

## ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ В РЕГУЛЯЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ В 1–2-Е СУТКИ ПОСЛЕ КОРРЕКЦИИ ПРИОБРЕТЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА И АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Акад. Г. В. КНЫШОВ, В. М. ЛЕСНИЧАЯ, канд. техн. наук Е. А. НАСТЕНКО,  
проф. В. Б. МАКСИМЕНКО, канд. мед. наук В. М. БЕШЛЯГА

### GENDER DIFFERENCES IN CIRCULATION REGULATION ON DAY 1-2 AFTER CORRECTION OF DEVELOPED HEART DEFECTS AND AORTOCORONARY BYPASS GRAFTING

G. V. KNYSHOV, V. M. LESNICHAYA, E. A. NASTENKO, V. B. MAKSIMENKO, V. M. BESHLIAGA

*Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии им. Н. М. Амосова АМН Украины, Киев*

Проведен сравнительный анализ гендерных различий регуляции гемодинамики у мужчин и женщин в раннем послеоперационном периоде после протезирования клапанов сердца и/или аортокоронарного шунтирования. Показано, что основным фактором изменений гемодинамики является меньший индекс массы миокарда у женщин, чем у мужчин, что обуславливает различную сократительную деятельность сердца. Сформулированы перспективные направления дальнейшего исследования гендерных особенностей послеоперационной гемодинамики, связанной с построением шкалы значимости гендерных различий и углубленными исследованиями особенностей коронарного кровоснабжения.

*Ключевые слова:* гендерные различия, кровоток, системная гемодинамика, сердечная хирургия, приобретенные пороки сердца, ишемическая болезнь сердца.

Gender differences in hemodynamics regulation were compared in men and women in early post-operative period after the heart valve replacement and/or CABG procedure. The leading factor in changes of hemodynamics is shown to be reduction of myocardial mass index in women (when compared with men) resulting in different contractility of the heart. Prospective directions of further investigations of gender peculiarities of post-operative hemodynamics associated with making a scale of gender differences and profound study of the character of coronary blood supply were formulated.

*Key words:* gender differences, blood circulation, systemic circulation, cardiosurgery, developed heart defects, coronary artery disease.

В Европе в структуре общей смертности среди женщин около 55% занимает смертность, обусловленная сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно ишемической болезнью сердца (ИБС) и инсультом. Бытовало убеждение, что женщины детородного возраста защищены от ИБС, поскольку риск развития сердечно-сосудистых заболеваний значительно увеличивается после менопаузы. Гендерзависимые факторы этого риска до недавнего времени оставались вне поля зрения исследователей и клиницистов, что приводило к повышению вероятности развития инфаркта миокарда и сердечной недостаточности у женщин. И только в последние годы началось активное изучение их влияния на развитие сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2]. Сформировалась даже отдельная отрасль кардиологии — гендерная кардиология [3].

До хирургической коррекции основной патологии у больных с приобретенными пороками сердца и ИБС на первый план выступают факторы, обусловленные самой этой патологией, что в из-

вестной степени нивелирует гендерные различия в развитии заболевания.

В раннем послеоперационном периоде (РПП), после коррекции приобретенных пороков сердца и ИБС, роль гендерных различий в регуляции кровообращения у женщин и у мужчин обычно не принимается во внимание. Однако они могут существенно влиять на течение РПП, поэтому необходимо их детальное исследование для более точного выбора терапии.

Нуждаются в детальном изучении также гендерные различия влияния на течение РПП искусственного кровообращения, которое выполняется в условиях гипотермии с существенным разведением крови.

В задачи данной работы входили исследование гендерзависимых особенностей кровообращения в РПП после коррекции приобретенных пороков сердца и/или аортокоронарного шунтирования, и разработка методов их прецизионной коррекции.

Исходным клиническим материалом были ре-

зультаты 1–2-кратных обследований 517 мужчин (40,7±0,5 лет) и 193 женщин (40,3±0,8 лет) в РПП после протезирования клапанов сердца и аортокоронарного шунтирования. Обследования проводились без прекращения плановой терапии и только с целью уточнения лечебных мероприятий, что полностью отвечало этическим и юридическим требованиям к обследованию пациентов.

Показатели временной структуры кардиоцикла определяли с помощью стандартной методики поликардиографии. Одновременно осуществлялась запись электрокардиограммы (ЭКГ), фонокардиограммы (ФКГ) и каротидной сфигмограммы (КСФГ) [4–6].

Сердечный выброс регистрировался методом доплеровской ультразвуковой эхокардиографии на аппарате Cardioflo (Texas Instruments, США). Кроме того, проводились клинические измерения артериального и венозного давления, а также регистрировались биохимические показатели и показатели газового состава крови. По данным проведенных измерений вычислялись показатели системной гемодинамики, коронарного кровоснабжения, доставки и потребления кислорода и др.

Для сравнительного анализа были отобраны 24 показателя системного и коронарного кровообращения, а также транспорта кислорода.

Показатели были разделены на следующие группы: системная гемодинамика; артериальное давление; показатели работы левого желудочка; температура тела пациентов; показатели кровоснабжения миокарда (индекс перегрузки миокарда – ИПМ и индекс жизнеспособности субэндокарда – EVR); показатели доставки (IDO<sub>2</sub>) и потребления (IVO<sub>2</sub>) кислорода. С целью корректного сравнения показатели нормировались по площади поверхности тела пациентов.

Для оценки преобладания симпатической или парасимпатической регуляции в группах применен индекс Кердо [7]. Этот показатель обычно вычисляется по измерениям диастолического артериального давления (ДАД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) и применяется в виде формулы  $v_i = (1 - \text{ДАД}/\text{ЧСС}) \cdot 100\%$ .

После накопления данных проверялся закон их распределения на нормальность [8, 9]. Проверка показала, что достаточно было использовать их средние значения и дисперсии и провести статистическое сравнение с помощью *t*-критерия Стьюдента.

На дооперационном этапе на первый план выступают факторы, связанные с пороком сердца, поэтому гендерные различия кровообращения становятся незаметными в сравнении с влиянием порока сердца и степени нарушения кровообращения.

Каковы же гендерные особенности гемодинамики после хирургической коррекции приобретенного порока сердца и ИБС? Нами были выдвинуты три гипотезы.

*Первая гипотеза*, сформулированная нами

в начале исследования: различия гемодинамики в РПП обусловлены главным образом разницей антропометрических показателей мужчин и женщин (в росте, массе и, как следствие, в площади поверхности тела), а не их гендерными особенностями. Поэтому сначала мы разделили массив наблюдений по росту пациентов: до 170 и 170 см и выше, независимо от пола. Статистический анализ показателей кровообращения у пациентов разных «ростовых» групп существенных различий не выявил.

*Вторая гипотеза*: на изменения регуляторных особенностей гемодинамики у мужчин и женщин, а также на величину показателей кровообращения влияет возраст пациентов. Однако расчеты, проведенные нами на первом этапе исследований, не показали влияния возраста больных на гемодинамическое состояние в РПП ни в группе женщин, ни в группе мужчин.

*Третья гипотеза*: если фундаментальные гендерные различия в регуляции кровообращения существуют, то они будут проявляться даже на фоне сопутствующих факторов, одинаковых и для мужчин, и для женщин (исходная тяжесть состояния, вид скорректированного порока сердца, метод коррекции и т. п.).

Частота острых нарушений кровообращения (сердечная, сосудистая недостаточность, нарушения мозгового кровообращения) в группах мужчин и женщин мало различались. Кроме того, при обследовании пациентов терапия не прекращалась. Это давало основание надеяться, что при статистической обработке материала на первый план выйдут прежде всего гендерзависимые особенности изменений показателей кровообращения. Статистическая обработка данных это предположение подтвердила (таблица).

Наибольшие различия наблюдались между ЧСС (разница составляла 24%,  $p < 0,001$ ), а также величинами ударного индекса (УИ), разница – 17%,  $p < 0,001$ .

Повышенное значение ЧСС у женщин дало возможность выяснить, преобладание какого типа нервной регуляции является наиболее характерным для мужчин и какого – для женщин. Для этого проще всего было применить вегетативный индекс ( $v_i$ ) Кердо [7] для измерений ДАД и ЧСС. При отсутствии преобладания симпатикотонии, или парасимпатикотонии считается, что ЧСС приблизительно должна быть равна ДАД. Отрицательные значения свидетельствуют о преобладании парасимпатической, положительные – симпатической регуляции.

Согласно проведенным нами предварительным расчетам, преобладающим типом нервной регуляции у женщин является симпатикотония. Преобладание парасимпатической регуляции наблюдается и у женщин, и у мужчин, однако у мужчин приблизительно в 6 раз реже, чем у женщин (по нашим данным, около 1% у женщин и около 6% у мужчин).

**Показатели кровообращения у мужчин и женщин  
в раннем послеоперационном периоде**

Показатель	Мужчины			Женщины			$p <$	
	$M$	$\pm m$	$\pm SD$	$M$	$\pm m$	$\pm SD$		
<i>Системная гемодинамика</i>								
ЧСС	в 1 мин	86,9	0,4	9,0	107,6	1,0	14,5	0,001
CI,	л/мин/м <sup>2</sup>	2,24	0,05	1,14	2,38	0,06	0,85	—
УИ,	мл/м <sup>2</sup>	26,26	0,61	13,82	22,52	0,63	8,80	0,05
ЦВД,	мм рт.ст	5,76	0,10	2,20	6,17	0,18	2,53	0,05
ИОПС,	дин·с·см <sup>-5</sup> ·м <sup>2</sup>	3038,6	53,2	1208,9	2617,9	77,1	1071,4	0,01
$v_i$ ,	мм рт.ст/с	1307,3	46,3	1052,6	1767,5	99,1	1376,1	0,01
<i>Показатели артериального давления (мм рт. ст.)</i>								
АДС		105,0	0,6	14,3	100,8	1,1	15,4	0,01
АДД		66,2	0,5	10,9	62,8	0,9	12,9	0,01
АДСр		79,13	0,48	11,0	75,47	0,91	12,68	0,01
АДП		38,76	0,47	10,70	37,927	0,817	11,347	—
<i>Показатели работы левого желудочка</i>								
ИУРЛЖ,	Дж/м <sup>2</sup>	26,34	0,61	13,76	21,49	0,65	9,02	0,01
ИМРЛЖ,	Дж/мин/м <sup>2</sup>	2,24	0,05	1,13	2,27	0,06	0,88	—
<i>Температура тела пациентов (°C)</i>								
Тц		36,42	0,04	0,62	36,50	0,06	0,61	—
Тп		32,95	0,10	2,31	33,48	0,15	2,10	0,05
$\Delta T$	ц/п	3,87	0,34	5,95	3,17	0,12	1,22	—
<i>Показатели кровоснабжения миокарда</i>								
SPTI,	мм рт. ст/с	21,23	0,22	5,03	15,43	0,25	3,52	0,001
DPIT,	мм рт. ст/с	22,45	0,3465	7,8783	17,215	0,4453	6,19	0,001
EVR,	отн. ед.	1,09	0,01	0,39	1,13	0,03	0,40	—
ИПМ,	отн. ед.	1,27	0,03	0,72	1,34	0,04	0,56	—
<i>Показатели системного транспорта кислорода</i>								
IDO <sub>2</sub> ,	мл/мин/м <sup>2</sup>	386,1	8,9	203,9	404,9	11,1	153,8	—
IVO <sub>2</sub> ,	мл/мин/м <sup>2</sup>	111,7	3,9	88,4	123,0	5,1	70,6	—

Благодаря различиям в ЧСС сердечный индекс (CI) в группах отличался несущественно, так же как и индекс минутной работы левого желудочка (ИМРЛЖ). Однако индекс ударной работы левого желудочка (ИУРЛЖ) был достоверно выше у мужчин (на 22%,  $p < 0,001$ ), что видно из таблицы.

Скорость роста давления в левом желудочке ( $v_i$ ) в фазе изометрического сокращения, которое отображает уровень его сократительной активности [5], была достоверно более высокой у женщин, чем у мужчин (на 35%,  $p < 0,001$ ).

Полученные данные свидетельствуют о том, что нормальный уровень минутной производительности сердца у женщин достигается при меньшем ударном объеме (ударном индексе, УИ) благодаря повышению ЧСС.

Индекс общего периферического сопротивления (ИОПС), т. е. постнагрузка левого желудочка, у мужчин был достоверно более высоким (на 16%,  $p < 0,001$ ), однако близким к физиологической норме (2400–2900 дин·с·см<sup>-5</sup>·м<sup>2</sup>) в обеих группах. Повышенному индексу общего периферического сопротивления у мужчин отвечал также высокий градиент центральной и периферической температуры и более высокие показатели диастолического и пульсового артериального давления.

Показатели доставки и потребления кислорода у мужчин и женщин отличались несущественно, но имели значения несколько ниже физиологической нормы (при нормальной температуре тела IDO<sub>2</sub> выше 450 и IVO<sub>2</sub> около 140 мл/мин/м<sup>2</sup>) [10]. Однако сопоставление содержания кислорода

в артериальной и венозной крови указывает на более высокие показатели экстракции кислорода у женщин.

Показатели энергозатрат (SPTI) миокарда у женщин достоверно отличались от таковых у мужчин ( $p < 0,001$ ) и были приблизительно на 25% более низкими, как и условия их компенсации (DPTI). Вместе с тем, показатель индекса жизнеспособности субэндокарда (EVR), как видно из таблицы, приблизительно отвечал нормальному в обеих группах ( $p > 0,05$ ).

Сократительная способность левого желудочка у женщин была несколько ниже, поскольку меньший уровень УИ достигался при достоверно ( $p < 0,05$ ) более высоком центральном венозном давлении (ЦВД): 6,2 против 5,8 мм рт. ст.

Комплексное сопоставление разнородных показателей системной гемодинамики свидетельствует о том, что у женщин на фоне более низкого периферического сосудистого сопротивления (ИОПС) при более высокой преднагрузке сердца (ЦВД) УИ был достоверно ниже, чем у мужчин. Это говорит о более низкой сократительной способности сердца у женщин.

Вместе с тем интегральные показатели, в частности минутная работа левого желудочка, сердечный индекс, индекс жизнеспособности субэндокарда, доставка и потребление кислорода были почти одинаковыми благодаря главным образом компенсаторному повышению ЧСС у женщин.

Нами было высказано предположение, что наблюдаемое у женщин снижение сократительной способности сердца обусловлено меньшей относительной массой сократительного миокарда. Поскольку собственных данных на момент выполнения данного исследования у нас не было, мы проверили это предположение по общепринятым стандартам [11]. Оказалось, что у женщин индекс массы миокарда (масса, нормированная по площади поверхности тела) действительно меньше на 5–25 г/м<sup>2</sup>, в среднем приблизительно на 10 г/м<sup>2</sup>, т. е. при равенстве роста и массы тела, масса сократительного миокарда у женщин является ощутимо меньшей, что и обуславливает наблюдаемые изменения показателей. Вероятно, именно этим объясняется отсутствие различий гемодинамических показателей при распределении по росту и их наличие при распределении по признаку пола.

Проведенные исследования позволили сделать предварительные выводы и определить направления дальнейших исследований.

До хирургической коррекции приобретенного порока сердца и/или аортокоронарного шунтирования гендерные различия регуляции кровообращения нивелируются влиянием имеющейся сердечной патологии. Адекватная коррекция порока сердца приводит к восстановлению гендерных различий в регуляции кровообращения.

Базовой особенностью регуляции кровообращения у женщин в РПП является поддержание на нормальном (независимо от пола) уровне интегральных (гомеостатических) показателей кровообращения, в частности производительности сердца, индекса минутной работы левого желудочка, системной доставки и потребления кислорода и др., прежде всего благодаря компенсаторному увеличению ЧСС.

Существенные различия сердечного ритма у мужчин и женщин могут влиять на условия коронарного кровообращения, прежде всего на соотношение механической систолы и диастолы при изменениях ЧСС [12, 13]. Поскольку величина EVR существенно зависит от соотношения времени механической систолы и диастолы и отражает условия коронарной перфузии миокарда, в отдельном исследовании нуждаются гендерные различия связи этого соотношения с ЧСС, объемом и геометрическими размерами левого желудочка, характером послеоперационных нарушений гемодинамики, толерантности миокарда к изменениям ЧСС у женщин и мужчин.

Представляется целесообразным изучить изменения индекса Кердо у одних и тех же пациентов при суточном мониторинге АД и ЧСС, а также его изменение в условиях функционирования системы кровообращения, далеких от состояния покоя.

Следует отметить еще одно важное направление исследований. Гендерные свойства не являются фиксированными и одинаково выраженными у разных лиц. Мы считаем целесообразным сделать попытку построить шкалу выраженности женских и мужских гемодинамических признаков, что было бы очень полезно для получения количественных гендерзависимых оценок, а также более глубокого и более обстоятельного понимания гендерных факторов индивидуализированного назначения терапии в РПП.

#### Литература

1. Барна О. М. Особливості медикаментозного лікування ІХС у жінок // Сімейна медицина: Наук.-практ. журн.— 2006.— № 1.— С. 67–71.
2. Барна О. М. Стан системи гемостазу в жінок з ішемічною хворобою серця // Укр. терапев. журн.— Харків, 2006.— № 1.— С. 48–52.
3. Верткин А., Прохорович Е., Ткачева О. Клинический смысл гендерной медицины // Мед. газета.— 2006.— № 26.— 12 с.
4. Карпман В. Л. Фазовый анализ сердечной деятельности.— М.: Медицина, 1965.— 275 с.
5. Кубышкин В. Ф. Кардиодинамические фазовые синдромы.— К.: Здоров'я, 1982.— 192 с.
6. Руководство по кардиологии. Т. 1. Структура и функция сердечно-сосудистой системы в норме и при патологии / Под ред. Е. И. Чазова.— М.: Медицина, 1982.— 672 с.
7. Ein aus Daten der Blutzirkulation kalkulierter Index zur

- Beurteilung der vegetativen Tonuslage von I. Kérdö / Пер. с нем. Вегетативный индекс Кердо: Индекс для оценки вегетативного тонуса, вычисляемый из параметров кровообращения // *Acta neurovegetativa*.— 1966.— Bd. 29, № 2.— P. 250–268.
8. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика.— М.: Практика, 1998.—459 с.
9. *Мицгер О. П., Угаров Б. Н., Власов В. В.* Методы обработки медицинской информации.— К.: Вища школа, 1982.— 160 с.
10. Физиология дыхания. Сер. «Руководство по физиологии».— Л.: Наука, 1973.— 352 с.
11. Recommendations for Chamber Quantification: A report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology // *J. Am. Soc. Echocardiogr.*— 2005.— Vol. 18, № 12.— P. 1440–1463.
12. *Настенко Е. А.* Гемодинамические детерминанты неинвазивной оценки адекватности коронарного кровоснабжения у кардиохирургических больных // *Доп. НАН України.*— 1999.— № 3.— С. 174–180.
13. Пропорция «золотого сечения» во временных и силовых показателях сердечного сокращения в норме и при недостаточности кровообращения / г. в. Кнышов, Е. А. Настенко, Б. л. палец и др. // *Щорічник наук. праць Асоціації серцево-судинних хірургів України.*— 2001.— Вип. 9.— С. 156–162.

Поступила 22.02.2008