемічного інсульту при використанні аспірину спостерігається у чоловіків, але не у жінок, що пов'язують з властивістю аспірину ефективніше інгібувати агрегацію тромбоцитів у чоловіків порівняно з жінками. А з іншого боку, у жінок з інсультами на тлі фібриляції передсердь спостерігається більш виражене зниження ризику повторного інсульту, ніж у чоловіків після лікування варфарином (Appelros P. et al., 2010).

Стосовно функціональних результатів після інсультів, жінки страждають від більш тяжких інсультів, ніж чоловіки, що в результаті виражається нижчою якістю життя (наприклад, більші фізичні обмеження і гірші показники психічного здоров'я) і більш високим рівнем залежності в подальшому. Крім того, постінсультна депресія частіше трапляється у жінок, що може бути віднесено до наявності у них різних, пов'язаних із статтю преморбідних чинників, нижчим рівнем соціальної підтримки і поліморбідністю, притаманною для похилого віку (Appelros P. et al., 2009). Стосовно фармакотерапії хронічних форм цереброваскулярних захворювань спостерігається виражена позитивна динаміка в осіб обох статей.

Вивчення гендерних особливостей клініко-епідеміологічних характеристик інсультів призвело до розуміння ключової ролі репродуктивних стероїдів у патофізіологічних механізмах гострої ішемії мозку. Останніми роками спостерігається все зростаючий сплеск інтересу до нейропротективних механізмів статевих гормонів у жінок.

Статеві гормони (естрогени, прогестерон і тестостерон) впливають як на фізіологічні процеси (наприклад, судинну реактивність, швидкість церебрального кровотоку, проникність гематоенцефалічного бар'єру), так і на патофізіологічні механізми мозкового кровообігу (наприклад, розвиток атеросклерозу).

Наявні переконливі дані демонструють нейропротективні властивості естрогенів у жінок в пременопаузальний період. Гладкі м'язи судин і ендотеліальні клітини містять специфічні ядерні естрогенові рецептори, які широко представлені в ендотелії і клітинах гладких м'язів церебральних артерій і які шляхом взаємодії із статевими стероїдами викликають низку ефектів. Серед них особливе значення має вплив на судинну реактивність за допомогою посилення функціональної активності

ендотеліальної синтази оксиду азоту та інших чинників. Синтез і вивільнення оксиду азоту у жінок порівняно з чоловіками відбуваються на більш високому функціональному рівні і демонструють чіткі статеві відмінності судинних реакцій. Такий NO-залежний механізм, як тонус гладком'язових судинних елементів, бере участь в авторегуляції мозкового кровообігу і є важливою властивістю церебральної циркуляції, що захищає від флуктуацій кровотоку і перепадів тиску.

Серед множинних ефектів естрогенів, які беруть участь в патофізіології інсульту, вказується на зниження проникності гематоенцефалічного бар'єру, компонентів оксидативного стресу, а також стимуляцію нейрогенезу і ангиогенезу. Крім того, існують переконливі дані, що естрогени пригнічують різні аспекти атерогенезу: протидіють проліферації судинних гладком'язових клітин і акумуляції ліпопротеїнів, нівелюють ефекти злипання моноцитів за допомогою модифікації експресії молекул адгезії і оксиду азоту, інгібують диференціацію моноцитів, запобігають процесам злипання тромбоцитів і тромбоутворенню (Bushnell C.D., 2008). Прогестерон також має різні нейропротективні властивості. Як і естрогени, прогестерон в культурі тканин у людини інгібує проліферацію судинних гладком'язових клітин, що важливо в розвитку атерогенезу, пригнічує запальні реакції, деякі компоненти оксидативного стресу і процеси формування набряку. Ці та інші дані вказують на провідне місце в статевих відмінностях патофізіології інсульту репродуктивних стероїдів, які мають важливі нейропротективні властивості. З цим фактом пов'язані дані, що демонструють різке наростання ризику інсульту серед жінок в постменопаузі, що пов'язане зі зниженням їх рівнів у цей період.

Перименопауза справляє множинні ефекти на фізіологію жіночого організму і супроводжується значним зростанням у них захворюваності на інсульти та іншу судинну патологію.

У формуванні статевих відмінностей патофізіології інсультів беруть участь й інші механізми, не пов'язані з впливом репродуктивних гормонів. Певні геномні чинники можуть впливати на ці відмінності за рахунок дії на механізми формування АГ, посилення запальних реакцій, апоптозу та іонного дисбалансу, які інтенсивніше перебігають у постінсультних хворих чоловічої статі. Добре відомі й особливості анатомії судинної системи у чоловіків і жінок. Жінки мають менші розміри артерій і серця, передусім внаслідок менших розмірів тіла, а більший розмір тіла у чоловіків пов'язаний з відносним збільшенням розмірів лівого шлуночка, який корелює зі збільшенням ризику інсульту.

Статеві відмінності епідеміології і патофізіології інсульту можуть бути пов'язані з різними демографічними чинниками, рівнем фізичної активності, поведінковими чинниками, які здійснюють різний внесок в підвищення ризику інсульту у чоловіків і жінок.

Отже, клінічні, епідеміологічні і клініко-експериментальні дослідження вказують на істотні відмінності чинників ризику, перебігу і наслідків цереброваскулярних захворювань у жіночій популяції. Жінки премено-

паузального віку характеризуються меншою вразливістю до формування цереброваскулярної патології порівняно з чоловіками аналогічного віку. Після настання менопаузи ці співвідношення принциповим чином змінюються у бік помітного збільшення захворюваності на інсульт у жінок в постменопаузальний період.

Ця закономірність полягає у більшій частоті множинних ФР, а також в істотно більшому числі випадків тяжких і фатальних інсультів серед жінок похилого віку. Крім того, у жінок старших вікових категорій значно частіше розвиваються стійкі резидуальні постінсультні стани, передусім депресія і тривога, які значно погіршують якість життя. Більш поглиблені дослідження гендерних аспектів цереброваскулярних захворювань дозволяють оптимізувати превентивні стратегії у жінок різних вікових категорій.

**Конфлікт інтересів.** Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## Список літератури

1. Salomon J., Wang H., Freeman M. et al. *Healthy life expectancy for 187 countries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden Disease Study 2010* // *Lancet*. — 2012. — Vol. 380. — P. 2144–62.
2. Stevenson J. *A woman's journey through the reproductive, transitional and postmenopausal periods of life: impact on cardiovascular and musculoskeletal risk and the role of estrogen replacement* // *Maturitas*. — 2011. — Vol. 70(2). — P. 197–205.
3. Chomistek A., Manson J., Stefanick M. et al. *Relationship of sedentary behavior and physical activity to incident cardiovascular disease: results from the Women's Health Initiative* // *J. Am. Coll. Cardiol*. — 2013. — Vol. 61(23). — P. 2346–2354.
4. Reeves M.J., Bushnell C.D., Howard G. et al. *Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes* // *Lancet Neurol*. — 2008. — Vol. 7. — P. 915–26.
5. Redon J., Olsen M.H., Cooper R.S. et al. *Stroke mortality and trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure* // *Eur. Heart J*. — 2011. — Vol. 32. — P. 1424–1431.
6. Feigin V.L., Lawes C.M., Bennett D.A. et al. *Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review* // *Lancet Neurol*. — 2009. — Vol. 8. — P. 355–369.
7. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. *Heart disease and stroke statistics — 2011 update: a report from the American Heart Association* // *Circulation*. — 2011. — Vol. 123. — P. 189–209.
8. Bushnell C.D. *Stroke and the female brain* // *Nat. Clin. Pract. Neurol*. — 2008. — Vol. 4. — P. 22–33.
9. Haast R.A.M., Gustafson D.R., Kiliaan A.J. *Sex differences in stroke* // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. — 2012. — Vol. 32. — P. 2100–2107.
10. Gall S.L., Donnan G., Dewey H.M. et al. *Sex differences in presentation, severity, and management of stroke in a population based study* // *Neurology*. — 2010. — Vol. 74. — P. 975–981.
11. Appelros P., Stegmayr B., Terent A. *A review on sex differences in stroke treatment and outcome* // *Acta Neurol. Scand*. — 2010. — Vol. 121. — P. 359–369.
12. Appelros P., Stegmayr B., Terent A. *Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review* // *Stroke*. — 2009. — Vol. 40. — P. 1082–1090.
13. Tabeeva G.R. *Cerebrovascular disorders in women in perimenopausal period* // *Consilium Medicum*. — 2016. — Vol. 18(9).

Отримано 15.12.2016 ■

Глуговская С.В.

ОКУ «Черновицкий областной эндокринологический центр», г. Черновцы, Украина

### НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У ЖЕНЩИН С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ

**Резюме.** Цереброваскулярные заболевания являются одними из наиболее дезадаптирующих расстройств как у мужчин, так и у женщин. Между тем в женской популяции по сравнению с мужской инсульты возникают существенно позже. Инсульты у женщин характеризуются более высокой частотой традиционных факторов риска (артериальная гипертензия, мерцательная аритмия), а также наличием специфических факторов (использование пероральных контрацептивов и периоды беременности). Кроме того, у женщин по сравнению с мужчинами больше доля тяжелых инсультов, выше частота госпитальных

медицинских осложнений и смертельных исходов, а также число случаев тяжелой инвалидизации после инсульта. В формировании половых различий патофизиологии инсультов принимают участие как гормональные механизмы, так и другие факторы, не связанные с влиянием репродуктивных гормонов. Понимание этих закономерностей важно для разработки стратифицированных подходов к ведению пациентов женского пола с цереброваскулярными заболеваниями.

**Ключевые слова:** ожирение; цереброваскулярные заболевания; инсульт; гендерные особенности

S.V. Glugovska

Regional Municipal Institution «Chernivtsi Regional Endocrinological Center», Chernivtsi, Ukraine

### CEREBROVASCULAR DISORDERS IN WOMEN WITH OVERWEIGHT AND OBESITY

**Abstract.** Cerebrovascular diseases are one of the most maladaptive disorders in both men and women. Meanwhile, in the female population when compared to men, strokes occur much later. Strokes in women have higher incidence of traditional risk factors, such as arterial hypertension, atrial fibrillation, as well as the presence of specific factors, such as the use of oral contraceptives and pregnancies. In addition, in women compared with men the proportion of severe strokes is greater, the incidence of hospital medical complications and deaths

is higher, as well as the number of cases of severe disability after stroke. In the formation of sex differences in the pathophysiology of stroke, there are involved both hormonal mechanisms, and other factors not related to the influence of reproductive hormones. Understanding these laws is important in order to develop a stratified approach to the management of female patients with cerebrovascular disease.

**Keywords:** obesity; overweight; cerebrovascular diseases; stroke; gender characteristics