

Государственное образовательное учреждение дополнительного  
профессионального образования  
«Уральская государственная медицинская академия дополнительного  
образования  
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»  
(ГОУ ДПО УГМАДО РОСЗДРАВА)

На правах рукописи

ВАРДУГИНА НАДЕЖДА ГЕОРГИЕВНА

**ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА У ЖЕНЩИН  
В ВОЗРАСТЕ ДО 55 ЛЕТ  
(КЛИНИКО-ПОПУЛЯЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

14.00.06.- Кардиология

Диссертация на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научный консультант:  
профессор, доктор медицинских наук Э.Г.Волкова

Челябинск, 2005г.

Светлой памяти отца посвящаю

Автор выражает глубокую признательность своим учителям – профессору, д.м.н. О.Ф. Калеву и профессору, д.м.н. Э.Г.Волковой за неоценимую помощь в формировании идейного замысла работы и поддержку при научных изысканиях.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Стр.

ВВЕДЕНИЕ.....	8
ГЛАВА I ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1 Современные подходы к верификации ИБС у женщин .....	16
1.2 Возрастно-половые патоморфологические изменения коронарных сосудов и особенности КАГ у женщин с ИБС .....	19
1.3 Патогенетические механизмы развития ИБС.....	24
1.4 Роль эндотелиальной дисфункции в развитии ССЗ .....	25
1.5 Факторы риска ИБС у женщин .....	28
1.5.1 Уровни половых гормонов и развитие менопаузы.....	28
1.5.2 Гинекологические заболевания .....	31
1.5.3 Стресс .....	33
1.5.4 Артериальная гипертония.....	38
1.5.5 Ожирение .....	40
1.5.6 Сахарный диабет.....	42
1.5.7 Липидные нарушения.....	44
1.5.8 Метаболический синдром.....	48
1.5.9 Курение.....	50
1.5.10 Патология щитовидной железы.....	53
1.6 Патогенетические параллели ЖКБ и ИБС у женщин .....	57
1.7 Снижение величины скорости активации желудочков - маркер сердечно-сосудистых заболеваний .....	59
ГЛАВА II МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ	
2.1. Характеристика материала.....	62
2.1.1 Популяционное кросс-секционное исследование репрезентативной выборки.....	62

2.1.2	Исследование неорганизованной популяции женщин с проспективным наблюдением .....	66
2.1.3	Клинико-инструментальное исследование когорты женщин с ИБС .....	70
2.1.4	Секционные данные сердечно-сосудистой системы женщин в возрасте до 55 лет .....	73
2.2	Методы исследования	
2.2.1	Методы инструментальных исследований .....	77
2.2.2	Критерии определения клинических форм ИБС и изучаемых факторов риска .....	82
2.2.3	Биохимические исследования.....	84
2.2.4	Секционные данные.....	86
2.3	Методы статистической обработки данных.....	86
ГЛАВА III РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ		
3.1	Результаты популяционного исследования репрезентативной выборки населения.....	88
3.1.1	Характеристика популяции.....	88
3.1.2	Распространенность факторов риска в популяц.....	88
3.1.3	Взаимосвязи факторов риска в популяции.....	96
3.1.4	Сравнительный анализ частоты факторов риска в трех возрастных группах .....	97
3.1.5	Взаимосвязи факторов риска в трех возрастных группах.....	102
3.1.6	Сравнительный анализ частоты изучаемых факторов риска среди лиц с ИБС.....	104
3.1.7	Распространенность кардиалгий у женщин .....	112
3.1.8	Резюме.....	113
3.2.	Результаты клинико-инструментального и биохимического исследований когорты женщин с ИБС.....	114

3.2.1 Особенности клинического течения ОИМ у женщин .....	114
3.2.2 Характеристика исследуемой когорты женщин ИБС и контрольной группы.....	117
3.2.3 Частота различных факторов риска среди женщин с ИБС...	117
3.2.4 Контурные изменения ЭКГ у лиц ИБС и факторы риска.....	127
3.2.5 Длительность интервала QT при различных клинических формах ИБС и факторах риска.....	132
3.2.6 Величина САЖ при разных клинических формах ИБС, факторах риска и ЭКГ- изменениях.....	135
3.2.7 Частота ГЛЖ по данным ЭКГ.....	139
3.2.8 Биохимические показатели крови у лиц с ИБС.....	143
3.2.9 Резюме.....	152
3.3 Результаты коронароангиографии у женщин с ИБС.....	155
3.3.1 Состояние коронарных сосудов по данным КАГ.....	155
3.3.2 Результаты КАГ во взаимосвязи с факторами риска.....	158
3.3.3 Результаты КАГ и инструментальные данные .....	162
3.3.4 КАГ и биохимические показатели крови .....	172
3.3.5 КАГ и метаболиты оксида азота крови.....	175
3.3.6 Резюме.....	179
3.4. Результаты аутопсии сердечно-сосудистой системы женщин, умерших от разных причин .....	180
3.4.1 Характеристика материала .....	180
3.4.2 Патоморфологические изменения коронарных сосудов.....	182
3.4.3 Изменения коронарного русла в зависимости от возраста и причин смерти.....	182
3.4.4 Состояние коронарного русла при различных факторах риска .....	188

3.4.5 Частота гипертрофии левого желудочка по данным аутопсии.....	194
3.4.6 Резюме.....	200
3.5 Результаты 13-летнего проспективного наблюдения .....	202
3.5.1 Характеристика исследуемой выборки женщин.....	202
3.5.2 Динамика частоты факторов риска у женщин при проспективном наблюдении.....	203
3.5.3 Динамика инструментальных показателей .....	206
3.5.4 Прогностическое значение факторов риска в развитии ИБС..	208
3.5.5 Резюме.....	209
ГЛАВА IV ОБСУЖДЕНИЕ.....	211
4.1. Верификация ишемической болезни сердца у женщин.....	213
4.2 Причины полиморфизма коронарных изменений при ИБС у женщин .....	222
4.3 Гипотетические причины коронарной несостоятельности у женщин с ангиографически неизменными и малоизмененными коронарными сосудами.....	225
4.4 Диагностическая модель ИБС у женщин в возрасте до 55 лет.....	235
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	239
ВЫВОДЫ.....	240
БИБЛИОГРАФИЯ.....	244
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	283

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония  
АН – анемия  
ВКГ – векторкардиограмма  
ВЭМ – велоэргометрия  
ГИН – гинекологические заболевания  
ГЛ – снижение толерантности к глюкозе, гипергликемия  
ГЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка  
ЖКБ – желчнокаменная болезнь  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИМ - инфаркт миокарда  
ИМТ – избыточная масса тела  
ИНСД – инсулиннезависимый сахарный диабет  
КАГ – коронароангиография  
ЛЕНТА – МТ – мониторирование ЭКГ  
ЛН – липидные нарушения  
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
МЕН – патологическая менопауза  
МС – метаболический синдром  
ОИМ – острый инфаркт миокарда  
ОКС – острый коронарный синдром  
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения  
ОР – относительный риск  
ОХС – общий холестерин сыворотки  
ОШ – отношение шансов  
ПР.ЗАБ – прочие заболевания  
САЖ – скорость активации желудочков  
СД – сахарный диабет  
СПЯ – синдром поликистозных яичников  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ССС – сердечно-сосудистая система  
ТГ – триглицериды  
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии  
ХНЗ – хронические неспецифические заболевания  
ЦНС – центральная нервная система  
ЩЖ – патология щитовидной железы  
ЭКГ – электрокардиограмма  
ЭХОКС – эхокардиоскопия

В настоящее время Россия занимает лидирующее положение в общемировых тенденциях по смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) как среди мужчин, так и женщин. Показатели смертности от ССЗ увеличились и более чем втрое превысили среднеевропейские [151]. На фоне известных успехов в борьбе за снижение общей смертности от ССЗ в развитых странах Европы, Англии и США, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала статистику, указывающую на главенствующую роль ССЗ в общей смертности у женщин [8,9,271,103,156,169]. Одной из причин этого является десятилетняя профилактическая направленность борьбы с ССЗ только на мужское население, которая привела к дискриминации по половому признаку в этом вопросе [104,151]. Это нанесло немалый экономический урон вследствие потери трудовых ресурсов и больших материальных затрат на выявление и предупреждение этих заболеваний среди женского населения. Смертность российских женщин в последнее десятилетие вдвое превысила этот показатель в странах Центральной Восточной Европы и впятеро - в странах Европейского Союза. На постсоветском пространстве по уровню средней продолжительности жизни женщин Россия заняла 5 место [151]. По Челябинской области показатели смертности от ССЗ (стандартизированные по Европейскому коэффициенту) среди населения в возрасте 25-64 лет за последние пять лет выросли среди мужчин с 497,5 до 757,7, а среди женщин - с 170,4 до 255,7. Внутри класса ССЗ основное место заняли ишемическая болезнь сердца (ИБС) - 47% и цереброваскулярные болезни - 37,7% [52]. Смертность от ИБС у мужчин в этом возрасте увеличилась с 297 до 385,3, а среди женщин - с 64,5 до 90,9. Показатель смертности непосредственно от острого инфаркта миокарда (ОИМ) у мужчин снизился с 60,7 до 55,4, а среди

женщин, напротив, увеличился с 11,2 до 14,2 [168]. Как из этого видно, проблема заболеваемости ССЗ, в частности ИБС, до последнего времени остается проблемой мужского населения, но очевидно, что в общей тенденции ухудшения здоровья россиян женщины наряду с мужчинами испытывают дезадаптацию к нынешним условиям жизни. Появились публикации, свидетельствующие о более тяжелом течении ССЗ среди женщин, а также об отсутствии эффективного лечения и профилактики этих состояний у лиц женского пола, которые не поддаются общепринятым стандартам [31,34]. Все это заставило обратить внимание исследователей на женское население и начать многоцентровые изучения распространенности и особенностей течения одной из самых важных и распространенных сердечных заболеваний среди женщин - ИБС [262,359-362]. Следует особо выделить тот факт, что «...на фоне неуклонного роста показателей смертности от ССЗ у женщин во всех возрастных группах, наибольший темп прироста показателей (в 2 и более раза) отмечен в молодых возрастных группах (25-34 лет и 35-44 лет), что является крайне неблагоприятным фактором» [151]. «В последнем предпенсионном десятилетии жизни (45-54 года для женщин, 55-59 лет – для мужчин) среди ведущих причин инвалидности на первое место выходят болезни системы кровообращения, дающие более 37% инвалидов этого возраста. За последние 5 лет отмечался рост первичного выхода на инвалидность, затронувший, в основном, возрастные группы до 40-50 лет, что привело, естественно, к омоложению возрастного состава инвалидов» [151]. ИБС у женщин – заболевание, детерминированное возрастом, поэтому наметившееся в последние годы «омоложение» ИБС является очень актуальной проблемой кардиологии. Несмотря на общемировые тенденции в смертности от ССЗ, медикам ряда стран Европы и США удалось снизить этот показатель именно среди лиц молодого и среднего возраста: «...снижение (смертности) также произошло среди мужчин и женщин, и в молодом и пожилом возрасте.

Большее снижение было в молодом возрасте в сравнении со старшими группами» [278]. Такие успехи исследователи объясняют профилактическими мероприятиями. Так, при обследовании 86 тысяч женщин специалистами Гарвардской медицинской школы выявлено, что «...значительное снижение смертности американок от сердечно-сосудистых заболеваний связано с диетой, и массовым отказом от курения...Частота курения в этих странах уменьшилась на 41,0%» [278]. Следовательно, снижение смертности от ССЗ у женщин в странах Европы и США объясняется поведенческим фактором и целенаправленными усилиями медиков на сохранение здоровья женщин. Таким образом, лица молодого и среднего возраста являются тем контингентом больных, которые могут переломить ситуацию в положительную сторону. По оптимистичному прогнозу, учитывая положительные достижения в профилактике ССЗ в странах Европы и США, возможно и Россию ожидает некая стабилизация показателей смертности уже в недалеком будущем. Как это будет скоро, зависит от успеха в решении задач, стоящих перед нашим обществом и здравоохранением.

В настоящее время приходится констатировать, что проблема ИБС затронула самый молодой возрастной контингент женщин, женщин трудоспособного возраста, до 55 лет. По данным кардиологического скрининга распространенность ИБС у женщин в возрасте 25 – 64 года по данным разных авторов составляет от 10,0% до 16,6% (И.А.Трубачева, 2001) [25]. Статистика показывает, что в настоящее время общеизвестная «эстрогеновая» защищенность женщин «не препятствует» развитию ИБС, женщины заболевают и умирают от ОИМ и его осложнений, сохраняя при этом морфологически малоизмененные коронарные сосуды, не доживая до возрастных атеросклеротических поражений сосудистого русла [1,253,133,156,172]. Развитие острого коронарного синдрома (ОКС), исходя из определения ВОЗ, напрямую зависит от выраженности атеросклеротического

процесса в коронарных сосудах. У женщин же при ИБС помимо атеросклеротического поражения коронарного русла часто встречаются ангиографически неизменные и малоизмененные коронарные сосуды, при которых механизмы развития коронарной недостаточности изучены недостаточно. Причины коронарной болезни в таких случаях и ее патогенез вызывают много вопросов у клиницистов не только в нашей стране, но и во всем международном медицинском сообществе. От решения этих вопросов зависит выбор лечения, прогнозирование исходов заболевания и превентивные меры у данного контингента больных. До недавнего времени причинами преждевременной ИБС у женщин считались те же факторы риска, что и среди мужчин - липидные и углеводные нарушения (чаще все же наследственно обусловленные), а также артериальная гипертония, ожирение, курение. Последние исследования показали, что вклад этих факторов в развитие ИБС у женщин и у мужчин различен. Более того, найдены особые, специфические факторы риска, свойственные только лицам женского пола. Это дисфункция половых гормонов, связанная с их центральной дисрегуляцией или заболеваниями половой сферы, различные эндокринопатии. Эти нарушения способны приводить к развитию патологической менопаузы и повлечь за собой раннее развитие ССЗ, в частности, ИБС. Следует подчеркнуть особую значимость для женского организма и таких факторов, как курение и стресс. Они вызывают крайне негативные следовые реакции у женщин по сравнению с мужчинами. Следовательно, «омоложение» ИБС у женщин на фоне изменившихся условий жизни и дезадаптации к ним женского организма, указывает на необходимость в исследовании сделать акценты на изучение причин, механизмов формирования ИБС, определения веса и вклада каждого традиционного фактора риска и появившихся новых, специфических факторов, присущих только женщинам. Поэтому исследования в этом направлении являются чрезвычайно актуальными.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:

на основе системного анализа, с использованием методов клинической эпидемиологии, проспективного наблюдения, комплекса современных клиничко-инструментальных, биохимических и морфологических методов исследовать особенности течения ишемической болезни сердца у женщин в возрасте до 55 лет; определить типовые и особенные характеристики структурно-функциональных параметров сердца и коронарных сосудов, систематизировать дифференциально-диагностические подходы к этой группе пациентов ишемической болезни сердца.

## ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ:

1. Сравнить распространенность факторов риска у женщин в возрасте до 55 лет в популяции (по данным репрезентативной выборки) и среди женщин с ишемической болезнью сердца аналогичного возраста
2. Стратифицировать риск развития ишемической болезни сердца у женщин в возрасте до 55 лет с учетом основных (артериальная гипертония, избыточная масса тела, сахарный диабет и др.) и дополнительных факторов риска (анемия, заболевания щитовидной железы и др.)
3. Исследовать коронароангиографические варианты ишемической болезни сердца у женщин в возрасте до 55 лет в зависимости от ее клинических форм и основных и дополнительных факторов риска.
4. Изучить патоморфологические особенности коронарных сосудов у женщин по данным секционного исследования во взаимосвязи с факторами риска и различными нозологическими формами заболеваний
5. По результатам длительного проспективного наблюдения за когортой женщин из неорганизованной популяции определить заболеваемость ишемической болезнью сердца и прогностическую значимость факторов риска в развитии этого заболевания

6. По результатам исследования предложить концепцию развития ишемической болезни сердца и ее клинических и ангиографических вариантов у женщин в возрасте до 55 лет и оптимизировать диагностическую модель этого заболевания

#### НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ

- Впервые, с позиции научно-доказательных подходов на репрезентативной выборке женщин и контролируемых исследованиях установлены:
  - типовые и особенные характеристики ишемической болезни сердца в зависимости от факторов риска
  - структурно-функциональные параметры сердца и сосудов.
- Впервые показано, что ишемическая болезнь сердца у женщин в возрасте до 55 лет ассоциирована не только с морфологическими, но и функциональными нарушениями неизмененных коронарных сосудов.
- Впервые выявлено снижение метаболитов оксида азота крови и снижение величины скорости активации желудочков при неизмененных и малоизмененных коронарных сосудах у женщин с ишемической болезнью сердца в возрасте до 55 лет.
- Впервые у женщин с неизмененными коронарными сосудами стратифицирован риск развития ишемической болезни сердца.
- Впервые установлены и представлены в виде диагностического алгоритма ассоциативные взаимосвязи факторов риска с коронароангиографическими вариантами поражения коронарного русла у женщин с ишемической болезнью сердца.
- Впервые на основе систематизации данных, полученных при популяционном, когортном и проспективном исследованиях, предложена диагностическая модель развития ишемической болезни сердца у женщин в возрасте до 55 лет и разработано ее концептуальное обоснование.

ВНЕДРЕНИЕ В ПРАКТИКУ подтверждается:

- актами внедрения в учебный процесс кафедры терапии, функциональной диагностики, профилактической и семейной медицины УГМАДО
- актами внедрения в лечебный процесс кардиологических отделений № 1, 2, 3 клинической больницы № 3 г. Челябинска
- участием в создании методического пособия в диагностике ишемической болезни сердца, подготовленного на кафедре под руководством заведующей кафедрой, профессора, д.м.н. Волковой Э.Г.
- получением двух положительных решений на изобретение

ПОЛОЖЕНИЯ, КОТОРЫЕ ВЫНОСЯТСЯ НА ЗАЩИТУ:

1. У женщин пременопаузального и раннего менопаузального периода при развитии ишемической болезни сердца отмечается типовая реакция по ассоциативным связям с основными факторами риска и особенный тип реакции, связанный с дополнительными факторами риска.
2. Стратифицированный риск и прогноз развития ишемической болезни сердца у женщин в возрасте до 55 лет детерминирован сочетанием основных (артериальная гипертензия, избыточная масса тела, сахарный диабет и др.) и дополнительных факторов риска (анемия, патология щитовидной железы, гинекологические заболевания и др.).
3. Женщины с ишемической болезнью сердца в возрасте до 55 лет имеют однотипные клинические проявления и инструментально-биохимические изменения (снижение уровня оксида азота, снижение величины скорости активации желудочков, усиление степени контурных изменений ЭКГ, снижение кальция крови и др.) и являются разнородной группой по коронароангиографическим данным.
4. Коронароангиографические данные у женщин с ишемической болезнью сердца в возрасте до 55 лет характеризуются гетерогенностью в виде типичных для ишемической болезни сердца изменений -

атеросклеротическое поражение (44,5%) и особенных (55,5%) - дистальный тип, извитость, мышечные мостики.

5. Полиморфизм поражения коронарных сосудов у женщин пременопаузального возраста имеет значимую математическую связь с частотой и видами основных и дополнительных факторов риска.
6. Диагностическая модель ишемической болезни сердца у женщин до 55 лет позволяет в каждой конкретной ситуации обозначить системообразующие и системоорганизующие факторы, с помощью которых можно определить приоритеты для дальнейшей врачебной тактики.

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**1.1 Современные подходы к верификации ИБС у женщин**

Общеизвестно, что ИБС у женщин, подтвержденная ангиографически, развивается на 10 лет позже, чем у мужчин, вследствие защитного влияния половых гормонов, эстрогенов [279,143,198]. Поэтому развитие ИБС в возрасте 40 – 49 лет встречается относительно редко и по статистике соотносится с лицами мужского пола аналогичного возраста примерно как 1:10 [86,160,292]. После 50 – 55 лет, когда у женщины идет угасание продукции эстрогенов и наступает менопауза, идет быстрый рост случаев развития ИБС и к 70 годам частота этого заболевания у женщин становится выше, чем у мужчин [27,143,227,311]. Следовательно, развитие ИБС у женщин в пременопаузальный период, в возрасте до 55 лет, противоречит эволюционным тенденциям и этот диагноз должен подвергаться сомнению. При этом у врача-клинициста встает ряд диагностических проблем вследствие низкой диагностической ценности инструментальных методов в подтверждении ИБС у женщин. Так как чувствительность и специфичность велоэргометрии и других нагрузочных электрокардиографических проб, а также сцинтиграфии миокарда, стресс-ЭХО у женщин составляют не более 60% - 70% [81,133,140,295]. При КАГ, общепринятом «золотом стандарте» диагностики ИБС, атеросклеротическое поражение коронарных сосудов подтверждается у женщин в чуть более 50% случаев [320,217], в основном среди лиц с липидными нарушениями и сахарным диабетом (СД) [130,20,199,268]. У женщин с ИБС, имеющих эти факторы риска, заболевание развивается по «мужскому» сценарию, то есть, у них наблюдается

ранний атеросклеротический процесс с поражением коронарных сосудов, несмотря на репродуктивный возраст. Случаи эти довольно редки, как и распространенность наследственно обусловленных липидных нарушений, СД первого или второго типов в этом возрасте. Основной же контингент составляют лица, у которых причины развития ИБС иные и не всегда на первый взгляд ясные. Чтобы подчеркнуть неоднозначность и разноречивость мнений по изучаемой проблеме, следует сказать, что в ряде работ преждевременную ИБС у женщин сопоставляют и даже отождествляют с метаболическим синдромом (МС) [232,301,349], так как именно при МС часто наблюдается быстрое развитие атеросклероза проксимальных и дистальных сосудистых поражений миокарда [61,108,109]. Актуальность МС, как базовой теории, объясняющей происхождение целого ряда заболеваний ССС, в клинической практике значительно увеличилась в последние годы. Существуют и другие категории женщин, у которых имеются типичные приступы стенокардии или перенесенный в анамнезе ИМ, но по данным КАГ у них не обнаруживаются ангиографические признаки стенозирования коронарных сосудов, а из факторов риска среди них редко встречаются липидные нарушения и гликемия. По убеждению Dr Diana R. Holdright (2002), женщинам со стенокардией, имеющим ангиографически нормальные коронарные сосуды, ошибочно ставят диагноз ИБС. Данный автор и ряд других исследователей [85,63,246] предлагают относить эти состояния к кардиальному синдрому «Х». Доля таких лиц среди женщин с болями в грудной клетке составляет от 25,0% до 52,0% [150,154,259]. Это слишком большой процент для неуточненной нозологической категории и поэтому причины синдрома «Х» в настоящее время активно изучаются [109,63,161,300]. Термин синдрома «Х» был предложен ещё в 1973 году. Первыми исследователями, доказавшими возможность стенокардии на фоне неизмененных коронарных сосудах были Н.Ж.Кемп, W.Linkoff, 1967. В литературе синдром «Х» обозначают как "angina microvascularis", микроваскулярная стенокардия. В многочисленных

исследовательских работах по изучению синдрома «Х» одни авторы объясняют этот синдром нарушениями перфузии миокарда за счет микрососудистого спазма коронарных артерий, другие – нарушениями нервной системы на уровне обмена нейромедиатора в рецепторах сердечного нерва, приводящих к нарушению вазодилатирующего резерва коронарного кровотока. Как следствие этого, развивается ригидность сосудистой стенки на уровне мелких коронарных артерий, преартериол, диаметром 100-150 мкм. Кроме этого, одним из возможных механизмов развития синдрома «Х» может быть эндотелиальная дисфункция, появляющаяся на фоне повреждения эндотелиальных клеток, которые перестают вырабатывать дилатирующий, релаксирующий эндотелиальный фактор [224,319,226]. Обструкция достаточного количества кровоснабжающих мышцу мелких артериальных сосудов вызывает очаговую ишемию, дегенерацию, фиброз, снижение функции миокарда. Острая ишемия при этом может привести к ИМ и нестабильной стенокардии. Снижение коронарного резерва у больных с синдромом «Х» определяется на уровне самых дистальных отделов коронарного русла. У таких больных находят появление продукции лактата в крови коронарного синуса при предсердной стимуляции, свидетельствующей об истинной ишемии миокарда [161]. Это подтверждается и появлением на ЭКГ субэндокардиальной ишемии. У таких больных со временем может развиваться фиброз миокарда и следствие его - сердечная недостаточность. Если учесть, что данный синдром «Х» преимущественно наблюдается у женщин в сравнении с мужчинами, то становится очевидным влияние полового фактора на появление этого синдрома [343]. Помимо этого известно, что среди женщин с синдромом «Х» чаще регистрируются такие факторы, как эндокринные нарушения, гинекологические заболевания, расстройства центральной и периферической нервной системы [265]. Но вопросы остаются. Исходя из определения ВОЗ (1989г), ИБС – это патологическое состояние, развивающееся при нарушении соответствия между

потребностью в кровоснабжении сердца и его реальным осуществлением. Типичные приступы стенокардии у молодых женщин с ангиографически неизменными коронарными сосудами, развитие ИМ, а в некоторых случаях и кардиальной смерти, являются явным проявлением несоответствия потребностям кровоснабжения миокарда, то есть проявлением коронарной недостаточности. Более того, данные, приведенные в работе Okraska A., Guzik T., Korpany G. и др. (2001), указывают на отсутствие различий в клинических исходах среди женщин с нормальным коронарным руслом и с их атеросклеротическим изменением.

Таким образом, контингент женщин с ранней ИБС отличается разнообразием этиологических причин, полиморфизмом коронарных изменений, частотой и видами факторов риска, что предполагает многовариантность патогенетических механизмов формирования ИБС. Следует признать, что проблема верификации преждевременной коронарной болезни сердца у женщин существует. Поэтому поиск четких диагностических критериев этого заболевания является достаточно актуальным на сегодняшний день в здравоохранении. Чтобы пролить свет на проблему ИБС у женщин, в настоящее время, с 2001 по 2006гг., проводится многоцентровое международное наблюдение WISE (Womens Ischemia Syndrome Evaluation) [262,359-362] за 963 женщинами. Оно нацелено на изучение особенностей клинического проявления non-ischemic и ишемии миокарда у женщин и информативности инструментальных исследований, включая КАГ, в их выявлении.

### **1.2 Возрастно-половые патоморфологические изменения коронарных сосудов и особенности КАГ у женщин с ИБС**

Известный исследователь атеросклероза Н.Н. Аничков (1935г.), анализируя материалы секционных исследований, отмечал, что уже в возрасте 30-39 лет атеросклеротические изменения в сосудах встречаются в 81,5% случаев, 14% из которых - в тяжелой форме. В возрастном десятилетии 40-49 лет атеросклероз

выявляется в 85,7% случаев, из них резко выраженный - в 25,5% [6]. По данным А.М. Вихерт (1977), частота атеросклероза тесно связана с возрастом. Частота стенозов у людей с ИБС в возрасте до 40 лет составляет до 10,5% случаев, у людей 40-49 лет - 24% случаев, в возрасте 50- 59 лет - 57% и среди лиц 60- 69 лет - 63% случаев.

По классификации NYHA атерогенез имеет 5 фаз и характеризуется шестью основными типами и несколькими подтипами [237]. Первая фаза – формирование жировых полосок и пятен, вторая фаза – диффузное утолщение интимы, третья, четвертая и пятая фазы – появление фиброзной бляшки, с развитием стенозирования, разрыва ее покрышки с тромбозом, кальцинозом бляшки. Липидные пятна (первая фаза) могут быть уже у детей. При второй фазе имеется видимый начальный атеросклероз, изменения, характерные для молодых взрослых людей. Исследователь Н.С. Stary (1994) выполнил патологоанатомическое исследование сосудов людей в возрасте от 1 до 90 лет и показал, что к 10 годам имеются жировые полоски в 100,0% случаев. У детей и молодых лиц Н.С. Stary находил жировые полоски в коронарных артериях в тех же анатомических участках, что и у лиц старшего возраста. Это дает основание полагать, что со временем жировые полоски превращаются в более выраженные фибропролиферативные повреждения, характерные для атеросклероза. Фиброзная бляшка (третья, четвертая и пятая фазы) – уже выраженное поражение, которое может приводить к острым клиническим осложнениям – тромбозам коронарного сосуда с окклюзией. Следует подчеркнуть, что анатомическое расположение атеросклеротической бляшки может быть асимметричным или концентрическим по отношению к просвету сосуда. Это зависит от стадии развития атеросклероза (Glagov S, 1987). При этом концентрическое расположение бляшки может приводить к длительному сохранению просвета сосуда и не сопровождаться ангиографическими изменениями.

При ИБС наиболее часто атеросклеротические изменения сосудов выявляются в передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии, на втором месте по частоте - изменения в правой коронарной артерии [127]. Существуют различные признаки атеросклеротического поражения коронарного русла, но важнейшими из них являются сужение или полная окклюзия коронарной артерии. Атеросклеротические поражения коронарных артерий характеризуются распространенностью поражения - локализованной (в проксимальной, средней и дистальной трети артерий) и диффузной формой поражения [138]. Степень сужения просвета артерии по данным коронароангиографии определяется уровнем просвета сосуда по классификации Ю.С.Петросяна, 1974г., Д.Г.Иоселиани, 1997г.: нулевая степень - для обозначения неизмененных артерий, I степень - сужение просвета сосуда до 50%, II степень - до 75%, III степень - более 75%, IV степень - отражает окклюзию коронарного сосуда. Возможны временные преходящие сужения коронарного русла, вызванные спазмом коронарных артерий. Стенозы могут быть локальными (как единичными, так и множественными) и распространенными. Извитость огибающей ветви левой коронарной артерии может служить косвенным признаком ее атеросклеротического поражения [12,127]. Важным признаком атеросклероза коронарных артерий является развитие коллатерального кровообращения. Число и диаметр коллатералей нарастают пропорционально тяжести атеросклеротического процесса [11]. У лиц женского пола КАГ часто дает дополнительную информацию о наличии мышечных мостиков, снижении кровотока в дистальном русле на фоне неизмененных основных коронарных артериях, замедление кровотока по сосудам [253]. Синдром «X» часто ассоциируют именно с дистальным поражением коронарного русла, тогда как замедление кровотока исследователи не относят к проявлениям синдрома «X»[314]. Помимо этого, клинические признаки ИБС у женщин часто наблюдаются на фоне ангиографически неизмененных коронарных сосудов без

дистального поражения. Мы не нашли работ, указывающих на четкие ангиографические критерии синдрома «Х». Существуют результаты большого патологоанатомического исследования 1000 сердец T.N. James (1990), который целенаправленно изучал коронарные артерии диаметром 0,1-1 мм, поражение которых относят к синдрому «Х». Он нашёл полное или частичное перекрытие этих мельчайших сосудов и явления, указывающие на нарушение их иннервации. Он пришел к выводу, что нарушение вазомоторной функции мелких артерий способно приводить к их спазму или дилатации [237].

В работе Чуриной С.К. (1989), приводятся данные исследований Engel et al., 1976г., Singh, Eddy, 1978г., Дзизинского, 1980г., о большой частоте поражения у женщин мелких, ангиографически не различимых коронарных сосудов, приводящих к серьезным нарушениям микроциркуляции. Эти авторы не исключают развитие у женщин на этом фоне спазма коронарных артерий при развитии болевого синдрома. По данным целого ряда других авторов, неизмененные ангиографически нормальные коронарные артерии у женщин с ИБС до 55 лет встречаются в среднем от 28% до 52% случаев [174,175,208]. В работе Loaldi A., Annoni L., Apostolo A. и др. (1993) [212], проанализированы результаты КАГ у 2234 пациентов с ИБС без модифицируемых факторов. Авторы сделали следующие выводы:

- нормальные показатели КАГ преобладают у женщин.
- процент однососудистых поражений одинаков у обоих полов и снижается с возрастом.
- у женщин в сравнении с мужчинами значительно реже встречается двухсосудистое поражение, не зависящее от возраста.
- поражение трех сосудов увеличивается с возрастом у обоих полов.

Из чего следует, что даже при отсутствии факторов риска ИБС коронарные сосуды остаются чувствительными к влиянию возраста и испытывают защитное влияние женского пола на всем протяжении жизни. Эти выводы подтверждаются

и в последующих исследовательских работах: Wright CA, et al., 1994., Sullivan A.K., 1995., Holdright DR, 2002. При ангиографии пациентов с болью в груди нормальные коронарные сосуды у женщин регистрируются в пять раз чаще, чем у мужчин [307,356,320]. Sharaf BL, Pepine CJ, Kerensky RA, et al., 2001 [217], указывают на 34% случаев ангиографически нормальных и 23% мало измененных коронарных сосудов у женщин с ИБС. По данным Gurevitz O., Jonas M., Boyko V., 2001 [233] женщины с ИБС в возрасте до 50 лет имели однососудистое поражение коронарной артерии в 61,0% случаев. Radtke S., Wolf R., 2001 [320] приводят данные КАГ у 36 женщин со средним возрастом  $\pm 59,1$  лет с подозрением на ИБС, среди которых нормальные коронарные сосуды найдены в 47,2% случаев, у остальных женщин имелись минимальные атеросклеротические изменения сосудов. D.R. Holdright (2002) [156] указывает на большую частоту ангиографически нормальных коронарных сосудов у женщин с ИБС в сравнении с мужчинами – 30,5% и 13,9% соответственно. По данным Д.А. Попова (2000) [237,116] среди обследованных больных ИБС, коронарные артерии оказались нормальными у 8% мужчин и 52% женщин.

Не менее интересны результаты оперативного лечения ИБС у женщин в связи имеющимися особенностями поражения коронарного русла. Так, в работе Ю.В.Белова и др. (2002) [108] проанализированы клинические проявления ИБС и результаты операций реваскуляризации миокарда у женщин на протяжении 15 лет в сравнении со статистически близкой группой мужчин. Выявлено, что анатомической особенностью коронарного русла у женщин является меньший диаметр коронарных артерий по сравнению с мужским. По-видимому, это одна из причин более высокой летальности в группе женщин при операциях реваскуляризации миокарда. В работе другого автора [159] обобщен хирургический опыт лечения ИБС у женщин в условиях Европейского Севера: «За период 1993-2000 гг. выполнено 416 операций аортокоронарного шунтирования (АКШ), из них 39 - у женщин. Средний возраст женщин составил

51,3±1,0 года. Сравнительный анализ показал, что у подвергшихся АКШ женщин имело место более тяжелое по сравнению с группой мужчин исходное состояние, как по функциональному классу стенокардии, так и по поражению коронарного русла. Летальность в группе женщин оказалась достоверно выше, чем у мужчин. ..У женщин тромбоз аортокоронарных шунтов оказался более частым, а площадь ишемического повреждения миокарда меньшей, чем у мужчин... » [159].

Таким образом, поражение атеросклерозом коронарных сосудов имеет половые и возрастные особенности, в частности, коронарные сосуды женщин имеют малый диаметр и склонность к спазму и тромбозу. Ангиографическое исследование сосудов сердца у женщин с ИБС в возрасте до 55 лет свидетельствует чаще всего об интактных или мало измененных коронарных сосудах, в сочетании или без поражения микроваскулярного русла.

### **1.3 Патогенетические механизмы развития ИБС**

Исходя из определения ИБС (ВОЗ, 1989), причиной несоответствия поступающего кислорода потребностям миокарда может быть нарушение кровотока в эпикардиальных или субэндокардиальных и интрамуральных сосудах. По последним данным литературы [43,50,255,51] механизмами нарушения коронарного кровотока могут быть следующие:

1. Окклюзия сосуда атеросклеротическими бляшками или эмболом
2. Тромбоз сосуда вследствие местных и/или общих причин
3. Спазм сосуда длительного характера без формирования тромбоза или с последующим формированием тромбоза

Эти механизмы могут присутствовать отдельно или чаще всего в комбинации, во взаимосвязи друг с другом.

Ведущей причиной первого механизма коронарной несостоятельности является наличие атеросклеротического процесса, нестабильности бляшки и факторов риска, которые потенцируют этот процесс. К преобладанию второго

механизма приводят местные причины в виде нарушения эндотелиальной функции сосуда различной этиологии или воспаления стенки сосуда в сочетании с явлениями гиперкоагуляции (при системной склонности к тромбообразованию, идиопатическом и вторично обусловленном тромбоцитозе). Причиной развития третьего механизма может быть изолированное снижение вазодилатирующей функции сосудов вследствие таких факторов, как:

- стрессовое состояние, приводящее к дисбалансу катехоламинов, и как следствию - спастическому состоянию
- эндотелиальная дисфункция системная или развившаяся под влиянием факторов риска (курение, героин и другие)
- дисбаланс эстрогенов и андрогенов [156,86,84,70]
- уменьшение внутриклеточной концентрации кальция в результате эндокринных причин (заболевания щитовидной и паращитовидной желез), заболеваний желудочно-кишечного тракта, дефицита витамина D, врожденных электролитных нарушений [40,44] и еще целого ряда невыясненных причин.

Наиболее часто встречающиеся и поэтому хорошо изученные это заболевания, запускающие первый механизм нарушения коронарного кровотока – формирование атеросклеротической бляшки. Меньшее внимание в исследованиях уделяется двум последним механизмам коронарной несостоятельности, которые, как показывают практика и секционные данные, чаще всего встречаются у женщин с преждевременной ИБС. Следовательно, в изучении коронарной несостоятельности на фоне ангиографически неизмененных сосудов которая развивается преимущественно у женщин, требуется уделить внимание именно этим триггерным механизмам.

#### **1.4 Роль эндотелиальной дисфункции в развитии ССЗ**

Одним из пусковых моментов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний в настоящее время считается снижение уровня эндогенного оксида азота (NO) в

организме больного [87,2,22,37]. NO - основной медиатор сосудистого эндотелия, который оказывает вазодилатирующий эффект, уменьшает адгезию тромбоцитов и лейкоцитов, пролиферативные процессы в сосудистой стенке и регулирует ещё целый ряд важных физиологических функций организма [38]. Было доказано, что функциональное состояние эндотелиальной системы, как у мужчин, так и у женщин зависит от возраста. Возникновение и прогрессирование нарушений функции эндотелия наблюдается преимущественно после 40 лет у мужчин и после 55 лет у женщин независимо от наличия факторов риска (R.A. Vogel, 1997). Но среди лиц, имеющих ИБС и АГ, развитие эндотелиальной дисфункции наблюдается уже в молодом возрасте и приобретает характер системной эндотелиальной дисфункции (В.А.Алмазов, О.А.Беркович, М.Ю.Ситникова, 2001., Н.П.Лямина и др., 2001). Вследствие этого нарушение синтеза NO приводит к преобладанию вазоконстрикторов (тромбоксана А2 и серотонина) и усилению адгезии тромбоцитов и моноцитов (П.П.Голиков, 2000., О.А.Гомазков, 2000). В патогенезе развития ИБС придается решающее значение преобладанию действия вазоконстрикторов и адгезии тромбоцитов при развитии эндотелиальной дисфункции [215,201,55]. Нарушение метаболизма NO при этом является ранним проявлением атеросклероза и предшествует ангиографическим проявлениям болезни [355,141,146,223]. В целом, изучению роли NO при ИБС и АГ посвящено много работ [83,55,146,236]. Особый интерес вызывает исследование синтеза NO у женщин. В работе Соболевой Г.Н., 2001 с соавторами [154] была предпринята попытка исследовать функцию эндотелия у женщин с ИБС с учетом особенностей изменений коронарного русла: «...У 50% женщин с ИБС выявляется кардиальный синдром X- ИБС при интактных коронарных артериях. ...В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение вазодилатирующей функции эндотелия коронарных артерий у женщин с кардиальным синдромом X в период менопаузы» [154]. Автором сделаны выводы, что «...кардиальный синдром X у женщин в менопаузе характеризуется

выраженным нарушением вазодилатирующей функции эндотелия коронарных артерий и повышенной активностью эндотелина-1» [154]. В другой работе И.В. Першукова с соавторами [236] «...у 24 пациентов изучены эндотелиальная и эндотелийнезависимая функции интактных и гемодинамически незначимо (до 50% диаметра) стенозированных коронарных артерий.... Для оценки эндотелиальной функции в левую коронарную артерию вводился в последовательно возрастающих концентрациях ...ацетилхолин... Эндотелийнезависимая функция коронарных артерий оценивалась при интракоронарном введении нитроглицерина... По результатам КАГ больные были разделены на 2 группы: 1-я - с неизменными коронарными артериями (16 пациентов), 2-я - с гемодинамически незначимо стенозированными коронарными артериями (8 пациентов). При регрессионном анализе реакций коронарных артерий на ацетилхолин выявлена исходно сниженная функция эндотелия во 2-й группе, которая ...проявлялась более ранней констрикцией артерии. ...Дилатация артерий во 2-й группе была значимо меньше....Факторный анализ, примененный для выявления роли факторов риска развития ИБС в дисфункции коронарных артерий, подтвердил связь возраста, курения, высоких уровней общего холестерина и триглицеридов с изменениями нормальных реакций коронарных артерий и показал различную значимость каждого признака в дисфункции сосудов» [154]. Этот же автор в другой своей работе [236] делает вывод: «При проведении пробы с ацетилхолином эндотелиальная дисфункция является ранним маркером атеросклеротического процесса в коронарных артериях, не измененных по данным ангиографии. Таким образом, наше исследование подтверждает предположения о том, что снижение уровня эстрогенов у женщин ослабляет синтез эндотелийзависимых факторов релаксации».

Таким образом, изучение эндотелиальной функции сосудов у женщин с преждевременной ИБС в периоде менопаузы достаточно перспективно, так как позволит определить ее вклад в природу коронарной несостоятельности у

женщин с ангиографически неизменными коронарными сосудами. В настоящее время продолжается исследование ENCORE II (Endothelial dysfunction as a therapeutic target), которое продемонстрирует влияние антагонистов кальция и статинов на функцию эндотелия, а также позволит оценить связь дисфункции эндотелия и ее фармакологического восстановления с течением заболеваний коронарных артерий [55,56].

### **1.5 Факторы риска ИБС у женщин**

Научно-обоснованной концепцией, объясняющей причины развития ИБС, в настоящее время является концепция факторов риска. В то же время, вклад различных факторов риска в развитие ИБС у женщин, направленность их воздействия и повреждающий эффект неоднородны и отличны от мужчин этого же возраста. Среди значимых факторов в развитии ИБС у женщин молодого и среднего возраста ряд исследователей на первый план выдвигают, кроме традиционных факторов (АГ, ожирение, липидные нарушения, СД, курение), также и другие факторы, которые вносят диссонанс в эндокринную и метаболическую системы организма. К ним относят патологическую менопаузу, опухолевые процессы, связанные с эндокринопатиями, заболевания ЩЖ. Целесообразно проанализировать их воздействие и оценить их вклад в развитие ИБС именно у женщин изучаемого возраста.

#### **1.5.1 Уровни половых гормонов и развитие менопаузы**

В раннем развитии ИБС во многом «повинны» половые гормоны и их количество и их «качественный» состав, которые изменяются вследствие воздействия местных причин или их центральной дисрегуляции [239]. Не исключается влияние и пока неизвестных, неуточненных факторов. Накопленные научные данные позволяют считать, что дефицит женских половых гормонов играет значительную роль в развитии ССЗ у женщин. В этот процесс вовлечены различные механизмы и системы. В многочисленных исследованиях установлено, что частота развития болезней сердца и сосудов, связанных с

атеросклерозом, у женщин, находящихся в постменопаузальной фазе, увеличивается в 2 раза по сравнению с женщинами в пременопаузальной фазе. Так, в работе [66] авторы подчеркивают, что в генезе развития ИБС у женщин в постменопаузе большую роль играют дефицит эстрогенов, который «..приводит к повышению тонуса сосудистой стенки, увеличению периферического сосудистого сопротивления и ухудшению процессов микроциркуляции» [66]. В работе авторов [130] был проведен скрининг для выявления маркеров риска ССЗ у всех женщин в возрасте 50-59 лет, проживающих в области города Лунда (Швеция): «. ...У обследованных определялся повышенный уровень триглицеридов (18,5%), повышенное артериальное давление (18,1%). У 14,0% женщин выявлены изменения в глюкозотолерантном тесте» [130]. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что утрата репродуктивной функции сопровождается неблагоприятными изменениями метаболизма липидов, что увеличивает опасность развития атеросклероза [143,53,54,279,62,80,82,92]. «В эпидемиологических исследованиях было показано, что после наступления менопаузы частота ИБС у женщин быстро увеличивается, особенно после тотальной овариоэктомии. Объясняется это тем, что в постменопаузе происходят изменения липидного спектра крови в атерогенном направлении: повышаются уровни холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности, снижается концентрация липопротеидов высокой плотности. Снижение уровня эндогенных эстрогенов приводит также к неблагоприятным изменениям в системе гемостаза, увеличению риска тромбообразования (повышается агрегация тромбоцитов, уровень фибриногена и др. факторов коагуляции, снижается активность естественных антикоагулянтов и фибринолиза), повышению резистентности к инсулину и увеличению тонуса сосудов. Все эти факторы способствуют развитию или быстрому прогрессированию атеросклеротических кардиоваскулярных заболеваний [239]. По мнению G.A. Colditz [301] причиной

ускоренного развития атеросклероза в постменопаузе является недостаток гормональной функции яичников. К такому заключению исследователи пришли на основе анализа результатов исследования «Nurses Health Study», в котором было установлено, что двусторонняя овариэктомия (хирургически обусловленная менопауза) повышает риск развития ИБС в 2,2 раза [301]. У больных, перенесших двустороннюю овариэктомию, атеросклеротическое поражение аорты выявлялось в 5,5 раза, а при естественной менопаузе — в 3,4 раза чаще, чем у женщин с сохраненной репродуктивной функцией. При гистерэктомии с сохранением яичниковой ткани такой закономерности не было [287]. Хирургическая менопауза, так же как и естественная, сопровождается увеличением уровня ОХС, ХС ЛПНП и ТГ [80,82,148]. Возникновение подобных изменений отмечается уже через 6 недель после овариэктомии [301]. Эти факты позволили предположить, что продуцируемые яичниками гормоны защищают женщин от развития заболеваний, обусловленных атеросклерозом, а происходящая с наступлением менопаузы гормональная перестройка, приводящая к уменьшению уровня эстрогенов в организме, является причиной увеличения частоты возникновения ИБС в этом периоде [301,131]. По-видимому, и развитие патологической, преждевременной менопаузы также объясняется снижением уровней половых гормонов у женщины, и представляет не меньший риск для развития ССЗ: «.. Появление менопаузы ранее 45 лет считается ранней менопаузой или патологической, косвенно доказывающей наличие первичной или вторичной гипоестрогемии» [239]. Не меньший интерес вызывают случаи развития ИБС у женщин в пременопаузальную фазу, с сохраненным менструальным циклом. В исследовании WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) 2003г.[262,359-362] были получены данные об уровне половых гормонов у 95 женщин пременопаузального периода, которым в рамках проекта WISE проводилась коронароангиография в связи с подозрением на ишемию миокарда. У 13 женщин с ИБС уровни эстрадиола, биодоступного эстрадиола и

фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) оказались значительно ниже, чем у 82 участниц без ИБС ( $p < 0.05$ ) и встречались значительно чаще, чем у женщин без ИБС - 69% против 29%;  $p = 0.01$  [359]. Д-р Noel Bairey Merz [там же] поясняет, что у этих женщин имеет место гипоталамическая гипоэстрогемия, по всей видимости, связанная со стрессовыми состояниями: «То, что прием анксиолитиков, седативных и снотворных препаратов является независимым предиктором гипоэстрогемии гипоталамического генеза, позволяет предположить патогенетическую роль стресса в этом процессе. ...Мы видим, что при нарушении овариальной функции и гормональном дисбалансе даже молодые женщины становятся уязвимы для ИБС». «По данным мультивариационного анализа, гипоэстрогемия гипоталамического происхождения была самым мощным независимым предиктором ангиографически подтвержденной ИБС (отношение шансов 7.4)» [359].

Следовательно, наступление физиологической, патологической или преждевременной менопаузы тесно связано с изменением уровня половых гормонов у женщин, влекущих за собой значительные метаболические сдвиги в организме женщины и делающих ее наиболее уязвимой для развития ИБС. Появление дисбаланса половых гормонов вследствие воздействия стресса на гипоталамическую область даже у женщин с сохраненным менструальным циклом, в пременопаузальном периоде, ассоциируется с ранним развитием ССЗ, в частности, развитием ИБС.

### **1.5.2 Гинекологические заболевания**

Снижение уровня эстрогенов может быть вызвано и первичными причинами, то есть заболеваниями половой сферы. Последние десятилетия знаменуют собой увеличение заболеваний половой системы женщин [8]. К ним относят, прежде всего, частоту воспалительных заболеваний и опухолевых процессов матки и придатков. Они являются одной из причин гормональных расстройств у женщины [204]. Причина увеличения гинекологической патологии

видится во влиянии нарушенной экологии, распространенности вредных привычек (курения, алкоголизм), несбалансированном питании, снижении иммунных сил организма: «..Важной характеристикой состояния репродуктивного здоровья женщин является гинекологическая заболеваемость. За последние пять лет отмечается рост показателей заболеваемости женского населения: эндометриозом - в 1,5 раза, расстройствами менструации - на 33,3%, воспалительными заболеваниями - на 13,4%, женским бесплодием - на 4,0%» [151]. Этому предшествует неблагоприятная тенденция в заболеваемости этой патологией среди молодежи : «Серьезную озабоченность вызывают выраженные изменения в состоянии здоровья девочек-подростков - будущих матерей, показатели заболеваемости среди которых на 10-15% выше, чем у юношей. За последние 5 лет расстройства менструации у девочек и девушек-подростков выросли почти в 2 раза и в 2000 г. составили в возрастной группе 10-14 лет - 743,4, 15-17 лет - 2830,6 на 100 тыс. соответствующего населения. Среди девушек-подростков в 1,3 раза увеличилась частота сальпингитов и оофоритов» [151]. «...На протяжении последних лет в России резко обострилась эпидемиологическая ситуация с заболеваемостью инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП). Ежегодно регистрируется свыше 1 млн. больных ИППП, из них дети и подростки составляют более 5-8%» [151]. В работе Емельяновой Л.А. и др., 2000г. [53] приводятся данные наблюдения за 962 женщинами пременопаузального возраста с целью изучения влияния факторов риска, в частности, гинекологической патологии на развитие ИБС и атеросклероза: «Наиболее распространенными факторами риска, при которых развивались атеросклероз и ИБС являлись ожирение — 21,2%, АГ — 10,3%, миома матки — 5,61%, гиподисфункция яичников, включая кастрацию, — 4,78%, СД + низкая толерантность к глюкозе — 3,95%, перенесенный гестоз без остаточной АГ —1,25%, курение — 1,87%, гиперхолестеринемия — 1,14%, наследственность — 1,14%, гормональная контрацепция — 0,98%» [53].

В работе D. Cibula, Cifkova R., Fanta M., et al., 2001[204], установлено, что у женщин в перименопаузе, получавших лечение по поводу синдрома поликистозных яичников (СПЯ) в анамнезе, существуют факторы риска развития СД, АГ и ИБС: «...у 28 человек из 752 женщин в возрасте 45-59 лет распространенность СД и ИБС оказалась значительно выше у женщин с СПЯ. Таким образом, пациентки с ярко выраженными клиническими признаками СПЯ составляют особую подгруппу в общей популяции с высоким риском развития СД и ИБС » [204].

Таким образом, на уровень половых гормонов у женщин, страдающих ИБС, могут оказывать заболевания половой сферы и различные эндокринопатии (СПЯ, фибромиомы тела матки и другие) отдельно и в сочетании с другими факторами риска и это должно учитываться при изучении причин развития преждевременной ИБС у женщин в возрасте до 55 лет.

### 1.5.3 Стресс

Данные эпидемиологических исследований показывают, что развитие ИМ и других проявлений ИБС нередко наблюдается у лиц без общепризнанных факторов риска. В этом случае чаще всего определяющим фактором у этих лиц является психоэмоциональное перенапряжение (Чазов Е.И., 1975, Шхвацабая И.К., 1975, Netterstrm В., Kristensen Т., 1986). Высокая значимость для сердечно-сосудистой системы стрессорного воздействия доказана в целом ряде работ. Это прежде всего работы А.Л. Мясникова (1965), М. Friedman (1975), Ф.З. Меерсона (1981), Е.И. Соколова (1983), А.И. Сауля (1984), J.L. Jullien (1987), M.R. Irwin (1988), Б.А. Сидоренко (1988), M.F. Muldoon (1995), S. Verreklouw (1996), А.М. Вейна, А.Л.Сыркина (2003). Исследователи А. Jouve, et al., 1980г выделяют несколько основных типов ситуаций, способствующих развитию ИБС. Из стрессовых состояний у женщин чаще всего встречаются бракоразводные процессы, которые являются наиболее значимыми в развитии ССЗ [299], а также смерти и болезни родных и близких, особенно при длительном уходе за ними,

алкоголизм мужа, проблемы детей, длительные неурядицы на работе, снижающие их самооценку. С этими данными согласуется работа Genkins C.D. et al., 1985 [139], подтверждающих большую частоту указанных причин в генезе развития ИБС у женщин. Воздействие стресса на организм многопланово и проявляется метаболическими, гормональными и нейровегетативными расстройствами. Как известно, неотъемлемым компонентом психоэмоционального напряжения является повышение уровня катехоламинов. На основании собственных данных, исследователь М. Frankenhaeuser (1975), установила, что «...лица, которые на эмоциональный стрессор отвечают мощной адреналиновой реакцией, ведут себя как “кролики”, впадая в состояние тревоги и страха. Лица, у которых на стресс выделяется преимущественно норадреналин, подобны “львам” и они обладают способностью к быстрой мобилизации и организации защиты. Многие исследователи считают, что адреналин является гормоном тревоги, а норадреналин – гормоном мобилизации» [139]. «С. Nemes (1975) выявил, что у лиц, предрасположенных к развитию ИБС, за 24 часа адреналина выделялось больше, чем у людей, менее восприимчивых к развитию ИБС» [139]. «Тревожному состоянию испытуемого... соответствует преобладание выделения адреналина над норадреналином (Соколов Е.И. и соавт., 1980, Akerstedt T. et al., 1991) [145]». Содержание норадреналина, напротив, увеличивается при физических нагрузках. Исследователи предполагают, что физические упражнения влияют в основном на симпатическую нервную систему, а психоэмоциональное напряжение – на мозговой слой надпочечников [139]. Именно при психоэмоциональных нагрузках чаще всего возникают ангиоспастические реакции. Кроме того, стрессовое состояние ведет к нарушениям механизма свертывания крови с развитием гиперкоагуляционных сдвигов [145,272,110,221]. Повторные стрессы приводят к угнетению фибринолитической активности крови, уменьшению содержания гепарина и обуславливают возникновение тромбоза. Ряд авторов [145] утверждают, что при

стрессе наблюдается повышение холестерина крови, повышается липолиз жировой ткани, развивается гиперкоагуляция за счет угнетения фибринолитической активности крови: «...частые психо-эмоциональные перегрузки приводят к сдвигам в гуморально-регуляторных системах и могут способствовать развитию начальных (долипидных) стадий атеросклероза, повышению проницаемости сосудистой стенки, накоплению и полимеризации в интима гликозаминогликанов, пристеночных тромбов» [145]. По теории Ф.З. Меерсона с соавторами (1987,1990) избыток катехоламинов при стрессовом воздействии активизирует перекисное окисление липидов. Накапливающиеся в результате этого гидроперекиси липидов приводят к повреждению мембранной системы клеток: «.. нарушения обусловлены повреждением липидного бислоя продуктами перекисного окисления липидов, а также чрезмерной активацией фосфолипаз сердечной мышцы и детергентного действия избытка жирных кислот, возникающего при стрессе в результате повышения секреции катехоламинов. ... Одновременно с этим ... происходят устойчивые повреждения гликокаликса и липопротеидного состава сарколеммы кардиомиоцитов вследствие чрезмерного роста активности протеолитических ферментов в плазме крови» [132]. Помимо этого, под влиянием стресса возникают электролитные изменения крови, повышается уровень липопротеидов низкой плотности и снижается содержание липопротеидов высокой плотности [145]. М. Muldoon et al. (1995) изучили влияние острого психического стресса на известные факторы риска атеросклероза. При создании авторами стрессовой ситуации у добровольцев, ими были зарегистрированы более высокие показатели АД, частоты пульса, общего холестерина (ОХ), ХЛПВП и ХЛПНП, гемоглобина, гематокрита, вязкости цельной крови и плазмы. Сгущение крови, возможно, объясняется повышением в результате стресса АД и гидростатического давления, вследствие чего жидкость диффундирует из кровяного русла в экстраваскулярное пространство. Авторы делают вывод, что атерогенность острого стресса отчасти

можно объяснить усилением воздействия известных факторов риска, таких, как повышенное содержание ХЛПНП и вязкость крови. Клиническое значение их находок зависит, в частности, от того, с какой скоростью гемоконцентрация возвращается к исходной после прекращения стрессового воздействия [272,221]. Весь этот каскад следовых реакций носит защитный характер и позволяет организму адаптироваться к возмущающим факторам: «Защитно-сигнальная реакция (при стрессе) дает мощный импульс скоординированной активизации вегетативной нервной системы, что проявляется повышением АД, уровня катехоламинов в крови, учащением пульса и дыхания...» [139].

Изменение сосудистой реактивности интактных коронарных сосудов может быть следствием нарушенной вегетативной регуляции, которая развивается в результате стрессового воздействия на этих лиц: «...больные ИБС с интактными коронарными артериями характеризуются исходной церебральной активацией симпатико-адреналовых механизмов и лабильностью барорефлекторных и церебральных механизмов в ортопробе..., тогда как ...для больных ИБС с коронарным атеросклерозом характерна устойчивость активации церебральных симпатико-адреналовых механизмов и ригидность гомеостатических барорефлекторных симпатических систем» [260]. В работе А.М. Вейна и др. (2003) [110] изучены особенности психовегетативных соотношений и клинического течения ИБС у женщин и мужчин. Ими выявлено, что «...женщины, страдающие ИБС, по сравнению с мужчинами характеризуются более выраженной невротизацией, большей акцентуализацией личности, более высоким уровнем тревожных и депрессивных расстройств и вегетативных нарушений, что сопровождается снижением variability сердечного ритма» [110]. Авторы делают вывод о том, что женский пол более уязвимый в сравнении с мужчинами, у «...женщин достаточно большой вклад в течение ИБС вносит высокий уровень эмоциональных расстройств» [110].

Таким образом, «...для здорового человека различная степень указанных сдвигов служит мерой его способности адаптироваться к меняющимся условиям внешней среды. У лиц с патологией ССС по степени и характеру ответа на психоэмоциональный стресс можно судить о выраженности патологического процесса» [139]. Напряжение физиологических систем может быть кратковременным с последующей следовой реакцией различной длительности или без таковой, или хроническим, повторяющимся во времени на протяжении нескольких месяцев [132,139]. Острый стресс может привести к фатальным нарушениям ритма или острой коронарной недостаточности. Негативное влияние хронического стресса проявляется в потенцировании атеросклеротического процесса, формировании спастических состояний, невротизации, дисгормональных нарушениях [132,139].

Следовательно, стрессовые реакции могут приводить к развитию заболеваний ССС и являться их фактором риска [139]: «В настоящее время не вызывает сомнения роль стрессовых ситуаций в развитии ряда сердечно-сосудистых заболеваний, таких как гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и др. ...В то же время, очевидно, повреждающий эффект стрессорного воздействия определяется состоянием организма в целом и сердца, в частности, которые детерминируются предшествующей стрессовой ситуацией адаптации организма к факторам среды» [132]. «Из общего звена механизма адаптации к различным факторам среды она (стрессовая ситуация) может превращаться в общее звено патогенеза заболеваний, в частности, ИБС... Частые и длительные стресс-реакции во многих случаях не просто предшествуют поражению сердца, но и определяют его развитие» [145].

Таким образом, стрессовое воздействие или психоэмоциональное напряжение, острое или хроническое, приводят не только к развитию гипоталамической гипозестрогемии [359], но и развитию целого каскада важных физиологических сдвигов, вызывающих развитие ССЗ и, в частности,

ИБС. Этот факт особенно важен для тех молодых женщин, у которых это заболевание развилось в пременопаузальном периоде, на фоне неизменных или умеренных атеросклеротических изменений коронарных сосудов.

#### **1.5.4 Артериальная гипертония**

Распространенность АГ по данным ВОЗ в целом выше у женщин, чем у мужчин и составляет 77,2% и 39,4% на 1000 человек соответственно [52]. Больше половины женщин с АГ составляют женщины постменопаузального периода [74]. Одной из причин большой встречаемости АГ у женщин в постменопаузе исследователи связывают с гормональными нарушениями, связанными с наступлением менопаузы. Хотя тенденция увеличения распространенности АГ с возрастом наблюдается как у мужчин, так и у женщин. «Известно, что распространенность АГ увеличивается с возрастом, причем до 40 лет это заболевание чаще наблюдается у мужчин, а после 50 лет отмечается увеличение частоты АГ у женщин. В дальнейшем уровень ее распространенности превосходит этот показатель в мужской популяции» [74]. Мнения исследователей о значении менопаузы в формировании АГ у женщин разноречивы. Так, например, отечественные исследователи В.П.Сметник, Н.М.Ткаченко, Г.А.Глезер (1988), считают, что сама менопауза не может быть причиной повышения АД. Однако стандартизованное по возрасту обследование, проведенное J. Staessen et al. (1994), убедительно показало, что наступление менопаузы является фактором риска повышения АД независимо от возраста. Авторы этого исследования доказали, что для женщин в постменопаузе характерны не только большая частота АГ, но и более быстрое прогрессирование АГ, чем у женщин в пременопаузе [263]. На фоне обозначенной тенденции увеличения заболеваемости АГ среди женщин в постменопаузальном периоде, распространенность АГ среди женщин пременопаузального возраста меньше, чем у мужчин того же возраста [263,74]. У женщин, находящихся в репродуктивном периоде, низкую частоту АГ исследователи объясняют опять

же гормональными причинами: «...эстрогены снижают уровень катехоламинов в крови наряду с урежением частоты сердечных сокращений, что может быть частично связано с эстрогенопосредованным подавлением бета-адренергической активности. Таким образом, снижение сердечного выброса в сочетании с периферической вазодилатацией может объяснить более низкий уровень АД у женщин репродуктивного возраста» [74]. Немаловажную роль при этом в развитии АГ играет роль эндотелия сосудистой стенки: «Возможными механизмами эндотелийзависимой дилатации является увеличение синтеза оксида азота, а также уменьшение его окисления за счет антиоксидантных свойств эстрогенов. Эндотелийнезависимая дилатация предположительно связана с блокированием эстрогенами кальциевых каналов» [74].

Одной из причин негативного влияния менопаузы на повышение АД являются нарушения углеводного обмена: «В настоящее время большое внимание уделяется возможной роли инсулина в повышении АД в постменопаузе. Повышение массы тела, наблюдаемое после наступления менопаузы, может приводить к развитию инсулинорезистентности. Это сопровождается повышением реабсорбции натрия в дистальных канальцах нефрона, повышением тонуса артерий и т.д. Все вышеперечисленные механизмы способствуют или развитию АГ, или приводят к ухудшению ее течения, делая более лабильной и увеличивая частоту гипертонических кризов, которые носят в этот период чаще водно-солевой характер» [44,74]. Вклад АГ в развитие ИБС и грозных осложнений очень высок. С высокой распространенностью АГ тесно связана смертность от ССЗ. Сочетание АГ только с ожирением увеличивает риск ИБС в 2-3 раза, а мозговых инсультов в 7 раз. Органы-мишени АГ у лиц с ожирением поражаются гораздо раньше и их изменения значительно более выражены, чем у больных АГ без ожирения [97]. Мета-анализ контролируемых клинических испытаний показал до 40% снижение количества инсультов и до 18% снижение заболеваемости коронарных сосудов сердца при применении

препаратов, снижающих АД (К.Сергеев, 2001).

Таким образом, АГ угрожает всяческими осложнениями со стороны ССС, и может потенцировать развитие ИБС. Формирование АГ у женщин тесно связано с гормональными нарушениями в половой сфере, которые ассоциируются с системным снижением синтеза оксида азота [2,83] и появлением метаболических и нейро-эндокринных нарушений.

### 1.5.5 Ожирение

По данным American Obesity Association, количество людей с лишним весом возрастает во всем мире. В последние годы частота полных людей катастрофически растет и составляет на сегодня более 30% населения. США – страна, которую стали называть «страной полных», в настоящее время переживает эпидемию ожирения. В 2000 году 400 000 тысяч американцев (16,6% общего числа смертельных случаев в США) ушли из жизни из-за болезней, напрямую связанных с ожирением. Ожирение оказалось опаснее алкоголизма (умерло 85 000 человек) [354]. Для исследования взаимосвязи ожирения с риском развития ССЗ рядом авторов [42] были изучены уровни смертности от ИБС и мозгового инсульта в широком диапазоне значений индекса Кетле. Анализ результатов исследования позволило им сделать следующий вывод: «..в широком диапазоне значений индекса Кетле, его связь со смертностью от ССЗ имеет U (или J)-образную форму; точка минимальной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний приходится на уровни индекса Кетле не ниже 22 кг/м<sup>2</sup>, а в ряде исследований - на 25-27 кг/м<sup>2</sup>; закономерности нелинейных связей общей смертности и от ССЗ совпадают. Важно, что в данном случае у лиц с низкими уровнями индекса Кетле отмечалась более высокая смертность именно от ССЗ, в первую очередь, инфаркта миокарда и мозгового инсульта» [42].

В нашей стране распространенность ИМТ среди женщин в популяции составляет по данным разных авторов от 34,3% до 65,0% - С.К. Чурина (1983), James et al. (1995), Э.Г.Волкова (2002) [123,149,168]. Наличие ИМТ у женщины

не всегда, в отличие от мужчин, тесно связано с развитием ИБС. В работе геронтологов [42] на основании анализа 1000 секционных данных найдена экспоненциальная зависимость атеросклероза коронарных артерий от уровня упитанности, то есть степень атеросклероза была наибольшей у лиц с пониженным весом тела, худых, и лиц с ожирением. Оказалось, что идеальный вес для лиц женского пола с позиции наименьшего развития атеросклероза сосудов был равен 22 - 25 индекса Кетле. «Степень возвышающихся поражений при разной упитанности в аорте мужчин оказалась одинаковой, а в коронарных артериях - большей среди полных. Напротив, у женщин выраженность возвышающихся поражений в аорте и коронарных артериях была большей у неполных. Степень обезызвествления сосудистых участков оказалась более выраженной у неполных. Что касается значимых стенозов коронарных артерий (50% просвета артерии и более) как морфологического субстрата ИБС, то они встречались с одинаковой частотой у полных и неполных. В целом, при многофакторном анализе (с учетом возраста, наличия АГ, привычки курения, наследственной предрасположенности) вклад ИМТ в выраженность проявлений атеросклероза оказался незначительным, в пределах 2% у мужчин и 0,1% у женщин» [42]. При несомненном наличии ИБС, имеется определенная связь избыточного веса с развитием сужения коронарных артерий [237,116]. В работе J.E .Manson, W.C .Willet., M.J. Stampfer et all.,1995г. при многофакторном исследовании связи смертности женщин в возрасте 30 – 55 лет с ИМТ показано, что наибольший риск смерти имели некурящие женщины с индексом тела, равным 32 и выше, он составил 4,1. Увеличение веса на 10 кг в возрасте 18 лет увеличивало смертность в будущем. Во Фремингемском исследовании найдено, что вес тела женщин имел достоверную связь с развитием ИМ и смертностью от ССЗ [292,293]. Немаловажно и то, что ИМТ тесно связана с дислипидемией, АГ, гликемией, ГЛЖ [193], дисфункцией эндотелия [223], факторами, являющимися основными факторами риска развития ИБС. Помимо этого, ожирение является

одним из составляющих МС. Еще в 60-е годы исследователи заметили, что АГ часто сочетается с ожирением, липидными и углеводными нарушениями. Поэтому необходимо учитывать влияние ИМТ на развитие ИБС у женщин молодого и среднего возраста.

### **1.5.6 Сахарный диабет**

Наличие СД, как первого, так и второго типов, ассоциируется с заметно повышенным риском развития ССЗ. Вклад в смертность от ССЗ больные СД составляют 75% - 80% [48]. Общеизвестно, что СД сопровождается гиперлипидемией, АГ, гиперинсулинемией, нарушением коагуляции и развитием дисфункции эндотелия. Сочетание этих феноменов является фактором риска раннего атеросклероза и ИБС и представляет многократную опасность. При СД нарушаются все виды обмена в связи с изменением синтеза и активации ряда ферментов. В крови повышается уровень ЛПОНП, ЛПНП и снижается ЛПВП. Одновременно возникает предрасположенность к гиперкоагуляции. Усиливается агрегация и адгезия тромбоцитов [237,116]. При изучении состояния коронарного русла среди больных СД было найдено, что у них достоверно больше количество ранимых бляшек и внутрикоронарных тромбов [48]. Патологоанатомические исследования показали, что при СД атеросклероз поражает большее число коронарных артерий, чем у лиц без СД. У больных с СД и установленной ИБС отмечается более тяжелое поражение проксимальных и дистальных сегментов коронарных артерий [330]. Помимо этого, у лиц с СД нарушена способность сосудистого русла обеспечивать потребности миокарда вследствие изменения тонуса эпикардальных сосудов и нарушения микроциркуляции [330]. Размеры ИМ у больных с СД, как правило, больше и при них чаще развиваются осложнения (застойная сердечная недостаточность, кардиогенный шок и т.п.). После перенесенного ИМ 40% -50% больных СД умирает в течение ближайших пяти лет. В исследовании TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation Study) показано, что смертность за 7 лет после ОИМ среди

больных СД составила почти 80% в сравнении с 46% у больных без СД [48]. При СД первого типа риск заболеваний, обусловленных атеросклерозом, аналогичен таковому при наследственной гиперхолестеринемии. К 55 годам 35% больных с СД первого типа умирает от ИБС [48]. В исследовании, проведенном в Финляндии [334], выживаемость за 8 лет наблюдения у больных с СД без ИМ была такой же, как у больных перенесших ИМ и не страдающих СД. В связи с этим современные руководства рекомендуют борьбу с факторами риска у больных с СД без ИБС вести столь же агрессивно, как и у больных ИБС, перенесших ИМ [334]. У женщин наличие СД считается гораздо более значимым фактором риска поражения сердца по сравнению с мужчинами. Наступление менопаузы и течение климактерического периода при СД имеет свои особенности. Наиболее важным является многократное повышение риска развития ССЗ у женщин с СД в постменопаузе [158,338]. «Особенно неблагоприятен прогноз у женщин, страдающих СД; смертность среди них почти вдвое выше, чем среди мужчин с СД. Риск смерти, обусловленный наличием СД, относится также к молодым больным с хорошим исходным состоянием ССС» [244]. По данным Фремингемского исследования при 20 летнем наблюдении абсолютный риск коронарной смерти при СД был в 2 раза выше у мужчин и в 4,7 раза выше у женщин, чем у лиц соответствующего пола без СД [292]. Такое тяжелое течение СД с развитием различных клинических форм ИБС ряд авторов связывают с гормональными нарушениями [359]: «То, что страдающие СД женщины в пременопаузе имеют дефицит эстрогенов, может быть объяснением относительно более высокого коронарного риска для женщин, по сравнению с мужчинами. Гипоэстрогемия может ухудшать физиологический ответ на сердечный приступ и делать женщин хуже отвечающими на терапию по поводу ИМ» [359]. Неудивительно, что распространенность СД выше в группе лиц с ИБС. При этом отмечается выраженная независимая ассоциация между СД и гипоэстрогемией гипоталамического происхождения.

Таким образом, СД у женщин в любом возрасте значительно опаснее по сравнению с мужчинами своим фатальным развитием ССЗ, в частности, ИБС.

### **1.5.7 Липидные нарушения**

Важную роль в развитии атеросклеротического процесса играет нарушение липидного спектра крови. Доказано, что медикаментозная коррекция дислипидемий позволяет добиться замедления прогрессирования атеросклероза, снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и увеличения продолжительности жизни больных ИБС. Снижение смертности от ИБС в США и странах Европы связывают, главным образом, со снижением распространенности факторов риска вследствие целенаправленной их коррекции и, в первую очередь, коррекции дислипидемий. Так, в США за 20-летний период, с 1960 по 1980 годы, уровень холестерина в плазме крови у взрослых снизился на 0,6-0,8 ммоль/л [350,351]. Анализ результатов медикаментозной и немедикаментозной коррекции дислипидемий с целью первичной и вторичной профилактики показал, что снижение уровня холестерина плазмы на 1% ведет в популяции к снижению риска развития различных форм ИБС на 2,5%[350].

В России 60% взрослого населения имеют концентрацию общего холестерина в крови выше нормального уровня, а у 20% уровень холестерина превышает 250 мг/дл (6,5 ммоль/л) [350], что обуславливает высокий риск развития атеросклероза и, в частности, ИБС. Так, в возрасте 30-39 лет атеросклероз коронарных артерий выявляется у 5% мужчин и у 0,5% женщин, в возрасте 40-49 лет частота атеросклероза у мужчин втрое выше, чем у женщин, в возрасте 50-59 лет у мужчин атеросклероз регистрируется вдвое чаще, после 70 лет частота атеросклероза и ИБС одинакова у обоих полов [237,116]. Целый ряд исследователей подчеркивают, что «...если ранее атеросклероз был печальной привилегией мужчин, то в последнее время наблюдается отчетливо выраженная тенденция к стиранию этих различий, и имеются все основания к учащению различных осложнений, вызываемых этим заболеванием, также и у прекрасной

половины человечества» [18].

У женщин средних лет холестерин тоже является фактором риска ИБС но, по-видимому, не относится к факторам риска смерти от сердечно-сосудистых причин, включая инсульт. Поэтому польза от снижения холестерина у этого контингента женщин невелика, так как у женщин среднего возраста смертность от ИБС снижается очень незначительно [352]. Тем не менее, мета-анализ ряда исследований продемонстрировал увеличенный риск ИБС при наличии гиперлипидемии именно у молодых женщин, до 65 лет, тогда как у лиц старшего возраста ассоциация с гиперлипидемией была более слабой [250]. Имеются многочисленные исследования, показывающие зависимость липидного обмена от уровня половых гормонов у женщины. Еще в работах Н.Н. Аничкова (1953) [13] было экспериментальным путем доказано влияние половых гормонов (андрогенов и эстрогенов) на развитие гиперхолестеринемии и атеросклероза. Автор указывает на результаты работы сотрудников лаборатории И.П. Павлова, доказавших тесную связь между холестериновым обменом, инкреторной деятельностью половых желез и патологическим состоянием центральной нервной системы [13]. В исследовательских работах современников [351,287,98] показано, что эстрогены увеличивают содержание липопротеидов высокой плотности в плазме крови, являющихся антириском развития атеросклероза. При гипострогенемии происходит нарастание уровня холестерина – на 14,0%, триглицеридов - на 12%, липопротеидов низкой плотности - на 27%, а липопротеиды высокой плотности снижаются на 7% и, следовательно, увеличивается риск развития атеросклероза [98]. В эксперименте на животных показано, что при приеме эстрогенов липопротеиды низкой плотности в стенке сосудов снижаются на 15%. «У женщин число заболеваний ИБС медленно нарастает в возрасте от 40 до 70 лет. У менструирующих женщин ИБС отмечается редко, причем обычно при наличии таких факторов риска, как курение, АГ, СД, гиперхолестеринемия, а также заболевания половой сферы.

Половые различия особенно резко выступают в молодом возрасте, с годами начинают убывать, и в пожилом возрасте оба пола страдают ИБС одинаково часто. У женщин до 40 лет, страдающих болями в области сердца, выраженный атеросклероз крайне редок. В возрасте 41-60 лет атеросклеротические изменения у женщин встречаются почти в 3 раза реже, чем у мужчин. В возрасте старше 60 лет у лиц обоего пола имеется атеросклероз. У женщин, по сравнению с мужчинами преобладают меньшие степени сужения. У мужчин же имеется выраженный атеросклероз коронарных артерий, и они страдают ИБС в любом возрасте» [237].

Однако гиперхолестеринемия не является единственным нарушением липидного обмена и фактором риска ИБС. Только этим можно объяснить случаи отсутствия атеросклеротических изменений сосудов на фоне высокого содержания холестерина крови и, наоборот, наличие атеросклероза при нормальных показателях холестерина. В работе [274] описываются результаты сопоставления тяжести атеросклероза и содержания холестерина в крови. Авторы не нашли прямого соответствия и пришли к выводу, что «...не всегда степень атеросклеротических изменений коронарных сосудов прямо зависит от уровня холестерина» [274]. При всех степенях сужения и множественных поражениях коронарных артерий встречались как самые высокие, так и самые низкие цифры холестерина. Следовательно, уровень холестерина крови у больного может быть подвержен значительным колебаниям. Хотя ассоциация тяжести поражения сосудов с высоким уровнем холестерина сохраняется [274].

В других работах [279,67,48,49] указывается на прогностическую значимость не столько холестерина, сколько триглицеридов в развитии ИБС. «Гипертриглицеридемию натошак стали рассматривать как независимый и важный фактор риска ИБС совсем недавно. В 1996 г. был проведен мета-анализ 17 проспективных популяционных исследований, включающих данные 57 277 обследованных лиц. Было обнаружено, что с увеличением концентрации

триглицеридов в крови натощак отмечается 30% нарастание сердечно-сосудистого риска у мужчин и 75% нарастание риска у женщин. При учете одновременного воздействия других факторов относительный риск снизился до 15% и 30% соответственно. Влияние триглицеридов на течение ИБС при этом оставалось статистически достоверным и независимым от других факторов риска. Новый этап в изучении роли триглицеридов как фактора риска ИБС связан с обнаружением взаимосвязи послепищевое уровня триглицеридов с выраженностью атеросклеротического поражения сосудов, в первую очередь коронарных (F. Kargre et al., 1994). Хорошо известно, что натощак величина уровня триглицеридов в крови обусловлена в основном концентрацией липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), продуцируемых в печени, и продуктами их обмена – “осколочными частицами” – “ремнантами”, с высоким содержанием триглицеридов» [49]. «В настоящее время выделяют группу пациентов, для которых характерны увеличение триглицеридов ( $>200$  мг/дл), снижение ХС ЛВП ( $<45$  мг/дл) и нормальный или незначительно повышенный уровень общего ХС, избыток Апо Е 4, маленький размер ЛПНП, повышение активности ингибитора активатора плазминогена (РАI-I), повышенный уровень глюкозы, мочевой кислоты и фибриногена в крови, повышенная резистентность к инсулину, ожирение по мужскому типу, АГ, микроальбуминурия. Эта патология выделена в так называемый “метаболический синдром X”. Таким образом, установлено, что не только гиперлипидемия (гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия), но и дислипидемия, изменение соотношений отдельных фракций липопротеинов крови могут играть существенную роль в процессе атерогенеза» [82]. В последние годы все больше стали говорить о ведущей роли в развитии ССЗ нарушений липидного обмена в виде изменений уровней Апо-липопротеина А4, Апо-липопротеина А5, Апо-липопротеина С3, осуществляющими транспорт холестерина к рецепторам [177,178]. Следовательно, патогенетические механизмы развития атеросклероза основаны на многокомпонентных сложных

нарушениях липидного обмена (холестерина, триглицеридов, апо-липопротеинов, уровней ЛПВП и ЛПНП), а также быть причиной полиморфизма генов, ассоциирующихся с развитием атеросклероза [88]. Большую популярность в последние годы приобрела теория эндотелиальной дисфункции в генезе атеросклероза [59,355]. Теория основана на способности эндотелия к образованию биоактивных веществ, которые препятствуют фиксации холестерина к стенке сосуда. Повреждение эндотелия может увеличивать возможность проникновения холестерина в стенку сосуда и приводить к её повреждению атеросклеротическим процессом. Следовательно, липидные нарушения у лиц женского пола играют важную роль в развитии ИБС, особенно в сочетании с эндотелиальной дисфункцией, которая находится в тесной связи с гормональным профилем половых желез.

### 1.5.8 Метаболический синдром

В последние годы исследователи объединили ряд факторов, имеющих единую патогенетическую основу, в единый симптомокомплекс - метаболический синдром (МС): нарушение толерантности к глюкозе или инсулиннезависимый СД, АГ, ожирение, дислипидемия. Частота МС у женщин с преждевременной ИБС по данным разных авторов достигает 20,0% - 30,0% [304,349]. Все эти факторы имеют между собой причинно-следственную связь. В международной практике впервые критерии МС были сформулированы Рабочей группой ВОЗ (1998) и в дальнейшем (2004) уточнялись [205]. Были выделены следующие его компоненты:

- инсулинорезистентность
- артериальная гипертензия
- дислипидемия: повышение уровня триглицеридов плазмы ( $\geq 1,7$  ммоль/л) и/или низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП)  $< 0,9$  ммоль/л для мужчин и  $< 1,0$  ммоль/л у женщин;
- ожирение: ИМТ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup> и/или отношение ОТ/ОБ  $> 0,85$  для женщин

Если имеется СД второго типа или нарушение толерантности к глюкозе, достаточно двух из перечисленных критериев. При отсутствии нарушений углеводного обмена рекомендуется оценить резистентность тканей к инсулину [165]. Таким образом, общим признаком всех выше указанных факторов является повышение резистентности тканей к инсулину [45]. Авторы M.Resnick, M.Henefeld, W.Leonhardt (1993) резистентности к инсулину отводят роль патогенетического механизма реализации, так называемого, мембранного дефекта [45]. Суть мембранного дефекта заключается в повышении концентрации свободных цитозольных кальция и натрия, и понижении внутриклеточной концентрации ионов магния и рН. Состояние инсулинрезистентности приводит к повышению уровня инсулина, избыток которого вызывает вазоконстрикцию, увеличение объема циркулирующей крови, пролиферацию гладкомышечных клеток артериол и фибробластов. Кроме этого, инсулин контролирует синтез атерогенных липидных фракций, что приводит к быстрому развитию атеросклероза и его прогрессированию [45]. При гиперинсулинемии активизируется атерогенез и подавляется фибринолиз. Поэтому наличие МС ассоциируется с многократным увеличением риска ССЗ как среди мужчин, так и женщин [102]. Среди населения старше 30 лет распространенность МС составляет, по данным разных авторов, 10%-20% случаев. Это заболевание чаще встречается у мужчин, у женщин его частота возрастает в постменопаузальном периоде [23]. Рядом авторов было показано, что после менопаузы у женщин инсулинорезистентность прогрессирует, что связано с дисбалансом гормонов яичников и, в первую очередь, с дефицитом эстрогенов [101]. По данным исследователей [285,286] среди лиц с ИБС (мужчин и женщин) частота МС достигает 51%. В другой работе [349] при изучении 40-летних 1547 женщин и 1374 мужчин были получены данные о том, что среди лиц с большим риском развития ССЗ МС регистрировался в 60% случаев и, отсюда следовало, что для профилактики ИБС необходимо

сосредоточиться на лицах с МС. Статистика свидетельствует, что среди больных с МС смертность от ИБС в 2-3 раза выше, чем в общей популяции [23]. Поэтому МС имеет ещё название «смертельного квартета» (J. Kaplan, 1989). Роль МС в развитии преждевременной ИБС у женщин все же неоднозначна. При исследовании молодых (45-55 лет) женщин с ИБС в 1999г. Л.М. Доборджинидзе с соавторами нашли у них отдельные признаки МС в виде увеличения отношения ОТ/ОБ, уровней триглицеридов, липопротеина апо-В, снижения уровня концентрации ХС ЛПВП и значения отношения к ХС ЛПНП. Но гемостазиологические показатели, базальные уровни глюкозы и инсулина у женщин с преждевременной ИБС и без нее достоверно не различались. Авторы объясняют это тем, что развитие ССЗ определяет не базальный уровень инсулина, а резистентность тканей к его действию. При многомерном анализе фактором, независимо связанным с наличием преждевременной ИБС, оказался уровень триглицеридов. Помимо этого, исследуемые лица с ИБС достоверно чаще курили [49]. Исследователи [304] указывают на большой риск ССЗ у лиц с МС, но отрицают ведущую роль МС у женщин с ИБС. При изучении 425 женщин в исследовании WAVE (Womens Angiographic Vitamin Estrogen, 1997-1999гг.) было получено, что МС не был независимым предиктором ангиографического атеросклероза у женщин, но наличие МС увеличивало риск сердечно-сосудистых событий, включая ИМ и кардиальную смерть [304].

Таким образом, в исследованиях было показано, что МС играет очень важную роль в развитии ССЗ, в частности, ИБС. Каков вклад МС в развитие преждевременной ИБС у женщин предстоит еще установить.

### **1.5.9 Курение**

Человечество курит никотин уже более века и в настоящее время процент курящих людей составляет от 20,0% до 60,0% населения [249]. И этот показатель не уменьшается, даже на фоне усиленной пропаганды здорового образа жизни, вреда курения, увеличивающегося числа смертей, ассоциированных с курением.

И причина этого кроется не только в психологических особенностях индивидуума, но и развивающейся наркотической зависимости от табака. Пагубное действие табачного дыма заключается в содержании вредных для организма соединений: «...ацетальдегид, ацетон, аммиак, бензол, бутиламин, диметиламин, ДДТ, этиламин, формальдегид, сероводород, гидрохинон, метиловый спирт, метиламин, соединения никеля и пиридин» [275]. Непосредственное негативное действие никотина во влиянии на ССС заключается в повышении АД и ЧСС, сужении сосудов периферических артерий, образовании тромбов вследствие ускоренной агрегации и адгезии тромбоцитов и повышения уровней фибриногена в плазме и вязкости крови, сокращения периода жизни тромбоцитов и времени свертывания крови. Курение, по данным ряда авторов [275], также приводит к повышению общего содержания холестерина в сыворотке крови и уровня свободных жирных кислот в плазме. Помимо этого, курение повышает риск возникновения ИБС у женщин, принимающих оральные контрацептивы [275]. Неоднократно исследователями доказывалось негативное влияние курения на липидный обмен в виде повышения содержания бета-липопротеинов, холестерина, общих липидов крови, снижения липолитической активности крови, возникновения иммунных комплексов – преципитинов, повышения гематокрита (D.Topping, 1977, M.Romanski et al., 1980, M.Asano, 1986, Г.Н. Евтушенко, 1990). Сочетание курения с другими факторами риска, как АГ, ИМТ, а также увеличение числа выкуриваемых пачек сигарет, усиливает негативное действие курения на развитие атеросклероза коронарных артерий. Увеличение частоты курения среди молодых женщин в последние годы – одна из причин роста ИМ именно среди женщин в возрасте до 55 лет. В статье S.Berrekouw (1996) [272] приводятся данные I.Njolstad с соавторами, изучавших взаимосвязь курения, липидных нарушений и АГ с частотой ИМ. Ими найдено, что риск развития ИМ у курящих мужчин, как и у курящих женщин, составлял около 50,0%. Однако риск, связанный с возрастанием выкуриваемых сигарет,

был выше у женщин. У них увеличивался риск возникновения ИМ в 6 раз по сравнению с некурящими женщинами. У курящих женщин уровень холестерина ЛПВП был в два раза или на 6,0% выше, чем у некурящих женщин. Уровень относительного риска, связанного с курением и скорректированного на другие факторы риска, составил для женщин 3,3 для мужчин – 2,9. Выявлены возрастные различия среди женщин: у молодых женщин, в возрасте до 44 лет, относительный риск равнялся 7,1 а у женщин до 52 лет – 2,6.[155]. Данное исследование подтверждает, что «... курение, уровни липидов крови и АД являются основными факторами риска возникновения ИМ у лиц обоего пола. Но курение несет гораздо большее вредное влияние женщинам, особенно для молодых женщин» [272]. Понимание этого факта нашей жизни требует отнести курение к одному из самых значительных факторов риска ИБС у женщин. Авторы [209] указывают на то, что среди всех случаев ИМ в группе женщин моложе 50 лет 60% составляют курящие женщины, а среди смертных случаев от ИМ у молодых женщин курящие составляют 21%. Риск развития ИБС у женщин молодого и среднего возраста уменьшается на треть после двух лет отказа от курения.

В ряде работ указывается на то, что курение может приводить к повышению в организме гомоцистеина [249,275]. «Роль гомоцистеина в возникновении сердечно-сосудистых болезней объясняет многие явления, которые не могли быть объяснены холестерином. Стало возможным даже объяснить рост ССЗ у женщин в последние два десятилетия, который совпал с более активным использованием гормональных противозачаточных средств... Повышенный уровень гомоцистеина может не только повреждать стенки сосудов, но и участвует в процессах окисления холестерина и усиливает тромбообразование. ...Оказалось, что курение снижает уровень витамина В6 в организме, это приводит к накоплению гомоцистеина и связанным с этим повреждениям сосудов.... у курящих женщин инфаркт миокарда развивается в 3 раза чаще, чем у

некурящих» [275]. При исследовании 3355 взрослых без клинических признаков сердечно-сосудистой и атеросклеротической патологии (из них 1154 женщины), подвергавшихся пассивному курению, у них выявлено достоверное повышение уровней С-реактивного белка (СРБ) на 0.08 мг/дл,  $p=0.03$ , фибриногена на 5.2 мг/дл,  $p=0.4$ , гомоцистеина на 0.4 ммоль/л,  $p=0.002$ ,, холестерина окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) холестерина на 3.3 мг/дл,  $p=0.03$  и лейкоцитов на 600 клеток /мл,  $p=0.02$  [219]. Авторы делают вывод: "Пассивное курение влияет на уровни этих воспалительных маркеров так же, как и активное" [219]. Последнее исследование - февраль 2004г [279] показало, что: «...курение приводит к снижению уровня эстрогена... большая часть вредоносных эффектов курения на костный метаболизм обусловлена негативным действием курения на метаболизм женских половых гормонов. В основном негативные эффекты заключаются в эстроген-снижающем действии. Более того, в сыворотке крови курящих женщин, концентрация эстрадиола и эстрона в период оральной (но не парентеральной) гормонозаместительной терапии, достигает только половины уровня некурящих женщин» [279].

Таким образом, курение оказывает сложное многогранное негативное воздействие на организм женщины, которое необходимо учитывать при изучении причин развития ИБС и неблагоприятных исходов у женщин в перименопаузальном возрасте.

#### **1.5.10 Патология щитовидной железы**

"SOS для человечества" - так эксперты ВОЗ называют проблему йодного дефицита. Это неудивительно: йоддефицитные заболевания являются самой распространенной неинфекционной патологией как в нашей стране, так и в мире (Н.Ю. Свириденко, 2002). По данным ВОЗ 30% населения имеют риск развития йоддефицитных заболеваний. По данным статистики заболевания ЩЖ в последние десятилетия имеют тенденцию к увеличению [234,114].

Распространенность диффузного эндемичного зоба в целом по России составляет 10% -20% [234,90]. Чаще всего на этом фоне наблюдается развитие гипотиреоза [69]. При этом симптомная или асимптомная гипофункция ЩЖ отмечается у 5–6% населения. Наша территория Челябинской области является дефицитной по йоду [90] и, поэтому, проблема изучения патологии ЩЖ и нарушений, связанных с нею, особенно актуальны. Заболевания ЩЖ, как эндокринного органа, тесно связаны с общим эндокринным статусом организма, способного влиять на ССС, в частности, на развитие ИБС [114]. Механизмы влияния тиреоидных гормонов на ССС многосторонни (В.М.Провоторов и др., 2002):

- под влиянием тиреоидных гормонов на миокард изменяется транспорт аминокислот, глюкозы и кальция через клеточную мембрану;
- при гипотиреозе повышается концентрация катехоламинов;
- гормоны ЩЖ воздействуют на адренергическую иннервацию и сердечный выброс, изменяя пред- и постнагрузку.

Гипофункция ЩЖ влечет за собой поражение ССС у 70–80% больных [235]. Давно известно о влиянии гипотиреоза на атеросклероз. Такие авторы, как Stemberg A.D., Vanhaelst L. и соавт., еще в семидесятых годах выявили высокую частоту атеросклероза среди больных гипотиреозом. В крови таких больных ими наблюдались повышенное содержание холестерина, триглицеридов, ЛПНП, фосфолипидов. Содержание же ЛПВП было нормальным или низким. Современные исследователи - Л.А. Панченкова, Е.А. Трошина, Т.Е. Юркова и др., 2000г., показали, что: «Изменения в липидном спектре объясняются тем, что при гипотиреозе снижается скорость синтеза и особенно распада липидов вследствие сниженной активности липопротеидлипазы, ухудшается транспорт и выведение атерогенных липидов из организма с желчью (М.И. Балаболкин, 1989; А.С.Аметов и соавт., 1997; J.Hellermann et al., 1997). Скорость клиренса ЛПНП при гипотиреозе снижается. Это можно объяснить уменьшением количества

рецепторов к ЛПНП в гепатоцитах, что было экспериментально доказано А.М. Salter и соавт. (1991)» [114]. Последние работы [281] по изучению влияния гипотиреоза на прогрессирование атеросклероза показали, что немаловажную роль при этой патологии играют гипергомоцистеинемия и гиперхолестеринемия. Считается, что гипотиреоз из-за своего атерогенного действия способствует развитию и прогрессированию ИБС, а с другой стороны, недостаток тиреоидных гормонов является своеобразным “фактором защиты” сердца от ишемии благодаря снижению потребности в кислороде.

F.M. Ellyin et al., 1992, V. Vavrejnova et al., 1992 установлено, что у лиц с гипотиреозом секреция норадреналина и содержание его в плазме крови повышены. Норадреналин, воздействуя на адренорецепторы, может способствовать спазму коронарных артерий. О влиянии гипофункции ЩЖ на миокард и внутрисердечную гемодинамику указывают авторы работы - М.П. Бойчак, Е.Н. Амосова, Я.И. Медведь и др. (2001) [235]. Они показали, что у больных с гипотиреозом даже на фоне полной заместительной терапии выявляются признаки кардиомиопатии с развитием диастолической и систолической дисфункций. Существует также обратная взаимосвязь между ИБС и уровнем тиреоидных гормонов, называемая «синдромом эутиреоидной патологии». Исследователями найдено, что при ИБС, особенно при ИМ, наблюдается кратковременное снижение гормонов Т3, Т4 и повышение ТТГ (Е.М. Картеин, 1986; I.L. Chopra, 1991; S. Lio, 1993). Содержание гормонов ЩЖ, по мнению ряда авторов, может определять прогноз ИМ. Так, L. De Marinis et al. (1985) находили более выраженные гормональные изменения у пациентов, впоследствии умерших от ИМ. L. Kahana et al. (1983) отмечали снижение уровня ТТГ у больных, погибших в течение 2-х недель после ИМ.

В последние годы появились работы, доказывающие влияние на органы и системы не только явных гипо- и гипертиреоза, но и их субклинических форм [339, 181, 289, 324, 173]. Основными механизмами развития соматической

патологии на фоне аутоиммунного тиреоидита и субклинического и клинического гипотиреоза являются следующие (В.М.Провоторов и др., 2002):

- возникновение гиперхолестеринемии, гиперлипидемии
- развитие желудочно-кишечных нарушений
- повышение чувствительности к стрессам
- неблагоприятное влияние повышенного уровня ТТГ на баланс половых гормонов, который состоит из двух субъединиц, одна из которых имеет общую структуру с фолликулостимулирующим гормоном.

В 2000 году были опубликованы результаты Роттердамского исследования, изучения случайной выборки ( $n=1149$ ) женщин в возрасте старше 69 лет [339]. Среди них у 10,8% был выявлен субклинический гипотиреоз. Наличие его ассоциировалось с большой распространенностью признаков атеросклероза аорты (отношение шансов 1,7): «...этот показатель не снижался при его перерасчете с учетом индекса массы тела, уровня холестерина и ЛПВП, факта приема бета-адреноблокаторов и курения. Риск развития атеросклероза и его осложнений был выше у женщин с субклиническим гипотиреозом: ... отношение шансов для атеросклероза аорты – 1,9, а для ИМ – 3,1» [339]. По данным R. Allan (2001) [173] частота субклинического гипотиреоза у женщин ...составляла 14% и не отличалась от частоты других факторов риска. Так, гиперхолестеринемия наблюдалась у 18%, АГ – у 14%, курение – у 15%, сахарный диабет – у 14% женщин [173]. Автор делает заключение о том, что субклинический гипотиреоз является существенным фактором риска атеросклероза аорты и ИМ у пожилых женщин [173,339]. По данным авторов [114] у 25-37% больных с эутиреоидным зобом выявляются признаки субклинического гипо- и гипертиреоза. Субклинический гипотиреоз встречается чаще всего у женщин старше 60 лет примерно в 3 – 10 раз (J. Agüvie, 2004) [181]. Еще опубликован ряд работ, в которых выявлена сильная связь уровня тиреотропного гормона со степенью атеросклероза [185] и влиянием субклинического гипотиреоза на развитие ИБС

[289,324]. При динамическом наблюдении за больными с гипотиреозом, включая ангиографическое исследование, авторам удалось показать значимое снижение прогрессирования атеросклероза при назначении заместительной гормональной терапии (L-тироксина) [313,173]. При субклиническом гипотиреозе риск ускоренного развития атеросклероза был связан с АГ, курением, гипертриглицеридемией, ухудшением эндотелиальной функции сосудов [324,289]. Роль субклинических форм дисфункции ЩЖ у молодых женщин с ИБС и их влияние на ССС изучены недостаточно, а имеющиеся сведения противоречивы.

Таким образом, дисфункция ЩЖ в виде гипотиреоза, и что немаловажно, ее субклинических форм, оказывает влияние на ускоренное развитие атеросклероза и является фактором риска ИБС. Следовательно, ввиду большой распространенности дисфункции ЩЖ в эндемичных зонах, каковой является Челябинская область, необходимо учитывать влияние патологии ЩЖ на генез развития ИБС у молодых женщин.

### **1.6 Патогенетические параллели ЖКБ и ИБС у женщин**

Интерес к патологии желчного пузыря вызван большой частотой этого заболевания именно в женской популяции. В целом распространенность ЖКБ среди населения составляет от 5,3% до 10,0% [93]. Женщины страдают хроническим холециститом в 2 -3 раза чаще, чем мужчины, а желчнокаменной болезнью в 5 – 6 раз чаще [157]. В настоящее время патогенетические факторы холестеринавого холестаза можно объединить в следующие группы [41]:

- перенасыщение желчи холестерином ;
- снижение сократительной способности желчного пузыря;
- дисбаланс факторов нуклеации и антинуклеации.

К основным факторам развития ЖКБ относят ИМТ, СД, диету, обедненную пищевыми волокнами, заболевания печени и подвздошной кишки, гиперхолестеринемию [269,93,157,41,124]. К особенностям липидных нарушений

при ЖКБ относят гиперлипидемию. Обнаружено, что при комбинированной гиперлипидемии чаще наблюдается перенасыщение желчи холестерином, чем при гипертриглицеридемии [267]. Иной вывод о взаимосвязи гиперлипидемии с ЖКБ получен другими авторами [41,267]: «Наличие корреляции между холестерином, уровнем холестерина в крови и в желчи, а также развитием атеросклероза, включая атеросклероз аорты, коронарных и мозговых артерий, не подтвердилось. Только у лиц с АГ и ИБС, но не с ЖКБ, значительно чаще встречаются высокие уровни липидов сыворотки крови, чем среди женщин того же возраста без АГ, ИБС и ЖКБ, что позволяет предположить, что у женщин наличие гиперлипидемии является фактором риска ИБС и АГ»[267]. Взаимосвязь развития ЖКБ с уровнем половых гормонов косвенно подтверждается увеличением ее частоты при проведении терапии половыми гормонами: «...терапия высокой дозой эстрогена вызывала заболевания желчного пузыря, вероятно, из-за изменения концентрации холестерина в желчи» [68]. J.A. Simon (2003) сообщил о 38%-ном повышении хирургических вмешательств на билиарном тракте у женщин, принимающих эстроген-заместительную гормональную терапию. Заболеваемость желчного пузыря была в 3 раза больше, чем венозных тромбозов в исследовании HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) [68]. Кроме выше указанных факторов риска развития ЖКБ выделяют и такие факторы, как низкая физическая активность, возраст старше 50 лет, отягощенная наследственность, нарушение сократительной функции и деформация желчного пузыря, многократные беременности, мочекаменная болезнь, заболевания желудка, двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы, способствующие застою желчи [93,157]. В последние годы отмечена тенденция к увеличению частоты ЖКБ у детей [266]. Исследования в этом направлении позволили получить доказательства генетической детерминированности этой патологии. Помимо этого, высказываются предположения о связи ЖКБ с пониженной функцией ЦЖ

[234]. По литературным данным [93,157] при проведении многофакторного анализа только возраст и ИМТ были достоверно ассоциированы с холелитиазом. Следовательно, ЖКБ не коррелирует с коронарным атеросклерозом и не является фактором риска развития ИБС у женщин, но их объединяет общность эндокринных и метаболических расстройств, которые часто встречаются у женщин в возрасте до 55 лет. Таким образом, возникает интерес к возможной общности патогенетических механизмов формирования этих состояний.

### **1.7 Снижение величины скорости активации желудочков – маркер сердечно-сосудистых заболеваний**

Для изучения электрической активности сердца в настоящее время используется показатель скорости активации желудочков сердца (САЖ), предложенный Э.Г.Волковой (1976, 1989, 1991, 2003) [25,28–32]: «Скоростные детерминанты изучаются с помощью совместного анализа ЭКГ и ее первой производной (дифференциальной ЭКГ). Диагностическая ценность метода отвечает требованиям научно-доказательной медицины и объективизирована КАГ, вентрикулографией, экспериментальными данными по созданию модели ИМ и развитию экспериментального атеросклероза и АГ. Прогностическая ценность метода доказана 5 и 15-летними проспективными наблюдениями» [122]. В многочисленных работах последователей Э.Г. Волковой, к которым причисляет себя и автор, убедительно доказана прогностическая роль низкой величины САЖ в развитии ИБС и связанных с ней осложнений [25,7,77]. Полученные нами ранее результаты [25] при изучении параметров САЖ у 1220 женщин позволили сделать следующие выводы:

- Показатель САЖ у здоровых женщин имеет нормальное распределение; 50% перцентилю соответствует величина, равная  $0,460 \pm 0,002$  сек.
- У женщин с АГ, ИБС и другими ССЗ, в отличие от здоровых женщин, показатель САЖ значительно снижен.

- По результатам проспективного наблюдения выявлено прогностическое значение САЖ у здоровых женщин в развитии новых случаев ССЗ, а у имеющих заболевания сердца, в утяжелении их течения [25].

Следовательно, изучение величины показателя САЖ у женщин молодого и среднего возраста с ИБС является перспективным диагностическим методом в подтверждении или исключении этого заболевания.

### **Резюме**

Таким образом, актуальность изучения проблемы развития ИБС у женщин в возрасте до 55 лет очевидна. Вместе с этим, придерживаясь концепции факторов риска, нами показано, что существует воздействие на ССС у женщин в этом возрасте большого числа и видов не только традиционных, но и новых, специфических факторов риска. И это воздействие проявляется на организменном, системном и клеточном уровнях, нарушая устойчивость гомеостаза женского организма. Проведенный анализ литературных данных по изучаемой проблеме – развитию ИБС у женщин в возрасте до 55 лет, позволяет прийти к следующему заключению:

- Существует проблема верификации ИБС у женщин молодого и среднего возраста и одна из причин этого – ангиографические особенности поражения коронарного русла
- Развитие коронарной несостоятельности у женщин в возрасте до 55 лет, имеющих ангиографически неизменные и малоизмененные коронарные сосуды, вероятней всего связано с наличием таких патогенетических механизмов, как вазотромбоз и/или спазм коронарных сосудов
- Для развития ИБС у женщин помимо традиционных факторов риска не менее важны такие специфические факторы, как гормональные нарушения половой сферы, стресс, курение и заболевания эндокринной системы

- Негативное воздействие на организм женщины большинства традиционных и дополнительных специфических факторов риска ИБС сопровождается изменением уровней половых гормонов
- Одной из точек приложения всех факторов риска ИБС, включая гипоэстрогению, является снижение вазодилатирующей и антитромбогенной функций сосудистого эндотелия
- Среди женщин выявляется большая частота патологии ЩЖ и ЖКБ, что целесообразно сопоставить их с частотой развития ИБС и найти между ними этиологические и патогенетические взаимосвязи
- Отсутствует единая концепция, объясняющая половые отличительные особенности механизма развития и течения ИБС у женщин пременопаузального возраста, с позиции современных научных достижений в кардиологии

## ГЛАВА II

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное клинико-инструментально-биохимическое исследование, включившее в себя кросс-секционное популяционное исследование репрезентативной выборки женщин (n=463), исследование неорганизованной популяции женщин в возрасте от 40 до 55 лет с проспективным наблюдением, проведенное в два этапа (n=79), выборочное когортное исследование женщин с ИБС (n=160). Общее число обследованных составило 781 женщина, включая двукратное исследование 79 женщин неорганизованной популяции. Дополнительно изучены секционные данные сердечно-сосудистой системы женщин в возрасте 25-55 лет в 100 случаях.

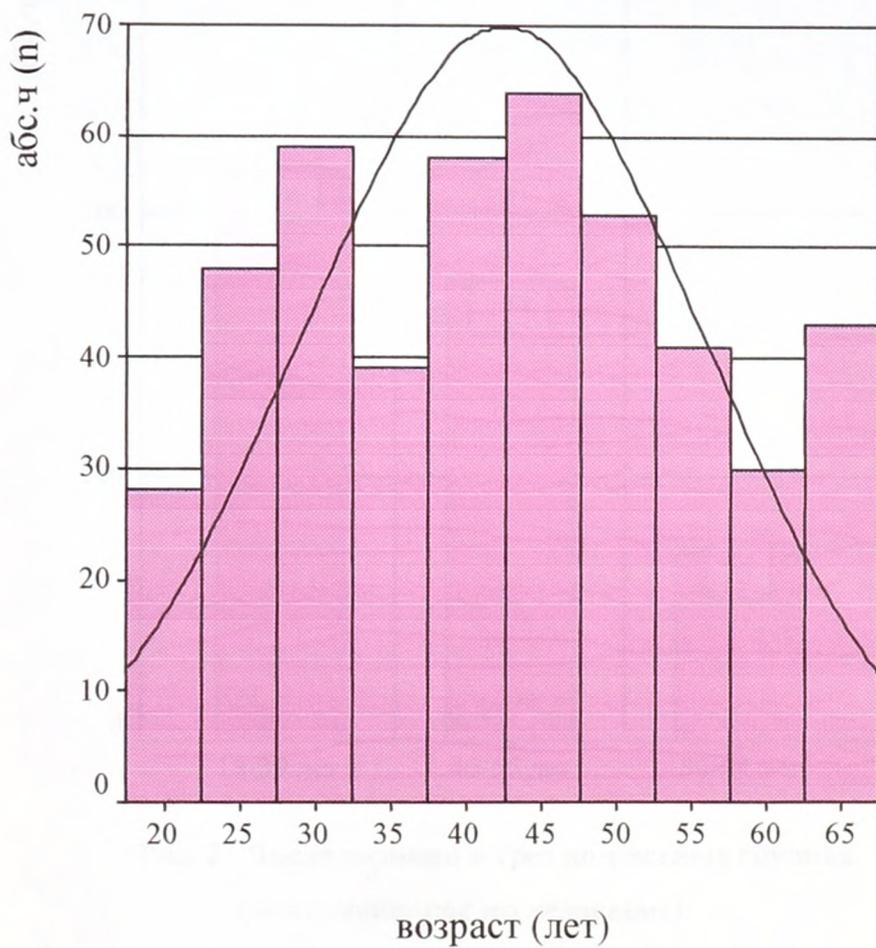
#### 2.1. Характеристика материала

##### **2.1.1 Популяционное кросс-секционное исследование репрезентативной выборки**

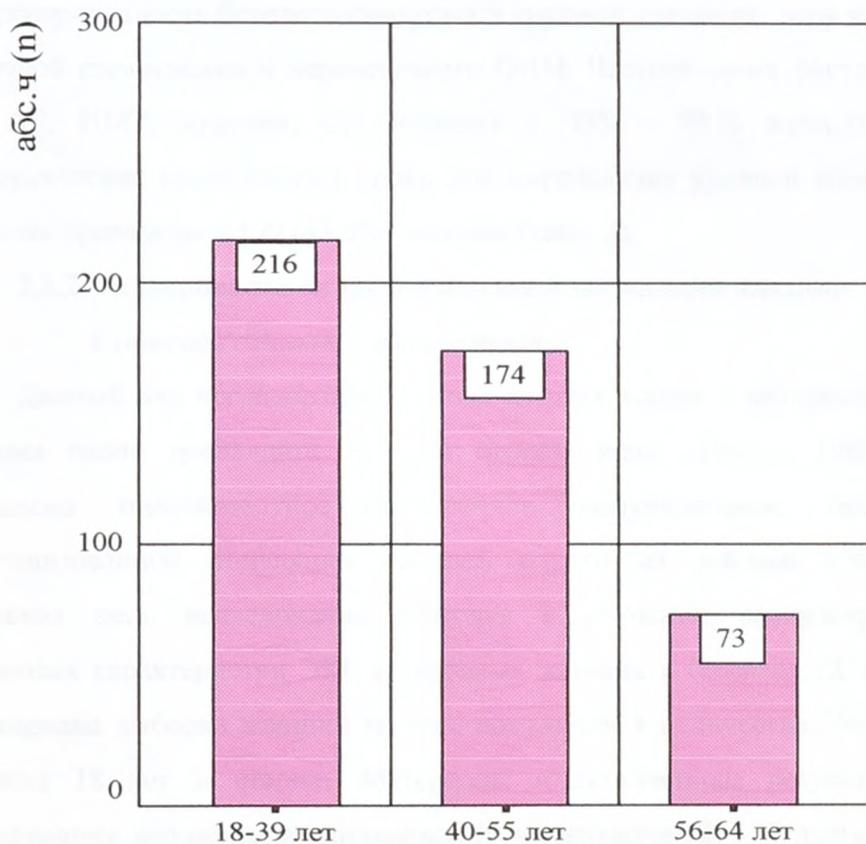
Данное исследование было спланировано и проведено под эгидой международной программы интегрированной профилактики хронических неинфекционных заболеваний и укрепления здоровья (CINDI, 1996) заведующей кафедрой терапии, функциональной диагностики, профилактической и семейной медицины УГМАДО, профессором, доктором медицинских наук Э.Г. Волковой (2000г). С этой целью была разработана региональная Челябинская областная программа «Здоровое сердце», включившая в себя популяционное исследование населения города Челябинска в соответствии с международными требованиями доказательной медицины.

Для этого была сформирована репрезентативная выборка взрослого населения г.Челябинска по спискам Фонда медицинского страхования. Методом случайных чисел было отобрано 1200 мужчин и женщин в возрасте 18-64 года. Все эти лица были приглашены на обследование по телефону, письменно и с помощью средств массовой информации. Отклик составил 63,6% или 763 респондента, из них 463 (60,7%) женщины. При проведении этого исследования были впервые получены уникальные данные о частоте традиционных факторов риска в регионе, включая показатели холестерина и глюкозы крови, а также сведения о поведенческих привычках в питании, отношении к здоровью среди населения. Анкетирование всех приглашенных лиц проводилось по вопроснику, составленному согласно рекомендациям ВОЗ. Вопросник включал в себя более пятидесяти вопросов с 2-5 подпунктами. В частности, вопросы на выявление таких факторов, как курение, артериальная гипертония, ожирение, привычки в питании, степень социальной направленности на здоровье, а также вопросы для выявления болевого синдрома в грудной клетке по типу стенокардии и отличного от него, перенесенных ОИМ и инсульта. Полученные данные легли в основу компьютерной информационной базы для дальнейшего анализа и обработки данных по разным научным направлениям.

Возрастной состав репрезентативной выборки женщин (n=463) представлен на рис.1. Все показатели изучались в возрастных группах с 5 и 10 летней градацией, а также проводился сравнительный анализ между основной группой женщин в возрасте 40-55 лет и женщинами до 40 лет и после 55 лет. Для этого выборка женщин (n=463) была разделена на три возрастные группы: основная возрастная группа (40-55 лет) составила 180 женщин. Женщин моложе 40 лет было 191 человек, женщин старше 55 лет – 92 человека. Удельный вес сформированных возрастных групп в популяции составил соответственно – 38,9%, 41,2% и 19,9% от всех лиц (рис.2).



**Рис. 1** Возрастное распределение женщин в популяции



**Рис. 2 Число женщин в трех возрастных группах  
(популяционное исследование)**

По указанным ниже критериям среди женщин (n=463) определялись распространенность болевого синдрома в грудной клетке по типу кардиалгий, типичной стенокардии и перенесенного ОИМ. Частота таких факторов риска, как АГ, ИМТ, курение, СД изучены у 93% - 98% женщин (табл.1). Биохимические исследования крови для определения уровней холестерина и глюкозы проведены у 199 (43,0%) женщин (табл. 3).

### **2.1.2 Исследование неорганизованной популяции женщин с проспективным наблюдением.**

Данный вид исследования состоял из двух этапов с интервалом между этапами около тринадцати лет. На первом этапе (1987 - 1988гг.) было проведено одномоментное выборочное популяционное исследование неорганизованной популяции жителей одного из районов г.Челябинска. Основная цель исследования состояла в изучении распространенности различных характеристик ЭКГ у здоровых женщин и больных ССЗ. Автором обследована выборка женщин из этой популяции в количестве 366 человек в возрасте 18 лет и старше. Материалы и собственные результаты этого исследования изложены в кандидатской диссертации [25]. В дальнейшем, на втором этапе (2000г.), было проведено проспективное наблюдение за выборкой женщин из этой популяции (n=79).

На первом этапе исследование включало в себя анкетирование по стандартным вопросам для выявления ССЗ и клинико-инструментальное исследование женщин. Среди выборки женщин (n=366) на первом этапе изучалась распространенность таких нозологий, как ИБС, АГ и прочих ССЗ. А также определялась частота таких факторов риска, как ИМТ, курение, СД (табл.1). Всем лицам проводилось электрокардиографическое исследование, включавшее в себя регистрацию ЭКГ в 12 стандартных отведениях и ее первую производную. При совместном анализе ЭКГ и её первой производной был определен показатель скорости активации желудочков (САЖ).

**Число женщин, обследованных для выявления факторов риска**

Факторы риска	популяционное n (%)	Виды исследований		когортное исследование n (%)	Всего n (%)
		неорганизованная популяция			
		1 этап n (%)	2 этап n (%)		
артериальная гипертензия	432 (93)	79 (100)	79 (100)	160 (100)	750 (96)
избыточная масса тела	443 (96)	79 (100)	79 (100)	160 (100)	761 (97)
курение	460 (99)	79 (100)	79 (100)	136 (85)	754 (96)
сахарный диабет	454 (98)	79 (100)	79 (100)	152 (95)	764 (98)
гинекологический анамнез	-	-	56 (71)	124 (77)	180 (23)
менопауза	-	-	67 (85)	140 (87)	207 (26)
состояние щитовидной железы	-	-	47 (60)	121 (76)	168 (21)
желчнокаменная болезнь	-	-	39 (49)	123 (77)	162 (21)
стресс	-	-	38 (48)	110 (69)	148 (19)
<b>Всего</b>	<b>463 (100)</b>	<b>79 (100)</b>	<b>79 (100)</b>	<b>160 (100)</b>	<b>781 (100)</b>

Помимо этого регистрировались векторкардиография (ВКГ), проводилось мониторирование ЭКГ (Лента МТ) (табл.2).

На втором этапе, в продолжение этой исследовательской работы, из этой популяции были скринированы все женщины, которым на момент исследования было 40-55 лет (1945 -1960 года рождения). Число женщин данного возраста составило 157 человек. Из этой когорты женщин откликнулось для проведения повторного осмотра 79 человек (50,3%). Все приглашенные респонденты были вновь опрошены по стандартной схеме для выявления ССЗ и общепринятых факторов риска. На данном этапе исследования женщины прошли более углубленное клиническое обследование. При постановке диагноза и определении факторов риска учитывались не только данные клинического осмотра и опроса, но и анамнестические данные о перенесенных заболеваниях, включая гинекологический анамнез. Изучались результаты медицинского наблюдения на протяжении всего исследуемого периода по данным амбулаторной карты и другим медицинским документам, динамика частоты факторов риска – АГ, ИМТ, курения, СД. По описываемым ниже критериям принимались во внимание также признаки нарушения толерантности к глюкозе, наличие липидных нарушений, развитие ранней или патологической менопаузы, наличие заболеваний щитовидной железы и желчнокаменной болезни (табл.1). Клинический осмотр женщин включал в себя аускультацию органов грудной клетки, пальпацию брюшной полости, пальпаторное исследование щитовидной железы, измерение АД на обеих руках по стандартной методике и антропометрические измерения. После опроса и детального осмотра у 11 человек были выявлены клинические и/или инструментальные признаки различных соматических заболеваний, включая болезни сердца, вследствие чего эти лица были исключены из дальнейшего исследования. Оставшиеся 68 человек (средний возраст  $45,1 \pm 7,2$  лет) были выделены в контрольную группу практически здоровых женщин без ИБС.

## Объем инструментальных исследований

Инструментальные исследования	Виды исследований				ВСЕГО n (%)
	популяционное n (%)	неорганизованная популяция		когортное исследование n (%)	
		1 этап n (%)	2 этап n (%)		
ЭКГ	-	79 (100)	79 (100)	112 (70)	171 (54)
первая производная ЭКГ	-	62 (78)	79 (100)	99 (62)	167 (52)
ЭХОКС	-	-	64 (81)	138 (86)	194 (61)
КАГ	-	-	-	81 (51)	81 (25)
ВЭМ	-	-	-	75 (47)	75 (24)
ВКГ	-	52 (66)	-	-	52 (16)
ЛЕНТА «МТ»	-	72 (91)	-	-	72 (23)
<b>ВСЕГО</b>	-	<b>79 (100)</b>	<b>79 (100)</b>	<b>160 (100)</b>	<b>318 (100)</b>

Примечание: ЭКГ – электрокардиография; ЭХОКС – эхокардиоскопия; КАГ – коронароангиография; ВЭМ – велоэргометрия; ВКГ – векторкардиография; ЛЕНТА «МТ» - амбулаторное мониторирование ЭКГ.

На втором этапе всем исследуемым (n=79) была вновь зарегистрирована ЭКГ в 12 стандартных отведениях ее первая производная с вычислением величины САЖ (рис. 4), проведена двухмерная эхокардиоскопия у 64 (81,0%) человек (табл.2). Дополнительно проведено биохимическое исследование крови для определения (по описанным ниже критериям) уровней холестерина, глюкозы крови, гемоглобина и электролитов крови.

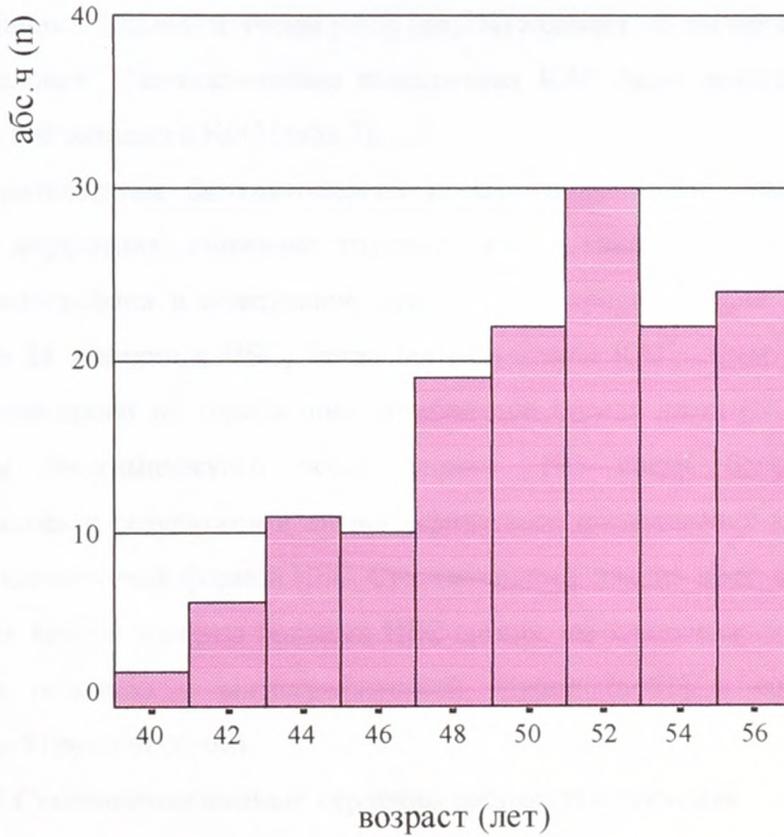
### **2.1.3 Клинико-инструментальное исследование когорты женщин с ИБС**

В основу данного исследования легли результаты регистра Центра неотложной кардиологии г.Челябинска (ГКБ № 3) по острому коронарному синдрому (ОКС) за 1996 по 2000 годы. За этот пятилетний период в Центр было госпитализировано 3983 человека с ОКС, из них доля женщин составила 36,4% (1451 человек). Женщин до 55 лет, госпитализированных с ОКС за этот период и выписанных из стационара, было зарегистрировано 185 человек. Из них в настоящее исследование было включено 160 (86,5%) человек. Возрастное распределение данной когорты женщин представлено на рис.3.

Диагноз ИБС у этих пациентов был верифицирован при стационарном лечении и обследовании в Центре неотложной кардиологии. Для этого использовались современные методы диагностики: нагрузочные пробы (велоэргометрия, тредмил), биохимическое исследование ферментов крови, селективная коронароангиография, ультразвуковое исследование сердца и брюшной полости, щитовидной железы, сосудов шеи. Из клинических форм ИБС принимались во внимание нестабильная стенокардия и инфаркты миокарда - Q-ИМ и не-Q-ИМ. По разработанной на кафедре стандартизированной истории болезни у всех госпитализированных пациентов фиксировались такие факторы риска (по описанным ниже критериям) как АГ, ИМТ, КУР, СД, наличие патологической менопаузы, гинекологические заболевания, принималась во внимание патология ЩЖ и ЖКБ (табл.1).

## Объем биохимических исследований

Биохимические исследования крови	Виды исследований			Всего п (%)
	популяционное п (%)	неорганизованная популяция ( 2 этап) п (%)	когортное исследование п (%)	
холестерин	199 (43)	44 (57)	135 (92)	378 (54)
глюкоза	199 (43)	58 (73)	138 (86)	395 (56)
гемоглобин	-	61 (77)	124 (78)	185 (26)
калий	-	26 (33)	116 (73)	142 (20)
кальций	-	10 (13)	100 (63)	110 (16)
оксид азота	-	-	32 (20)	32 (5)
<b>ВСЕГО</b>	<b>463 (100)</b>	<b>79 (100)</b>	<b>160 (100)</b>	<b>702 (100)</b>



**Рис.3** Возрастное распределение женщин с ИБС  
(когортное исследование)

Из инструментальных исследований ЭКГ в 12 стандартных отведениях оценена у 112 (70,0%) человек и определена величина САЖ у 99 (61,9%) человек. Данные ЭХОКС изучены у 138 (86,2%) женщин. ВЭМ проведена у 75 (46,9%) человек. Диагностическая селективная КАГ была выполнена у 81 (50,6%) из 160 женщин с ИБС (табл.2).

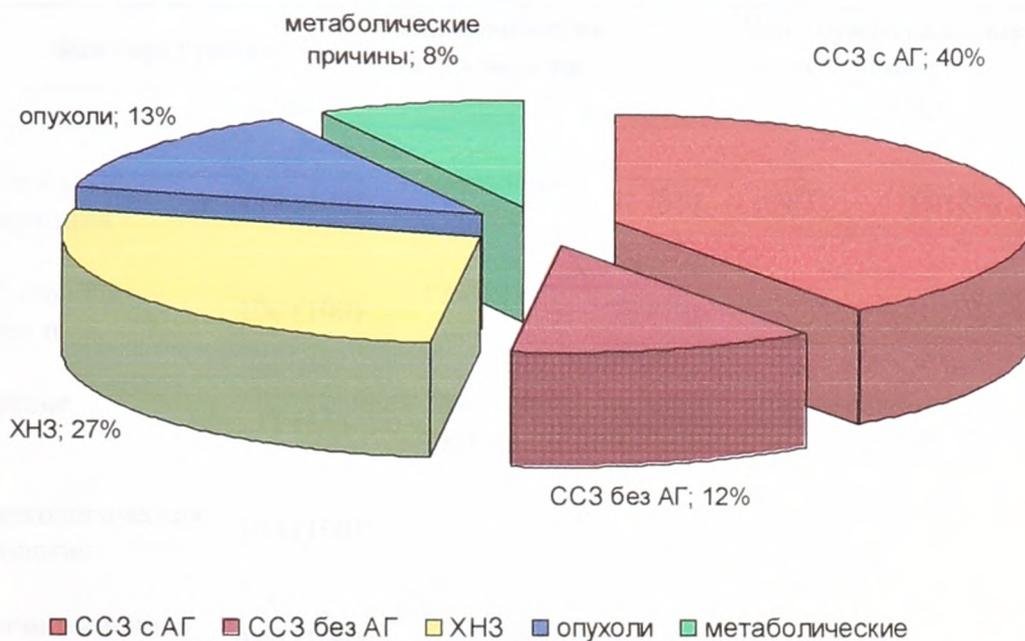
По результатам биохимического исследования крови определялись липидные нарушения, снижение толерантности к глюкозе (ГЛ), изучались уровень гемоглобина и содержание электролитов крови. Среди 32 (39,5%) человек из 81 женщины с ИБС, имеющих результаты КАГ, было проведено исследование крови на содержание метаболитов оксида азота (NO) (табл.3). Результаты биохимического исследования NO среди больных ИБС сопоставлялись с результатами ангиографического исследования коронарных сосудов и клинической формой ИБС. Сравнительный анализ всех показателей проводился внутри когорты больных ИБС между ее клиническими формами (n=160) и отдельно в ангиографической группе (n=81) в сравнении с контрольной группой (n=68).

#### **2.1.4 Секционные данные сердечно-сосудистой системы женщин в возрасте до 55 лет**

Для изучения особенностей анатомического строения ССС и патогенетических механизмов формирования атеросклероза у женщин до 55 лет, были проанализированы результаты секции ССС женщин. Для этого по методу случайных чисел было отобрано 100 историй болезней женщин, умерших в ГКБ №3 в возрасте 30 – 55 лет (средний возраст  $45,8 \pm 7,3$ ) от разных причин за 1998 – 2000 годы. Это составило 87,0% от числа аутопсий женщин данного возраста (n=115) за эти годы в клинике или 27,8% от числа патологоанатомических вскрытий женщин данного возраста за три года по городу Челябинску (n=360). Все случаи были классифицированы по нозологическим формам заболеваний по МКБ «Х» пересмотра и

систематизированы по причинам смерти на четыре группы. Нозологическая причина смерти устанавливалась по заключительному клиническому диагнозу, подтвержденному патологоанатомическим исследованием. Все случаи смерти были классифицированы на ССЗ и прочие заболевания. Первая группа лиц ССЗ составила 52 случая. Из них в сочетании с АГ (ССЗ+АГ) – 40 случаев, без АГ (ССЗ без АГ) – 12 случаев. К лицам с ССЗ+АГ (n=40) отнесены: острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) (n=20), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) и другие тромбозы (n=9), ревматизм (n=1), разрыв аневризмы сосуда (n=2). Случаи ИБС (n=8) включали в себя ОИМ (n=6) и стенокардию, как сопутствующий диагноз (n=2). В группу ССЗ без АГ (n=12) включены: ОНМК (n=2), ТЭЛА (n=5), миокардит (n=1), ревматизм (n=3) и ОИМ (n=1). Всего среди лиц с ССЗ (n=52) зарегистрировано 9 случаев ИБС, из них 7 женщин с ОИМ. Вторую группу составили лица с прочими заболеваниями (n=27): заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (n=8), хроническая почечная недостаточность (ХПН) (n=2), хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ) (n=5), цирроз печени (n=5), оперативные вмешательства по поводу гинекологических заболеваний (n=1), заболевания центральной нервной системы (ЦНС) (n=6). В третью группу выделены опухоли различной локализации (n=13). Четвертая группа включала в себя метаболические причины (n=8): алкогольная болезнь (n=2), сепсис (n=1), кома при сахарном диабете 1 типа (n=5). Нозологические группы заболеваний умерших представлены на рис.4.

Из факторов риска учитывались следующие: АГ (устанавливалась по архивным историям при указании на АГ в анамнезе или по неоднократному повышению систолического АД более 140 мм.рт.ст и/или диастолического - более 90 мм.рт.ст), ИМТ, КУР, ЛН, ГЛ, СД, патология органов малого таза и щитовидной железы (табл.4). Данные секции ССС сопоставлялись с факторами риска и биохимическими результатами крови по архивным историям болезни.



Примечание: CC3 с АГ – сердечно-сосудистые заболевания с артериальной гипертонией; CC3 без АГ – сердечно-сосудистые заболевания без артериальной гипертонии; ХНЗ – хронические неспецифические заболевания;

**Рис.4 Группы причин смерти (по результатам аутопсии)**

Таблица 4

Данные секционного исследования (факторы риска, биохимические и инструментальные исследования по архивным историям болезни)

Факторы риска	Биохимические исследования		Инструментальные исследования	
	п (%)	п (%)	п (%)	п (%)
Артериальная гипертония	100 (100)	Гемоглобин крови 81 (81)	ЭКГ	59 (59)
Избыточная масса тела	100 (100)	Глюкоза крови 70 (70)		
Курение	11 (11)	Липиды крови 37 (37)		
Гинекологическая патология	100 (100)			
Желчнокаменная болезнь	100 (100)			
Менопауза	33 (33)			
Патология щитовидной железы	99 (99)			
<b>Всего</b>	<b>100 (100)</b>	<b>100 (100)</b>	<b>100 (100)</b>	<b>100 (100)</b>

## 2.2 Методы исследования

### 2.2.1 Методы инструментальных исследований

#### А. Электрокардиография

- Контурные изменения

ЭКГ регистрировалась в покое в 12 стандартных отведениях. Анализ ЭКГ включал в себя контурные изменения по Миннесотскому коду. К 0 группе относили нормальную ЭКГ, без контурных изменений. I группа изменений включала в себя изменения зубца Т (коды 5-1, 5-2, 5-3), включающие в себя инверсию зубца Т >1мм в отведениях с преобладающим зубцом R. Во II группу вошли ишемические изменения сегмента ST (коды 4-1-1, 4-1-2, 4-2,4-3, 4-4). Во второй группе были сформированы две подгруппы: 1 подгруппа – лица с депрессией ST более 1,0 мм и 2 подгруппа - лица с подъемом сегмента ST. К I подгруппе отнесены изменения, включавшие в себя горизонтальную депрессию сегмента ST более 1,0 мм:

- ✓ 1,1— с изменениями зубца Т (коды 5-1 -5-3),
- ✓ 1,2— без изменений зубца Т
- ✓ 1,3— с наличием патологического зубца Q в сочетании с (+) Т
- ✓ 1,4— патологический Q в сочетании с отрицательным зубцом Т

Во 2 подгруппу вошли изменения сегмента ST в виде его подъема:

- ✓ 2,5— с положительным зубцом Т
- ✓ 2,6— с отрицательным зубцом Т
- ✓ 2,7— с наличием патологического зубца Q

К III группе отнесены изменения желудочкового комплекса QRS (коды 1-1-1, 1-1-2, 1-1-3, 1-2-1,1-2-2, 1-2-3, 1-3-1, 1-3-3, 1-1-4, 1-1-5, 1-2-3, 1-2-4, 1-2-5, 1-2-6, 1-3-2, 1-3-4, 1-3-5, 1-3-6) в виде наличия патологического зубца Q и/или уменьшение зубца R по типу «синдрома провала». При наличии изменений разных групп шифрование ЭКГ осуществлялось по более высокой степени.

При проспективном исследовании когорты женщин контурные изменения ЭКГ в 12 стандартных отведениях и при суточном мониторинге ЭКГ шифровались следующим образом: 0 - нормальная ЭКГ; изменения зубца Т – 1 балл; депрессия сегмента ST до 2 мм – 7 баллов; депрессия сегмента ST более 2 мм – 8 баллов; изменения комплекса QRS – 10 баллов.

- Велоэргометрия

Результаты велоэргометрии (ВЭМ) оценивались как «положительная проба» при появлении положительных критериев нагрузочной пробы в виде:

- ✓ ишемической депрессии сегмента ST более 1мм по типу горизонтальной, корытообразной, или косо-нисходящей на протяжении более 0,08 сек от точки J;
- ✓ появление инверсии зубца Т в одном или нескольких отведениях;
- ✓ появление приступа стенокардии;
- ✓ появление тяжелой одышки или удушья;
- ✓ снижение артериального давления более 10 мм рт.ст;

- Длительность QT.

Длительность интервала QT определялась по ЭКГ в 12 стандартных отведениях и сравнивалась по таблице Базетта. Увеличение интервала QT от должной величины определялось в процентах и рассчитывалось по формуле:

$$\frac{QT_n - QT_m}{QT_m} \times 100\% , \text{ где } QT_n - \text{длительность интервала QT (мсек)}$$

пациента,  $QT_m$  – длительность интервала QT (мсек) по таблице. Увеличение длительности QT подразделялось на три подгруппы: 0 подгруппа – не было увеличения длительности QT от должного значения или было отклонение менее 10%; 1 подгруппа – увеличение длительности QT более 10%, но менее 15%; 2 подгруппа – увеличение длительности QT более 15% от должного значения.

- Гипертрофия левого желудочка

Гипертрофия левого желудочка устанавливалась по кодам 3-1, 3-3.

### *В. Первая производная ЭКГ*

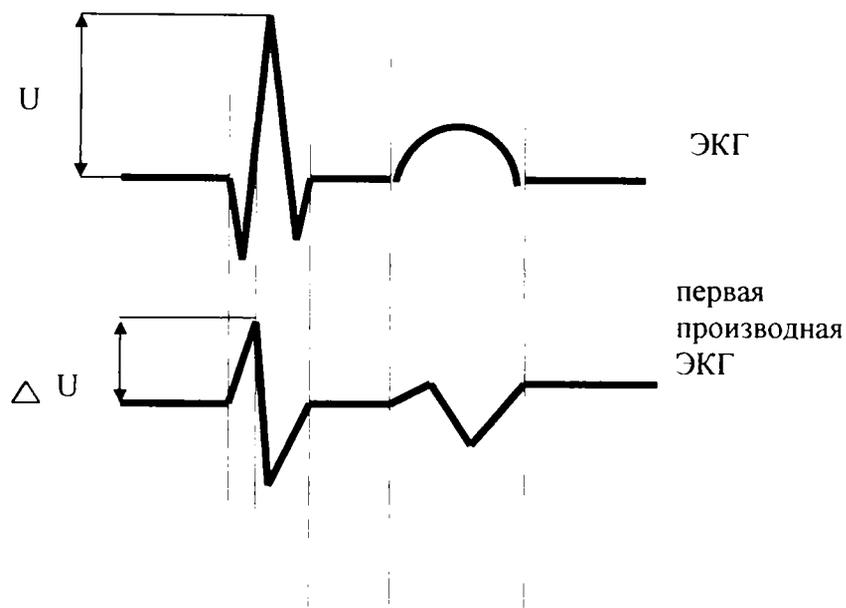
Первая производная ЭКГ регистрировалась на аппарате ЭКСТ-01 с вмонтированной дифференцирующей цепью 3-С при постоянной времени 0,01сек. С помощью первой производной ЭКГ оценивались скоростные показатели электрической активности сердца по методике Э.Г. Волковой (1976г). Локальная величина САЖ определялась в каждом из 12 отведений как отношение максимальной амплитуды дифференциальной кривой комплекса QRS - r (мм) к соответствующей максимальной амплитуде основного зубца QRS - R (мм) обычной ЭКГ по формуле:  $САЖ л = \frac{r}{R}$ .

Результирующая величина САЖ вычислялась как отношение суммы локальных САЖ к числу отведений, в которых определены локальные САЖ:

$\frac{\sum САЖ_l}{n}$  (рис.5). Показатель величины САЖ оценивался согласно рекомендациям и установленным нормативам [25]. За норму принималась величина САЖ, определенная для женской популяции и равная 0,460 мсек±0,002 (50% перцентиль). Нижнее значение (25%-10% перцентиль) равнялось 0,443 – 0,430 мсек, а высокое значение (≥75%) - 0,476 мсек. [25].

### *С. Эхокардиоскопия*

ЭХОКС проводилась на аппаратах «ULTRAMARC- 9» фирмы ATL (США) в В и М модальных режимах из парастерального доступа в положении больного на спине. В М-модальном режиме определялись конечно-систолический размер (КСР) и конечно-диастолический размер (КДР) левого желудочка, толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), наличие фиброзных изменений миокарда и клапанного аппарата сердца. По величине КДР и КСР оценивался вид ремодуляции миокарда. Гипертрофию миокарда на фоне нормальных или



QRS

$$\text{CAЖ} = \frac{\Delta U}{U} \times 100 \text{ сек}^{-2}$$

**Рис. 5** Методика определения скорости активации желудочков (САЖ) (Э.Г. Волкова, 1989)

уменьшенных размерах левого желудочка расценивали как концентрическую и относили к 1 группе. При дилатации полости левого желудочка изменения расценивали как эксцентрическую гипертрофию и относили эти изменения ко 2 группе. Изменения клапанного аппарата и стенок левого желудочка в виде их фиброзных изменений без формирования несостоятельности клапанного аппарата, относили к 3 группе.

#### *Д. Коронароангиография*

Селективная КАГ регистрировалась на ангиографическом комплексе «Angioscop D», фирмы «SIEMENS», Германия. Степень и количество пораженных коронарных артерий определялись по классификации Ю.С. Петросяна и Л.С.Зингермана (1974) врачами специализированного ангиографического отделения клиники. Дистальный тип поражения устанавливался при сужении нижней трети артерии менее 1,5 мм. Замедленное прохождение контрастного вещества по неизменённым или извитым эпикардиальным венечным артериям расценивалось как поражение интрамурального сосудистого русла и относилось к «извитости». Результаты КАГ были сгруппированы: «0» группа включала лиц с ангиографически неизмененными коронарными артериями; в группу «А» отнесены лица с атеросклеротическим поражением коронарных сосудов: 1 степень «А1» - атеросклеротическое поражение одного сосуда; 2 степень «А2» - поражение двух сосудов; 3 степень «А3» - поражение атеросклерозом трех и более сосудов. Прочие поражения коронарного русла «ПП» включали дистальный тип, извитость, мышечные мостики.

#### *С. Прочие инструментальные исследования*

К ним отнесены исследования, которые применялись в обследовании неорганизованной популяции женщин на первом этапе. Эти данные представлены в табл. 2. Векторкардиограмма (ВКГ) регистрировалась по методике Франка на комплексе приборов ВЭК34-05. Петли ВКГ и

корректированные ортогональные отведения оценивались в соответствии с рекомендациями Американской Ассоциации кардиологов 1975г. При проспективном наблюдении выборки женщин изучалось прогностическое значение таких показателей, как наличие и степень фазового сдвига по ВКГ (патент №2012223 от 02.1991г). Мониторинг ЭКГ проводился на отечественном анализаторе ЛЕНТА «МТ» по методике Н.А.Мазур, 1975г. Оценивалось два отведения –  $V_1$  и  $V_6$ . Степень депрессии сегмента ST по данным мониторинга ЭКГ шифровалась  $\geq 1$  мм,  $\geq 2$  мм и  $\geq 3$  мм. Сравнительный анализ проводился в группах с разной степенью депрессии сегмента ST.

### **2.2.2 Критерии определения клинических форм ИБС и изучаемых факторов риска**

Диагноз ИБС выставлялся на основании рекомендаций ВОЗ (1989) и института профилактической кардиологии ВКНЦ АМН (Л.В.Чазова, И.С.Глазунов, 1985). При постановке диагноза ИБС учитывались положительные ответы по вопроснику, составленному по стандартной схеме на выявление стенокардии и её эквивалентов, на основе анкеты Дж.Роуз (1984г) [167], с учетом рекомендаций ВОЗ (1989). Анкетирование при всех исследованиях не отличалось друг от друга и дополнительно включало вопросы на выявление изучаемых факторов риска. При наличии атипичного болевого синдрома в грудной клетке, к ишемическим проявлениям относили болевой синдром при наличии отдельных или в сочетании следующих признаков:

1. Связь болевого синдрома с физической нагрузкой, ходьбой, стрессами
2. Приступообразность боли, длительностью до 20 минут
3. Сочетание болевого синдрома в грудной клетке с двумя и более общепризнанными факторами риска ИБС: АГ, ИМТ, СД, ЛН.

При оценке клинических проявлений болевого синдрома исключались такие заболевания, как явное воспалительное поражение коронарных артерий, миокардит, патология клапанного аппарата, различные кардиомиопатии. Диагноз Q-ИМ устанавливался на основании ангинозного приступа, изменений на ЭКГ III группы, ферментемии в анализах крови в виде динамического повышения аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинфосфаткиназы (КФК), её мышечной фракции (МВ) и положительной реакции на тропонин.

Диагноз не-Q-ИМ выставлялся при, обозначенных нами, изменениях I и/или II групп на ЭКГ, развившихся остро, с последующей динамикой ST и T без формирования патологического зубца Q на фоне ангинозного приступа, появлении ферментемии и увеличении уровня тропонина.

АГ устанавливалась по критериям ВОЗ (1989г.) при САД равном или более 140 мм рт.ст. или ДАД равном или более 90 мм рт.ст. Уровень АД определялся на момент осмотра при трехкратном его измерении на обеих руках, а также по анамнестическим данным амбулаторной карты, указаниям на частое повышение АД в анамнезе более 140/90 мм.рт.ст. ИМТ регистрировалась при величине индекса Кетле ( $\text{вес/рост}^2 \times 100\%$ ), равном или более 29. Факт курения оценивался по ежедневному выкуриванию сигарет или нерегулярном выкуривании 100 сигарет на протяжении жизни (рекомендации ВОЗ, 1990г). Для выявления гинекологической патологии собирался гинекологический анамнез, изучались данные амбулаторной карты, результаты ультразвукового исследования малого таза, проводился осмотр гинекологом. В гинекологическом анамнезе учитывались хронические воспалительные и опухолевые заболевания половой сферы, а также оперативные вмешательства на репродуктивных органах. Наличие гинекологической патологии шифровалось по трем видам патологии: 1 вид – наличие фибромиомы тела матки; 2 вид – хронические заболевания придатков;

3 вид – оперативные вмешательства на малом тазу, включая экстирпацию матки и/или придатков. К патологической менопаузе относили раннюю менопаузу, до 45 лет, а также искусственную, после перенесенной экстирпации матки и/или придатков. Для определения степени и характера поражения ЩЖ использовались пальпаторные, визуальные, ультразвуковые данные исследования ЩЖ, а также результаты осмотра эндокринолога, анамнестические данные о перенесенных заболеваниях ЩЖ. К ним относили аутоиммунный тиреодит, диффузное увеличение щитовидной железы, оперативные вмешательства на ЩЖ. Патологические изменения ЩЖ были классифицированы на три группы: 1 группа – диффузное или узловое увеличение ЩЖ различной степени без нарушения функции; 2 группа – изменения ЩЖ с иммунным воспалением и/или нарушением функции, требующим гормонозаместительной терапии; 3 группа – оперативные вмешательства на ЩЖ с заместительной гормонотерапией или без таковой. ЖКБ устанавливалась по анамнестическим данным, клинической картине заболевания, результатам ультразвукового исследования брюшной полости, проведенного в различные годы. Роль острого или хронического стрессов в развитии ИБС принималась во внимание, если эти состояния предшествовали заболеванию с указанием на это самим пациентом при опросе.

### **2.2.3 Биохимические исследования**

Уровень глюкозы крови определялся в венозной крови, взятой натощак, и оценивался согласно рекомендациям ВОЗ (1985 г.): содержание глюкозы до 5,6 ммоль/л относили к норме; более  $\geq 5,7$  ммоль/л, но менее 6,7 ммоль/л оценивалось как снижение толерантности к глюкозе (ГЛ). При повышении глюкозы  $\geq 6,7$  ммоль/л (120 мг/дл) расценивалось как СД. Глюкоза крови определялась ферментативным методом «Labsystem» реактивами «Новоглюкс – КМ» на финском аппарате ФП-901М.

Содержание липидов крови определялось на биохимическом анализаторе

ФП-901М «Labsystem» Финляндия.

Гиперхолестеринемия

устанавливалась при уровне холестерина в крови более 5,2 мг/л. Помимо этого к ЛН относились повышенные уровни в-липопротеидов более 5,2 ммоль/л и триглицеридов более 2,0 ммоль/л, а также снижение  $\alpha$ -холестерина менее 1,0 ммоль/л.

Из электролитов крови изучались уровни калия и кальция на аппарате «AVL 988-3» производства Австрии Graz/Austria, 1995г., ионселективным методом. Нормативами уровня калия крови были данные в пределах 3,5 – 5,5 ммоль/л, а ионизированного кальция – 0,95 – 1,3 ммоль/л.

Уровень гемоглобина измерялся на биохимическом анализаторе швейцарской фирмы «Digicell DC 1400» и оценивался по критериям, предложенным Л.И. Дворецким 1994 г. При снижении гемоглобина ниже 120 г/л, регистрировалась анемия легкой степени. При снижении гемоглобина менее 100 г/л регистрировалась анемия средней степени.

Содержание основных конечных продуктов оксида азота, нитритов и нитратов, определялось в венозной крови, взятой натощак в утренние часы. Исследования проводились в биохимической лаборатории УГМАДО (зав. лабораторией, к.б.н. Н.С.Орлова) на финском биохимическом анализаторе ФП-901М, реактивами фирмы «ХЬЮМАН». Изучалась концентрация нитритов и нитратов по методике Емченко Н.Е. и др., 1994г. Нитраты определялись после восстановления их в нитриты, при пропускании через кадмиевую колонку с последующим фотоколориметрическим исследованием полученного цветного раствора при длине волны 450 нм. Эталонным нормативом содержания метаболитов оксида азота в крови послужили исследования метаболитов NO в лаборатории УГМАДО среди группы женщин (n=35), со средним возрастом  $40 \pm 3,5$  лет, являющихся донорами крови. Из этой группы исключались женщины с выявленной гиперлипидемией. Норма нитритов в крови составила  $0,295 \pm 0,01$  мкмоль/л, нитратов –  $3,450 \pm 0,88$  мкмоль/л.

## 2.2.4 Секционные данные

Проанализированы протоколы патологоанатомических исследований, включавших результаты секции ССС женщин в 100 случаях. Степень атеросклеротического поражения коронарного русла оценивалась врачами-патологоанатомами визуально по классификации Автандилова Г.Г., 1997г. Выявленные изменения коронарного русла нами были классифицированы на 4 степени. К I степени отнесены неизмененные коронарные сосуды, включая липидные пятна на интима сосуда. Ко II степени - атеросклеротические бляшки без стенозирования ими сосуда. III степень включала в себя наличие атеросклеротических бляшек со стенозированием сосуда менее 50%. IV степень изменений соответствовала атеросклеротическим сужениям сосудов более 50% и их кальцинозу. Гипертрофия миокарда левого желудочка устанавливалась при толщине миокарда левого желудочка более 1,5 см. Патологические изменения щитовидной железы и репродуктивной системы регистрировались по типу «да» или «нет», без детализации.

Секционные данные сопоставлялись с наличием изучаемых факторов риска, биохимическими и инструментальными показателями по архивным историям болезней умерших (табл.4).

## 2.3 Методы статистической обработки данных

Статистический анализ проводился с помощью прикладной статистической программы SPSS (USA), версия 11,0 (5.50.4522. 1800IC, лицензионный № 53736-OEM-1771165-04797). Использовались статистические параметрические и непараметрические методы и программа построения графиков и рисунков. Для оценки межгрупповых различий применялся t-критерий Стьюдента. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы оценивался при  $p < 0,05$ , односторонней и двусторонней значимости. При множественном сравнении использовались критерии Scheffe и Duncan. Переменные величины при нормальном

распределении в группах выражались в виде выборочного среднего ( $M$ ), стандартного отклонения ( $\sigma$ ) и 95% доверительного интервала (ДИ).

В группах с асимметричным распределением указывались медиана и интерквартильный размах. В сравнительном анализе использовался метод квартилей. При корреляционном анализе определялись коэффициенты Спирмена и Пирсона, а также частичный корреляционный коэффициент. Для оценки связи факторов риска с зависимой переменной использовался многовариантный дисперсионный анализ. При всех видах исследований для определения вклада каждого фактора риска в развитие заболеваний, применялся многомерный однофакторный линейный анализ. Изучалась величина относительного риска (ОР) и величина отношения шансов (ОШ) при 95% доверительном интервале на основе четырехпольных таблиц, по методу Фишера. При проспективном наблюдении неорганизованной популяции женщин и когортном исследовании лиц с ИБС использовался метод пошаговой логистической регрессии. Прогностическое значение факторов риска определялось с помощью дискриминантного анализа. Для исследования динамики частоты факторов риска в будущем строились графики с помощью аппроксимационных уравнений. Для определения чувствительности и специфичности критериев проводилось графическое построение кривых теста ROC (Receiver Operating Characteristic) с уровнем значимости. Степень прогноза высчитывалась при нулевой гипотезе, равной 0,5 истинного значения площади с 95% доверительным интервалом.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Результаты популяционного исследования репрезентативной выборки населения

#### 3.1.1 Характеристика популяции

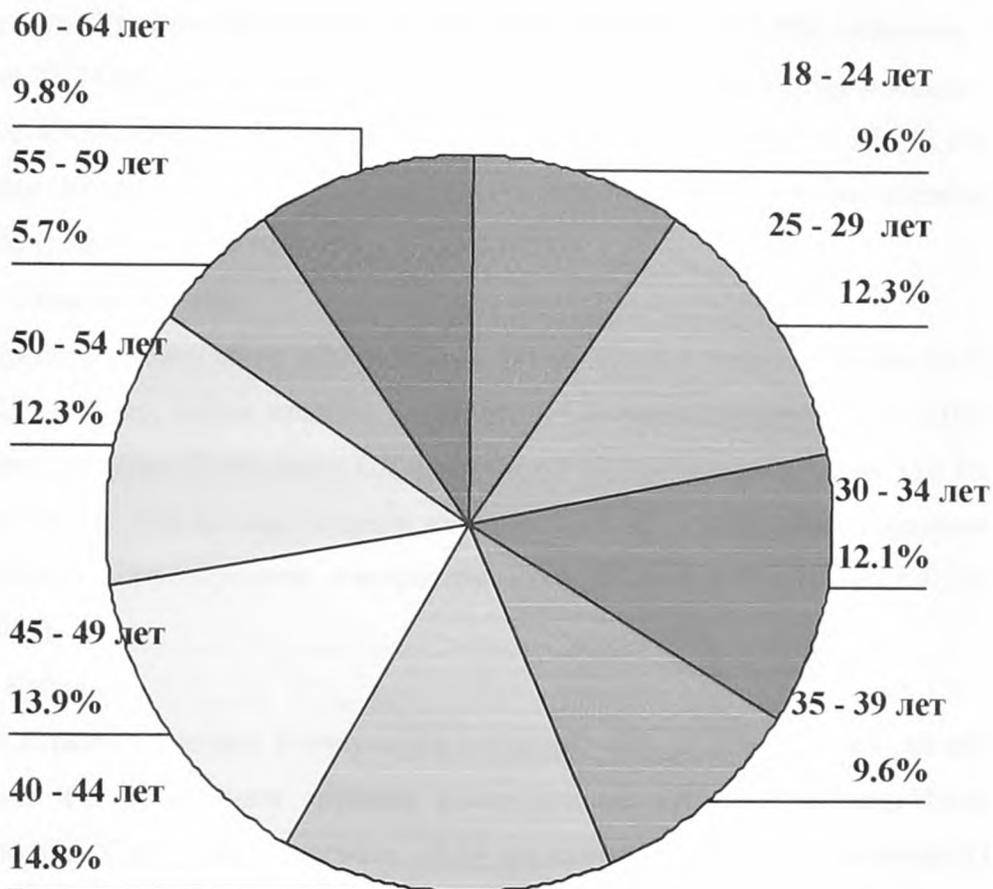
Обследована популяция женщин ( $n=463$ ) в возрасте 18 – 64 года (средний возраст  $40,4 \pm 13,2$  лет). Возрастное распределение женщин в популяции представлено на рис.1, рис.6. По данным опросника на выявление ССЗ найдено, что в популяции две женщины перенесли ОНМК, 49 лет и 51 года. Указания на наличие ИБС имелись у 45 (10,1%) женщин (средний возраст  $54,9 \pm 7,6$  лет) из 445 человек. Из них 11 (24,4%) человек (средний возраст  $57,1 \pm 8,3$  лет) перенесли ОИМ, остальные 34 (75,5%) женщины (средний возраст  $54,1 \pm 7,4$  лет) наблюдались у врача с диагнозом ИБС, стенокардия.

#### 3.1.2 Распространенность факторов риска в популяции

Из факторов риска в данной популяции учитывались частота ИМТ, распространенность АГ, КУР, СД. По данным биохимических показателей крови регистрировался средний уровень холестерина и глюкозы. Все эти показатели группировались по возрастным группам с 10 - летним ранжированием.

- Артериальная гипертензия

АГ зарегистрирована в популяции у 94 из 432 (21,7%) женщин. В возрастных группах распределение АГ было следующим: среди лиц 18-24 лет – у 1 (1,7%) женщины, среди лиц 25-34 лет – у 2 (2,2%) женщин, среди лиц 35-44 лет –



**Рис.6** Возрастная структура популяции женщин  
(репрезентативная выборка)

у 22 (19,3%) женщин, среди лиц 45- 54 лет – у 25 (29,4%) женщин, в группе лиц 55-64 лет – у 44 (53,0%) женщин. При корреляционном анализе выявлена прямая достоверная связь АГ с возрастом  $r=0,439$  ( $p=0,001$ ).

- Избыточная масса тела

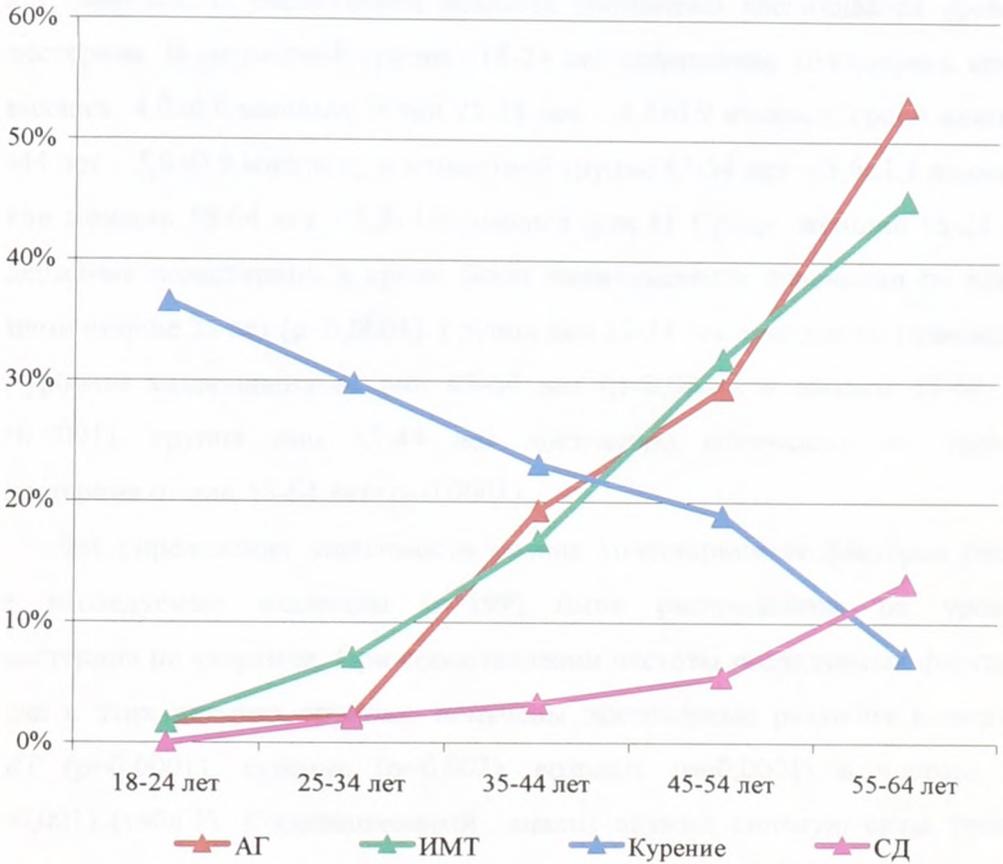
ИМТ в популяции у женщин выявлена у 94 (20,9%) из 450 женщин. Отдельно в возрастной группе женщин 18-24 лет ИМТ имела у 1 (1,7%) женщины, в группе 25-34 лет – у 7 (7,1%) лиц, в группе 35-44 лет – у 20 (16,8%) женщин, в группе 45-54 лет – у 29 (31,9%) лиц и среди лиц 55-64 лет – у 37 (45,1%) женщин. Коэффициент корреляции ИМТ с возрастом в популяции составил  $r=0,482$  ( $p=0,0001$ ), а с АГ -  $r=0,372$  ( $p=0,001$ ).

- Сахарный диабет

СД зарегистрирован всего у 22 (4,8%) из 461 женщин: в группе женщин 18-24 лет СД не было, среди женщин 25-34 лет – СД зарегистрирован у 2 (2,0%) женщин, в группе 35-44 лет – СД выявлен у 4 (3,3%) женщин, среди лиц 45-54 лет – у 5 (5,5%) женщин и среди женщин 55-64 лет – у 11 (13,3%) женщин. Частота СД коррелировала с возрастом -  $r=0,187$  ( $p=0,008$ ) и ИМТ -  $r=0,238$  ( $p=0,001$ ).

- Курение

Число курящих женщин в популяции составило 105 (22,8%) человек из 461 женщин. По возрастным группам распределение курящих женщин было следующим. Среди лиц в возрасте 18-24 лет курящие женщины составили 23 (36,5%) человека, среди лиц в возрасте 25-34 лет – 31 (29,8%) человек, среди лиц в возрасте 35-44 лет – 28 (23,1%) женщин, в группе 45-54 лет – 17 (18,9%) женщин. Среди самой старшей группы женщин (возраст 55-64 лет) КУР было у 6 (7,2%) женщин. Выявлена достоверная обратная связь частоты КУР с возрастом в популяции -  $r= - 0,208$  ( $p=0,001$ ), что указывало на уменьшение КУР с увеличением возраста. Распространенность изученных факторов риска в возрастных группах популяции женщин представлена на рис.7.



Примечание: АГ – артериальная гипертония, ИМТ – ожирение, СД- сахарный диабет

**Рис.7 Распространенность факторов риска среди популяции женщин в возрастных группах**

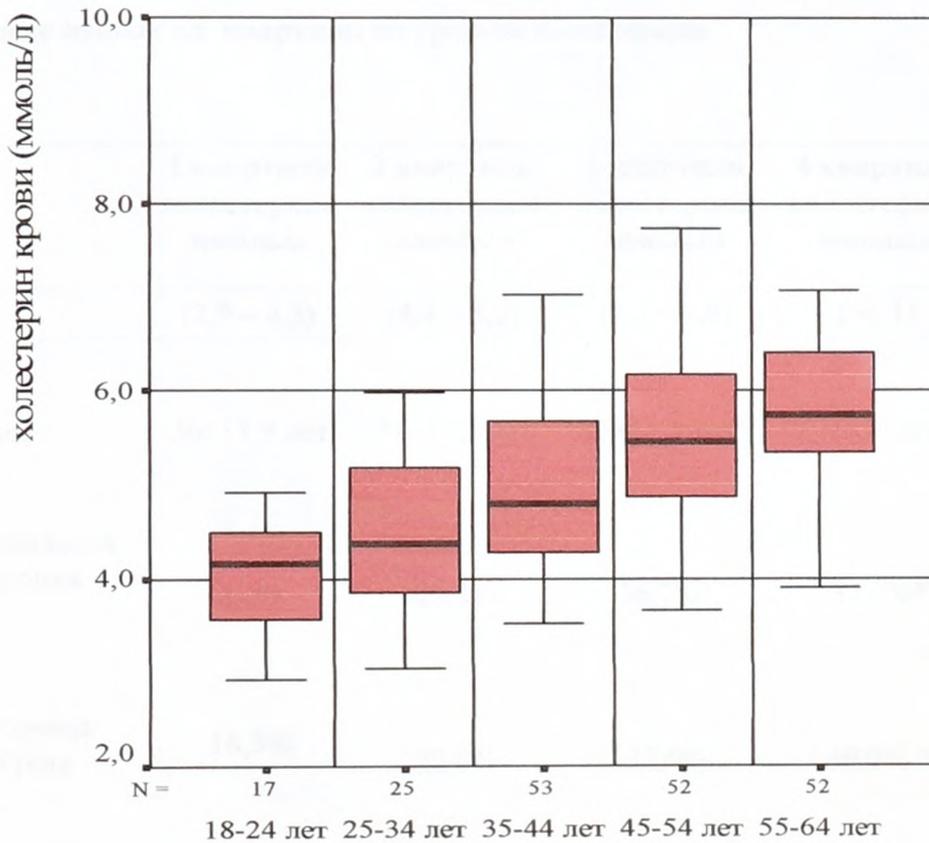
- Холестерин крови

Средний уровень холестерина крови в популяции женщин составил  $5,2 \pm 1,1$  ммоль/л. С увеличением возраста достоверно увеличивался уровень холестерина. В возрастной группе 18-24 лет содержание холестерина крови равнялось  $4,0 \pm 0,6$  ммоль/л, у лиц 25-34 лет –  $4,4 \pm 0,9$  ммоль/л, среди женщин 35-44 лет –  $5,0 \pm 0,9$  ммоль/л, в возрастной группе 45-54 лет –  $5,6 \pm 1,1$  ммоль/л, среди женщин 55-64 лет –  $5,8 \pm 1,0$  ммоль/л (рис.8). Среди женщин 18-24 лет содержание холестерина в крови было наименьшим в сравнении со всеми лицами старше 35 лет ( $p < 0,0001$ ). Группа лиц 25-34 лет достоверно отличалась по уровню холестерина от лиц 45-54 лет ( $p = 0,0001$ ) и лицами 55-64 лет ( $p = 0,0001$ ), группа лиц 35-44 лет достоверно отличалась по уровню холестерина от лиц 55-64 лет ( $p = 0,0001$ ).

Для определения зависимости уровня холестерина от факторов риска, все исследуемые женщины ( $n = 199$ ) были распределены по уровню холестерина на квартили. При сопоставлении частоты исследуемых факторов риска в этих четырех группах, получены достоверные различия в частоте ИМТ ( $p = 0,0001$ ), курении ( $p = 0,002$ ), возрасте ( $p = 0,0001$ ) и частоте АГ ( $p = 0,001$ ) (табл.5). Корреляционный анализ показал сильную связь уровня холестерина крови с возрастом –  $r = 0,514$  ( $p = 0,0001$ ). Содержание холестерина в популяции коррелировало с ИМТ –  $r = 0,283$  ( $p = 0,001$ ), которая как было установлено, была также связана с возрастом.

- Глюкоза крови

Среднее содержание глюкозы крови в популяции женщин составило  $5,6 \pm 1,5$  ммоль/л. Уровень глюкозы в возрастных группах был следующим: в группе лиц 18-24 лет –  $5,5 \pm 1,4$  ммоль/л, в группе 25-34 лет –  $5,1 \pm 1,2$  ммоль/л, в группе 35-44 лет –  $5,3 \pm 1,3$  ммоль/л, среди лиц 45-54 лет –  $5,4 \pm 1,6$  ммоль/л и среди женщин 55-64 лет –  $6,3 \pm 2,2$  ммоль/л (рис.9). При анализе частоты изучаемых факторов риска в квартилях больных, распределенных по уровню



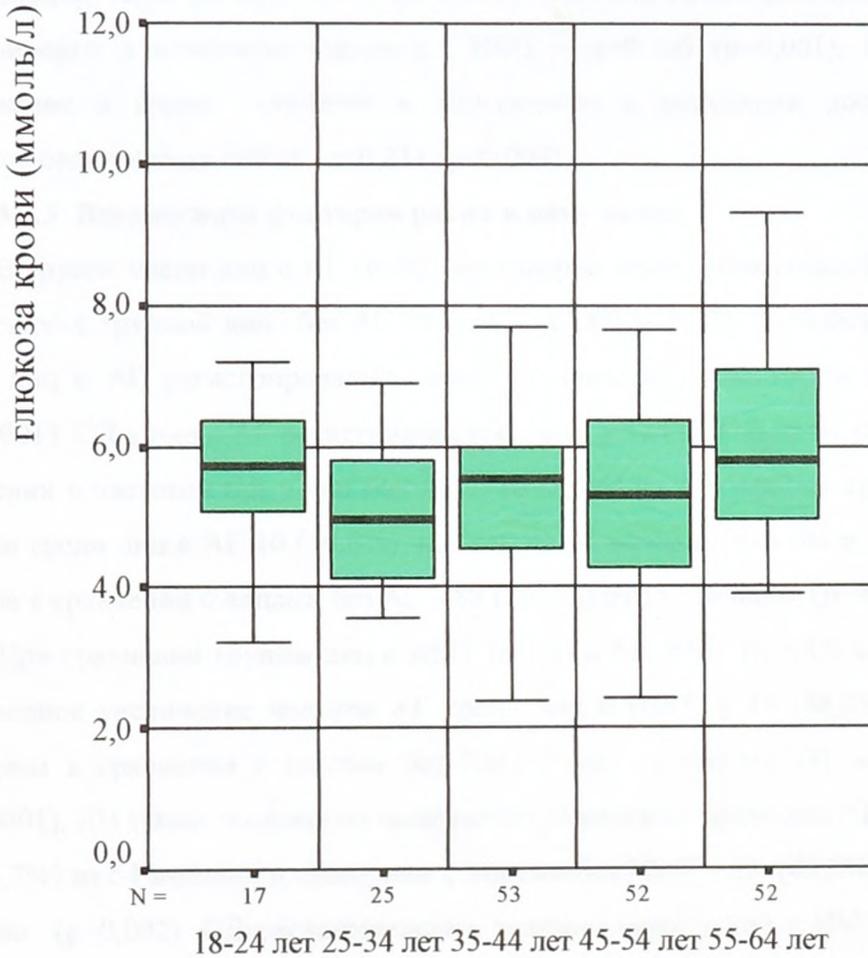
Примечание: коробчатая диаграмма (верхний контур квадрата – 25 перцентиль, нижний – 75 перцентиль, в центре квадрата – медиана);

**Рис. 8** Уровень холестерина крови в возрастных группах популяции женщин

**Частота и уровень исследуемых факторов риска в группах женщин, распределенных на квантили по уровню холестерина**

	<b>1 квантиль холестерина ммоль/л</b>	<b>2 квантиль холестерина ммоль/л</b>	<b>3 квантиль холестерина ммоль/л</b>	<b>4 квантиль холестерина ммоль/л</b>
	<b>(2,9 – 4,3)</b>	<b>(4,4 – 5,2)</b>	<b>(5,3 – 6,0)</b>	<b>(&gt;6,1)</b>
Возраст	36±11,9 лет	41±12,2 лет	49±11,4 лет*	52±7,5 лет *
Артериальная гипертония	8,2%	20,4%	36,7%*	32,0%*
Избыточная масса тела	16,3%	20,0%	32,0%	40,0% *
Индекс Кетле	(24±5,2)	(26±5,4)	(27±5,0) *	(28±4,6) *
Курение	36,7%	34,0%	18,0%	8,0% *
Сахарный диабет	4,1%	2,0%	10,0%	16,0%
	<b>n=49</b>	<b>n=50</b>	<b>n=50</b>	<b>n=50</b>

Примечание: \* -  $p < 0,01$  в сравнении с 1 квантилем



Примечание: коробчатая диаграмма (верхняя линия квадрата – 25 перцентиль, нижняя граница квадрата – 75 перцентиль, в центре квадрата – медиана)

**Рис. 9** Уровень глюкозы крови в популяции женщин в возрастных группах

глюкозы, значимых различий не получено ни по одному фактору риска. Корреляционная связь между содержанием глюкозы крови и возрастом в популяции была равна  $r=0,177$  ( $p=0,012$ ). Уровень глюкозы в популяции коррелировал в основном только с ИМТ –  $r=0,266$  ( $p=0,001$ ). Среднее содержание в крови глюкозы и холестерина в популяции достоверно коррелировало между собой –  $r=0,211$  ( $p=0,003$ ).

### **3.1.3 Взаимосвязи факторов риска в популяции**

В группе среди лиц с АГ ( $n=92$ ) достоверно чаще выявлялась ИМТ по сравнению с группой лиц без АГ ( $n=330$ ) – 47,8% и 14,2% ( $p=0,001$ ) и ЛН среди лиц с АГ регистрировались чаще, соответственно – 70,8% и 42,3% ( $p=0,0001$ ). СД у лиц с АГ регистрировался чаще: у 12 (12,8%) из 94 человек в сравнении с частотой СД у лиц без АГ – 10 (3,0%) из 336 человек ( $p=0,001$ ). Курили среди лиц с АГ 10 (10,6%) человек из 94 женщин, что было значимо меньше в сравнении с лицами без АГ – 88 (26,1%) из 337 женщин ( $p=0,001$ ).

При сравнении группы лиц с ИМТ ( $n=54$ ) и без ИМТ ( $n=145$ ) выявлено достоверное увеличение частоты АГ среди лиц с ИМТ: у 44 (48,4%) из 91 женщины в сравнении с лицами без ИМТ – 48 (14,5%) из 331 женщины ( $p=0,0001$ ). ЛН также достоверно чаще регистрировались среди лиц с ИМТ – у 36 (66,7%) из 54 женщин в сравнении с лицами без ИМТ – 62 (42,8%) из 145 женщин ( $p=0,002$ ). СД регистрировался значимо чаще у лиц с ИМТ – у 14 (14,9%) из 94 человек в сравнении с лицами без ИМТ – у 8 (2,3%) из 355 человек ( $p=0,0001$ ). Различий в частоте гликемии среди лиц с ИМТ и без ИМТ не получено.

В группе курящих женщин ( $n=105$ ) и некурящих ( $n=356$ ) женщин проведен сравнительный анализ распространенности изучаемых факторов риска - АГ, ИМТ, СД и уровней холестерина и глюкозы крови, а также числа лиц с ЛН - при уровне холестерина более 5,2 ммоль/л и ГЛ – при уровне глюкозы более 5,5 ммоль/л. В группе курящих лиц ( $n=105$ ) АГ выявлялась

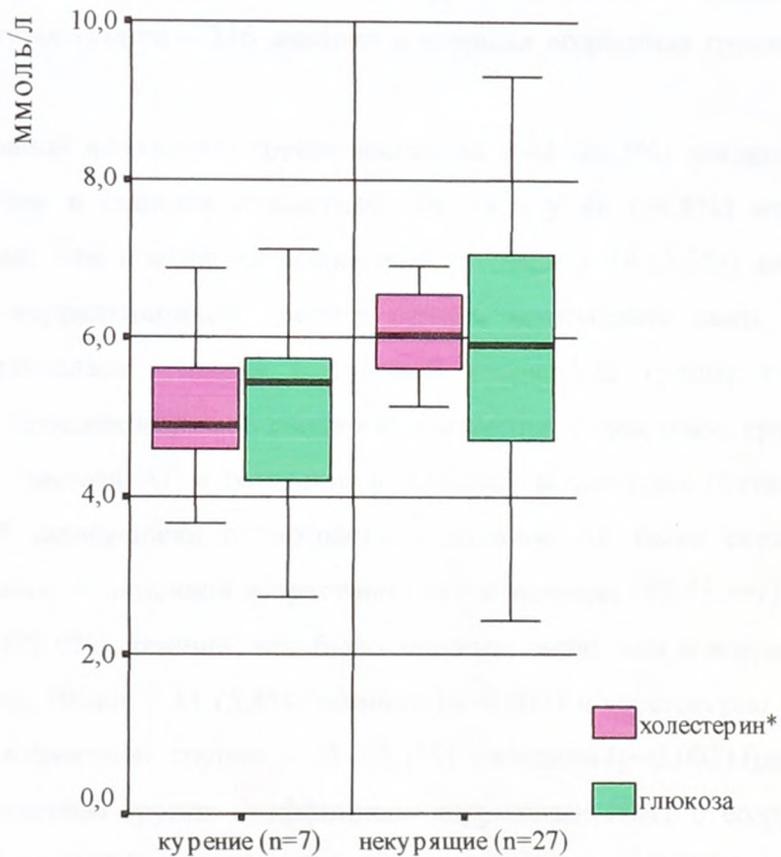
достоверно реже, чем среди некурящих: у 10 из 98 (10,2%) курящих женщин и у 84 из 333 (25,2%) некурящих женщин ( $p=0,001$ ), вероятней всего в связи с тем, что чаще курят молодые женщины, среди которых распространенность АГ меньше. Уровень холестерина и частота ЛН среди курящих были ниже в сравнении с некурящими:  $4,74\pm 0,87$  ммоль/л и  $5,37\pm 1,16$  ммоль/л ( $p=0,001$ ) и 27,1% и 53,0% ( $p=0,001$ ). В возрастных группах различие в уровне холестерина между курящими и некурящими женщинами было значимо только в возрастной группе 55-59 лет, где уровень холестерина у курящих и некурящих женщин составил соответственно  $4,8\pm 1,0$  ммоль/л и  $5,9\pm 1,0$  ммоль/л ( $p=0,045$ ) (рис.10). Уровень глюкозы среди курящих и некурящих женщин в целом в популяции и отдельно в возрастных группах достоверно не различался. По частоте ИМТ, СД и ГЛ различий не найдено.

При изучении группы лиц с СД ( $n=22$ ), найдено, что среди них достоверно чаще регистрировалась АГ – 12 (54,5%) в сравнении с лицами без СД – 82 (20,1%) из 408 женщин. Также значимо чаще выявлялась ИМТ – у 14 (63,6%) в сравнении с лицами без СД – у 80 (18,7%) из 427 женщин ( $p=0,0001$ ). Чаще среди лиц с СД регистрировались ЛН – у 13 (81,3%) из 16 женщин в сравнении с лицами без СД - у 85 (46,4%) из 183 женщин ( $p=0,007$ ).

При проведении многомерного однофакторного анализа пяти изучаемых возрастных групп, достоверные различия получены в частоте следующих переменных: АГ ( $p=0,001$ ), ИМТ ( $p=0,001$ ), КУР ( $p=0,004$ ), уровней холестерина ( $p=0,0001$ ) и глюкозы крови ( $p=0,018$ ), что доказывает значительное влияние возраста на частоту всех изучаемых факторов риска.

### **3.1.4 Сравнительный анализ частоты факторов риска в трех возрастных группах**

Женщины в возрасте 40-55 лет в исследовании представляли особый интерес ввиду вероятности появления в этой возрастной группе первых проявлений ИБС, вследствие чего эта группа была обозначена как основная

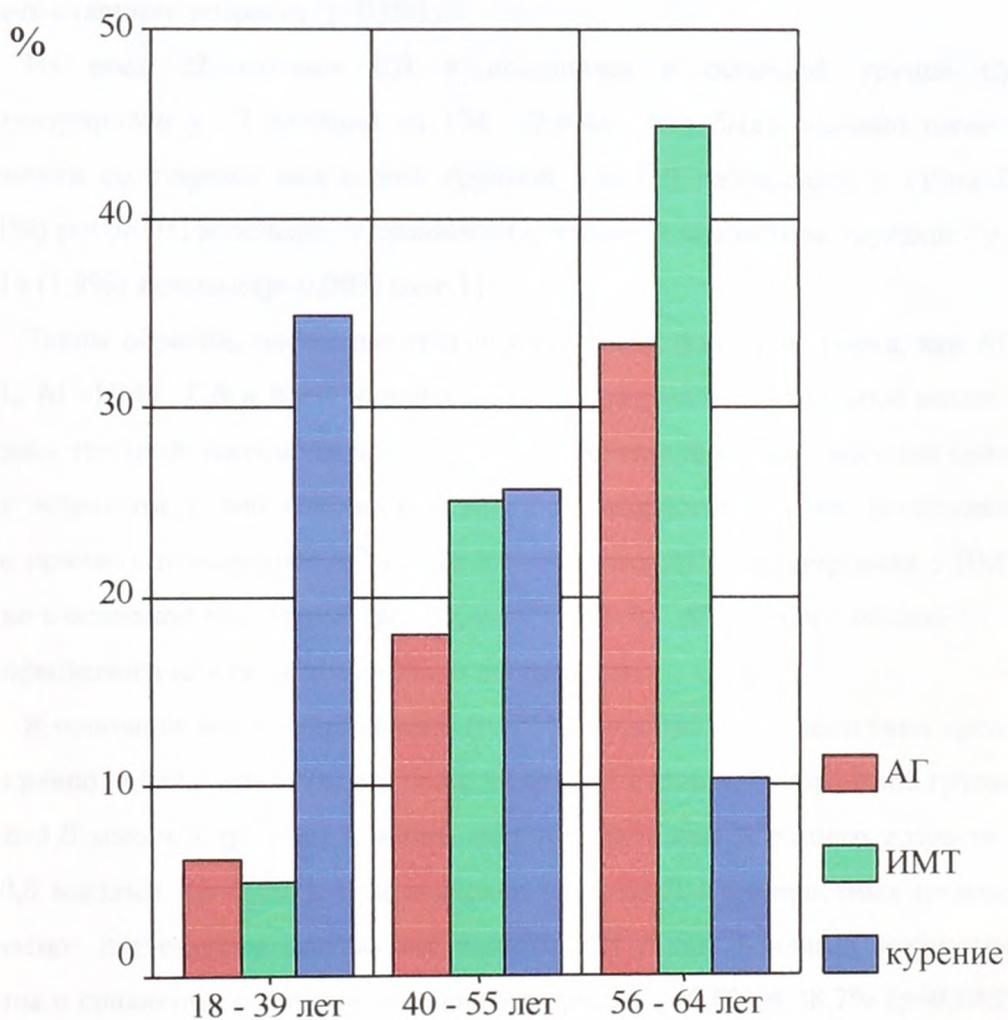


Примечание: \* -  $p=0,011$  в сравнении курящих с некурящими женщинами

**Рис. 10** Уровни холестерина и глюкозы крови у курящих и некурящих женщин в возрастной группе 50-59 лет

группа. Изучение распространенности факторов риска проводилось в основной группе в сравнении с группой лиц младше 40 лет – (18-39 лет) и лицами старше 55 лет (56-64 лет). Основная группа составила 174 женщины, младшая возрастная группа – 216 женщин и старшая возрастная группа - 73 женщины.

АГ в основной возрастной группе выявлена у 44 (26,5%) женщин, что было меньше, чем в старшей возрастной группе – у 40 (54,8%) женщин ( $p=0,01$ ) и больше, чем в младшей возрастной группе – у 10 (5,2%) женщин ( $p=0,001$ ). При корреляционном анализе прямая достоверная связь АГ с возрастом определялась только в старшей возрастной группе  $r=0,251$  ( $p=0,013$ ), но не прослеживалась в основной и младшей возрастных группах. Следовательно, частота АГ в основной и младшей возрастных группах не имела линейной зависимости от возраста и наличие АГ было связано с другими причинами. В основной возрастной группе женщин (40-55 лет) ИМТ выявлена у 52 (29,9%) женщин, что было значимо выше, чем в возрастной группе младше 40 лет – 11 (5,4%) женщин ( $p=0,001$ ) и достоверно ниже, чем в старшей возрастной группе - 31 (43,1%) женщина ( $p=0,001$ ) (рис.11). В основной возрастной группе коэффициент корреляции ИМТ с возрастом равнялся  $r=0,326$  ( $p=0,001$ ), в младшей возрастной группе –  $r=0,378$  ( $p=0,001$ ) и в старшей возрастной группе линейной корреляционной связи ИМТ с возрастом не найдено, по-видимому, из-за большой распространенности ИМТ среди пожилых женщин. Корреляционная связь частоты АГ с ИМТ имела только в основной возрастной группе –  $r=0,213$  ( $p=0,005$ ). Сочетание АГ+ИМТ наблюдалось среди лиц основной группы у 20 из 174 (46,5%) женщин, что было достоверно чаще в сравнении с младшей группой -4,7% ( $p=0,001$ ) женщин и незначимо в сравнении с лицами старшего возраста – 48,8% лиц. Распределение курящих женщин по возрастным группам было следующим. Среди лиц 18-39 лет курили 61 (28,4%) женщина, среди лиц основной группы



Примечание: АГ – артериальная гипертония; ИМТ – избыточная масса тела;

**Рис. 11 Распространенность факторов риска в трех возрастных группах популяции женщин**

курили 42 (24,3%) женщины, среди лиц в возрасте 56 – 64 лет курили 2 (2,7%) женщины. Различия были достоверны между лицами основной возрастной группы и лицами младшего возраста ( $p=0,001$ ), и в сравнении с лицами старшего возраста ( $p=0,001$ ).

Из всех 22 случаев СД в популяции в основной группе СД зарегистрирован у 7 женщин из 174 (2,8%), что было значимо ниже в сравнении со старшей возрастной группой, где СД наблюдался у 11 из 73 (15,1%)  $p=0,0001$ , и больше в сравнении с младшей возрастной группой - у 4 из 214 (1,9%) женщин ( $p=0,003$ ) (рис.11).

Таким образом, по распространенности таких факторов риска, как АГ, ИМТ, АГ+ИМТ, СД и КУР основная группа занимала центральное место и являлась группой «переломного» возраста. Отсутствие корреляционной связи АГ с возрастом у лиц основной и младшей возрастных групп доказывало иную причину повышения АГ у этих лиц. Частота АГ коррелировала с ИМТ только в основной возрастной группе, т.е. ИМТ и АГ имели общую патофизиологическую основу только после 40 лет.

В основной возрастной группе ( $n=174$ ) содержание холестерина крови было равно  $5,4\pm 1,1$  ммоль/л, что было ниже, чем в старшей возрастной группе -  $5,8\pm 1,0$  ммоль/л ( $p=0,05$ ) и выше, чем в группе лиц младшего возраста -  $4,3\pm 0,8$  ммоль/л ( $p=0,001$ ). При изучении частоты ЛН в возрастных группах выявлено достоверное повышение частоты ЛН у лиц основной возрастной группы в сравнении с лицами младшего возраста - 60,0% и 38,7% ( $p=0,045$ ). Коэффициент корреляции уровня холестерина крови с возрастом среди лиц основной возрастной группы составил -  $r=0,334$  ( $p=0,001$ ) и среди лиц младшего возраста -  $r=0,307$  ( $p=0,032$ ). Среди лиц старшей возрастной группы этой связи не выявлено, по-видимому, из-за относительного повышения содержания холестерина у всех лиц старшего возраста. Корреляционной связи ИМТ с холестерином отдельно в возрастных группах не найдено.

В основной возрастной группе лиц ( $n=174$ ) среднее содержание глюкозы крови было равным  $5,4 \pm 1,5$  ммоль/л, что было достоверно ниже, чем в старшей возрастной группе -  $6,1 \pm 1,6$  ммоль/л ( $p=0,048$ ) и значимо не отличалось от величины в младшей возрастной группе -  $5,2 \pm 1,2$  ммоль/л. Корреляционной связи уровня глюкозы крови с возрастом в возрастных группах не получено. Уровень глюкозы коррелировал с ИМТ только у лиц старшей возрастной группы -  $r=0,378$  ( $p=0,004$ ). Среди лиц основной возрастной группы и лиц младшего возраста связи уровня глюкозы с ИМТ не найдено. Корреляционная связь содержания глюкозы с уровнем холестерина прослеживалась только среди лиц старшей возрастной группы -  $r=0,325$  ( $p=0,014$ ) и не найдено связи в группах молодого и среднего возраста. Коэффициенты корреляций в популяции в целом и в возрастных группах между факторами риска и возрастом представлены в таблице 6. Следовательно, уровень холестерина, по-видимому, напрямую зависел от возраста и не имел связи с ИМТ. На уровень же глюкозы до 56 лет влияние возраст не оказывал, после этого возраста величина глюкозы достоверно повышалась и прямо зависела от ИМТ. Отсутствие корреляционной связи глюкозы с возрастом и ИМТ у лиц 18-55 лет свидетельствовало об ином генезе повышения уровня глюкозы у этих лиц по сравнению с лицами старшего возраста.

### **3.1.5 Взаимосвязи факторов риска в трех возрастных группах**

Среди лиц с АГ ( $n=94$ ) из всех факторов риска выявлено достоверное увеличение в сравнении с лицами без АГ ( $n=376$ ) только частоты ИМТ во всех возрастных группах: в основной группе соответственно - 45,5% и 23,8% ( $p=0,007$ ), в младшей группе - 22,2% и 5,1% ( $p=0,035$ ), в старшей группе - 56,4% и 27,3% ( $p=0,013$ ).

У лиц старшей возрастной группы с ИМТ ( $n=31$ ) чаще регистрировалась АГ - у 22 (71,0%) женщин в сравнении с 17 (41,5%) женщинами без ИМТ

(n=41) ( $p=0,013$ ). Среди лиц с ИМТ также достоверно чаще встречался СД в сравнении с лицами без ИМТ – у 8 (25,8%) женщин и у 3 (7,3%) мужчин ( $p=0,03$ ). Значимо чаще среди лиц с ИМТ регистрировались случаи ИБС – у 14 из 30 (46,7%) женщин в сравнении с лицами без ИМТ – у 9 из 38 (23,7%) ( $p=0,047$ ). Достоверных различий в уровне холестерина и глюкозы крови не было между лицами с ИМТ и без.

В основной группе лиц с ИМТ (n=52) в сравнении с лицами без ИМТ (n=122) достоверно чаще регистрировалась АГ – у 20 (40,8%) женщин и у 24 из 117 (20,5%) ( $p=0,007$ ) и частота развития ИБС – у 11 из 49 (22,4%) и у 11 из 116 (9,5%) ( $p=0,025$ ). Имелась тенденция к увеличению частоты СД среди лиц с ИМТ – 7,7% и 2,5% ( $p=0,1$ ). Достоверных различий в уровне холестерина и глюкозы крови не было между лицами с ИМТ и без.

Среди лиц с ИМТ в младшей группе (n=11) значимо чаще регистрировался СД – у 2 (18,2%) женщин в сравнении с лицами без ИМТ – у 2 (1,0%) из 192 человек ( $p=0,015$ ). Частота АГ также встречалась среди лиц с ИМТ чаще – у 18,2% в сравнении с 4,0% ( $p=0,035$ ).

Среди лиц с СД (n=7) в основной возрастной группе по сравнению с лицами с СД (n=4) в младшей возрастной группе и лицами с СД (n=11) в старшей возрастной группе АГ имела у 3 человек в сравнении с возрастной группой младше 40 лет – у 1 женщины и в старшей возрастной группе – у 8 человек. ИМТ регистрировалась в основной группе у 4 женщин в сравнении с 2 и 8 женщинами младшей и старшей возрастных групп. Достоверное различие наблюдалось в частоте гиперхолестеринемии, которая наблюдалась у 10 женщин с СД в старшей возрастной группе в сравнении с основной группой – 2 человека и 1 человек в младшей возрастной группе ( $p=0,007$ ). Курили по одному человеку среди основной и младшей возрастных групп. Среди курящих (n=25) и некурящих лиц (n=149) основной возрастной группы выявлены достоверные различия по уровню холестерина. В группе курящих

женщин уровень холестерина составил  $4,9 \pm 0,8$  ммоль/л, а в группе некурящих –  $5,5 \pm 1,1$  ммоль/л ( $p=0,018$ ); ЛН у курящих наблюдались у 7 из 25 (28,0%) женщин при сравнении с некурящими – у 44 из 68 (64,7%) женщин ( $p=0,002$ ). Эти различия наблюдались только в основной из трех рассматриваемых возрастных групп. При корреляционном анализе получена достоверная обратная связь курения с уровнем холестерина крови в основной возрастной группе –  $r=-0,244$  ( $p=0,018$ ). По частоте других факторов различий среди курящих и некурящих женщин в основной группе не найдено. В возрастных группах младшего возраста и старшего возраста среди курящих и некурящих лиц достоверных различий в частоте исследуемых факторов и уровней холестерина и глюкозы крови не получено.

Таким образом, частота АГ была тесно связана с частотой избыточной массы тела, а ИМТ, в свою очередь, тесно коррелировала с частотой сахарного диабета, как в старшей, так и в младшей возрастных группах. У лиц основной возрастной группы имелось значимое влияние курения на уровень холестерина в сторону его уменьшения.

### **3.1.6 Сравнительный анализ частоты изучаемых факторов риска среди лиц с ИБС**

Наличие ИБС в анамнезе в исследуемой популяции выявлено у 45 (10,1%) из 445 женщин. Минимальный возраст лиц с ИБС составил 40 лет, максимальный – 64 года, исходя из чего, сравнительный анализ проводился с лицами в возрасте 40–64 года, без ИБС ( $n=189$ ). Отдельно лица с преждевременной ИБС (возраст 40–55 лет) ( $n=22$ ) сравнивались с лицами этого же возраста без ИБС ( $n=143$ ), а лица с ИБС старше 55 лет ( $n=23$ ) сравнивались с лицами этого же возраста без ИБС ( $n=46$ ).

При сравнительном анализе распространенности факторов риска в целом среди лиц с ИБС ( $n=45$ ) и лиц без ИБС ( $n=189$ ) выявлена достоверно большая частота АГ у лиц с ИБС ( $n=45$ ) в сравнении с лицами без ИБС

105

(n=181) – 60,0% и 30,4% ( $p=0,001$ ), соответственно в возрастной группе 40-55 лет - АГ наблюдалась достоверно чаще у лиц с ИБС, чем среди лиц без ИБС – 59,1% и 21,5% ( $p=0,01$ ), а в возрастной группе 56-65 лет достоверных различий в частоте АГ между лицами с ИБС и без ИБС не найдено- 60,9% и 56,5% ( $p>0,05$ ).

Частота ИМТ среди лиц с ИБС составила 55,6% в сравнении с лицами без ИБС -28,7% ( $p=0,001$ ): в возрастной группе 40 – 55 лет соответственно - 50,0% и 26,6% ( $p=0,026$ ), в старшей возрастной группе - 60,9% и 35,6% ( $p=0,042$ ). Индекс Кетле у лиц с преждевременной ИБС (n=22) был равен  $29,7\pm 3,2$  в сравнении с лицами без ИБС (n=143) –  $26,1\pm 5,5$  ( $p=0,004$ ). Среди лиц старшего возраста с ИБС (n=23) индекс Кетле составил  $29,5\pm 5,1$  в сравнении с лицами без ИБС (n=46) –  $27,6\pm 3,6$  ( $p=0,048$ ).

При анализе распространенности сочетания АГ+ИМТ в когорте лиц с ИБС (n=45) и без ИБС (n=188), найдено, что у лиц с ИБС наблюдается достоверно большая частота сочетания АГ+ИМТ - у 17 из 45 (37,8%) в сравнении с женщинами без ИБС – у 24 из 188 (12,8%) ( $p=0,0001$ ). Сочетание АГ+ИМТ достоверно чаще регистрировалось у лиц с преждевременной ИБС (n=22) в сравнении с лицами без ИБС (n=143) - 27,3% и 9,1% ( $p=0,024$ ). В старшей возрастной группе это сочетание также достоверно чаще наблюдалось среди лиц с ИБС (n=23)- 47,8% и 24,4 % ( $p=0,048$ ). По остальным сочетаниям факторов значимых различий не получено.

СД регистрировался значительно чаще у лиц с ИБС - у 7 из 45 (15,6%) в сравнении с лицами без ИБС – у 9 из 189 (4,8%) ( $p=0,018$ ). При сравнительном анализе в возрастных группах выявлена тенденция к увеличению частоты СД среди лиц с ИБС только в старшей возрастной группе - 26,1% и 8,7% ( $p=0,061$ ). Частота СД в этой группе слабо коррелировала с ИМТ ( $r=0,154$ ,  $p=0,001$ ) и возрастом ( $r=0,125$ ,  $p=0,008$ ).

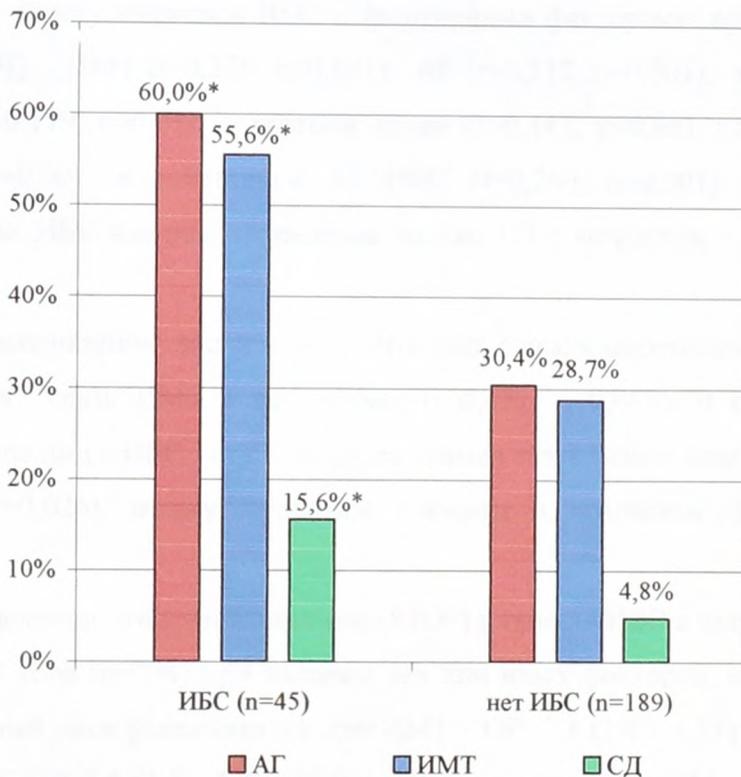
Курили среди лиц с ИБС (n=45) достоверно меньше женщин, чем среди

лиц без ИБС ( $n=188$ ) – 6,7% и 20,7% ( $p=0,017$ ). В возрастной группе 40-55 лет среди лиц с ИБС ( $n=22$ ) курили 9,1% женщин, что в сравнении с лицами без ИБС ( $n=142$ ) было достоверно реже -26,8% ( $p=0,05$ ). В группе лиц 56-65 лет курили по одной женщине среди лиц с ИБС и без ИБС, что было не значимо при сравнении. Частота рассматриваемых факторов риска среди лиц с ИБС и женщин без ИБС одноименного возраста представлена на рис. 12.

В целом среднее содержание холестерина крови у лиц с ИБС ( $n=27$ ) не отличалось в сравнении с лицами без ИБС ( $n=103$ ) -  $5,7\pm 1,1$  ммоль/л и  $5,6\pm 1,1$  ммоль/л ( $p=0,54$ ). Внутри возрастных групп 40-55 лет ( $n=87$ ) лет и 56-65 лет ( $n=43$ ) между лицами с ИБС и без ИБС достоверных различий в уровне холестерина крови также не найдено. ЛН среди лиц с ИБС выявлено 16 случаев из 27 (59,3%), а среди лиц без ИБС - 66 случаев из 103 (64,12%), что было не значимо. Внутри возрастных групп достоверных различий в частоте ЛН также не получено.

Среднее содержание глюкозы крови достоверно не отличалось у лиц с ИБС ( $n=27$ ) в сравнении с лицами без ИБС ( $n=103$ ) -  $6,0\pm 1,4$  ммоль/л и  $5,6\pm 1,5$  ммоль/л ( $p=0,07$ ). Внутри возрастных групп различий также не получено. Число же случаев гликемии было заметно меньше в когорте больных ИБС возрастной группы 40- 55 лет ( $n=13$ ) в сравнении с лицами без ИБС ( $n=74$ ) – 15,4% и 50,0% ( $p=0,019$ ). В возрастной группе 56-64 лет, напротив частота ГЛ была выше у лиц с ИБС ( $n=14$ ) в сравнении с лицами без ИБС ( $n=29$ ) – 71,4% и 44,8% ( $p=0,09$ ).

По частоте СД имелись значимые различия в возрастной группе 56-64 лет, где среди лиц с ИБС ( $n=23$ ) СД встречался чаще - в 26,1% случаях, а среди лиц без ИБС ( $n=46$ ) – в 8,7% случаях ( $p=0,05$ ). Таким образом, в развитие ИБС вносили существенный вклад такие факторы, как ИМТ, АГ, СД. При сравнительном анализе между двумя возрастными группами найдено, что у лиц в возрасте 40-55 лет наличие ИМТ и АГ вносили больший вклад в



Примечание: АГ – артериальная гипертония, ИМТ – ожирение, СД – сахарный диабет. \* -  $p < 0,05$  в сравнении с лицами без ИБС

**Рис. 12 Частота факторов риска среди женщин с ИБС в сравнении с лицами без ИБС**

развитие ИБС, чем у лиц в возрасте 56 – 65 лет. В старшей возрастной группе наибольшее значение приобретало наличие ГЛ и СД.

При проведении корреляционного анализа в популяции выявлена значимая связь между наличием ИБС и следующими факторами: возрастом ( $r=0,375$ ,  $p=0,001$ ), ИМТ ( $r=0,338$ ,  $p=0,001$ ), АГ ( $r=0,212$ ,  $p=0,001$ ), уровнем холестерина ( $r=0,179$ ,  $p=0,01$ ), глюкозой крови ( $r=0,143$ ,  $p=0,05$ ), наличием СД ( $r=0,155$ ,  $p=0,001$ ) и сочетанием АГ+ИМТ ( $r=0,269$ ,  $p=0,001$ ). Внутри когорты больных ИБС имелась корреляция только ГЛ с возрастом –  $r=0,485$  ( $p=0,01$ ).

При корреляционном анализе в группе лиц с преждевременной ИБС ( $n=22$ ) выявлена связь ИМТ с возрастом ( $r=0,432$ ,  $p=0,045$ ). В старшей возрастной группе лиц с ИБС ( $n=23$ ) найдена прямая связь между возрастом и АГ ( $r=0,464$ ,  $p=0,026$ ), между уровнем глюкозы и возрастом ( $r=0,551$ ,  $p=0,041$ ).

При определении относительного риска (ОР) развития ИБС в популяции в возрасте 40-64 года ( $n=234$ ) при наличии тех или иных факторов, найдено, что относительный риск увеличивался при ИМТ - ОР=2,4 (1,4 - 4,1)  $p=0,001$ . При наличии АГ ОР=2,6 (1,5 - 4,5)  $p=0,001$ . При сочетании АГ+ИМТ ОР=2,8 (1,7 - 4,7)  $p=0,001$ . При СД ОР=2,5 (1,3 - 4,7)  $p=0,018$  (табл.6). Набор факторов, классифицируемый как метаболический синдром - (ИМТ+АГ+ЛН+ГЛ), наблюдался только у 1 (3,6%) женщины с ИБС и у 6 (3,8%) женщин без ИБС, из них у одной женщины моложе 45 лет и у 5 женщин старше 56 лет. Следовательно, в исследуемой популяции метаболический синдром не определял развитие ИБС у женщин. Хотя сочетание этих факторов в том или ином виде недостоверно увеличивало риск развития ИБС: АГ+ГЛ в 2,0 раза, АГ+ЛН в 2,1 раз, АГ+ИМТ+ГЛ в 2,3 раза, АГ+ИМТ+ЛН в 1,8 раза. Сочетания ИМТ+КУР и ГЛ+КУР влияния на развитие ИБС в популяции не оказывали (табл.6).

Таблица 6

**Относительный риск развития ИБС при наличии факторов риска  
(популяционное исследование)**

Факторы риска	возрастная группа 40 -55 лет (n=22)			возрастная группа 56 – 64 лет (n=23)			ИБС (вся группа) 40-64 лет (n=45)		
	ОР	ДИ 95%	P	ОР	ДИ 95%	P	ОР	ДИ 95%	P
ИМТ	<b>2,4</b>	1,1 – 5,1	0,026	<b>2,0</b>	1,0 –3,9	0,042	<b>2,4</b>	1,4– 4,1	0,001
АГ	<b>3,9</b>	1,8 – 8,6	0,001	<b>1,1</b>	0,5 –2,1	н/д	<b>2,6</b>	1,5– 4,5	0,001
СД	<b>1,3</b>	0,2 – 7,9	н/д	<b>2,1</b>	1,1– 4,0	н/д	<b>2,5</b>	1,3–4,7	0,018
АГ+ИМТ	<b>2,9</b>	1,3 – 6,5	0,024	<b>1,9</b>	1,0-3,6	0,048	<b>2,8</b>	1,7-4,7	0,001
<b>ВСЕГО</b>	<b>(n=165)</b>			<b>(n=69)</b>			<b>(n=234)</b>		

Примечание: ОР – относительный риск; ИМТ – избыточная масса тела; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ДИ – доверительный интервал

Из числа женщин с ИБС (n=45) на перенесенный ИМ указали 11 человек. Из них 3 (1,3%) случая регистрировались в возрастной группе 45 – 55 лет и 8 (9,2%) случаев ИМ было в старшей возрастной группе. В группе женщин 45 - 55 лет из 3 женщин с ИМ одна больная в возрасте 49 лет имела один фактор риска - ИМТ (индекс31). Другая женщина, 47 лет, имела четыре фактора риска - ИМТ (индекс32), АГ, ГЛ (7,03 ммоль/л), КУР. У третьей больной, 44 лет, было три фактора риска - ИМТ (индекс 30), АГ и повышенное содержание холестерина. Из 8 женщин с ИМ в старшей возрастной группе четыре женщины имели сочетание ИМТ с АГ, одна женщина курила, одна имела СД, 6 человек из 8 имели повышенный холестерин крови, у 4 человек из 5 была ГЛ. Всего среди женщин с ИМ (n=11) нарушения липидного и углеводного обменов составили соответственно 87,5% и 83,3%. При многофакторном анализе получено достоверное влияние на развитие ИМ таких факторов, как: ИМТ (p=0,002), АГ (p=0,005), ЛН (p=0,049), ГЛ (p=0,001), сочетания АГ+ИМТ (p=0,002), АГ+ИМТ+ГЛ (p=0,001), АГ+ГЛ (p=0,001), АГ+ЛН (p=0,003), АГ+ИМТ+КУР (p=0,001), АГ+КУР (p=0,001).

При сравнительном анализе в когорте женщин с ИБС (n=45), у лиц с ИМ (n=11) в сравнении с лицами со стенокардией (n=34) найдено достоверное увеличение частоты ГЛ (p=0,05) и таких сочетаний, как АГ+КУР (p=0,011), АГ+ГЛ (p=0,001), АГ+ИМТ+ГЛ (p=0,011). Выявлена тенденция к увеличению КУР у лиц с ИМ (p=0,057).

При изучении величины ОР развития инфаркта миокарда и стенокардии среди женщин возрастной группы 40-64 лет найдено, что для лиц с ИМ наибольшая величина ОР была при СД, ГЛ, сочетании АГ с КУР. А для лиц со стенокардией наибольшая величина ОР наблюдалась при сочетании АГ с ИМТ и в отдельности (табл.7). На перенесенное в анамнезе ОНМК указали две женщины. Одна женщина, 45 лет, из факторов риска имела повышенное

**Относительный риск развития инфаркта миокарда и стенокардии при наличии факторов риска**

Факторы риска	Ишемическая болезнь сердца					
	стенокардия (n=34)		инфаркт миокарда (n=11)		всего ИБС (n=45)	
	ОР	ДИ 95%	ОР	ДИ 95%	ОР	ДИ 95%
ИМТ	2,6*	1,4 – 4,8	2,8	0,9 – 8,8	2,4*	1,4– 4,1
АГ	2,7*	1,4 – 5,0	3,7*	1,1 – 12,1	2,6*	1,5– 4,5
СД	2,1	0,9 – 5,2	5,9*	1,8 – 19,3	2,5*	1,3- 4,7
ЛН	1,0	-	2,7	0,3 – 22,1	1,0	-
ГЛ	1,0	-	4,9	0,6 – 40,6	1,0	-
ИМТ+КУР	1,0	-	1,4	0,2 – 10,3	1,0	-
АГ+КУР	1,0	-	4,0	1,0 – 16,3	1,0	-
АГ+ИМТ	3,5*	1,9 -6,3	2,5	0,7- 8,8	2,8*	1,7-4,7
<b>ВСЕГО</b>		<b>n=234</b>		<b>n=234</b>		<b>n=234</b>

Примечание: \*-  $p < 0,05$ ; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; ИМТ – избыточная масса тела; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ЛН – липидные нарушения; КУР – курение; ГЛ –гликемия; ИМТ+КУР – избыточная масса тела в сочетании с курением; АГ+КУР – артериальная гипертензия в сочетании с курением; АГ+ИМТ – артериальная гипертония в сочетании с избыточной массой тела.

содержание глюкозы крови (6,3 ммоль/л). Вторая женщина, 51 года, из факторов риска имела ИМТ (индекс 30) и гиперхолестеринемию (6,3 ммоль/л).

### 3.1.7 Распространенность кардиалгий у женщин

Специальное анкетирование на выявление болевого синдрома в грудной клетке, отличного от стенокардии, дало положительный результат у 53 (11,4%) женщины из 399 обследуемых. Среди лиц основной возрастной группы (40-55 лет) (n=143) частота кардиалгий составила наибольший процент случаев – 27 (18,9%) человек, что было значимо выше в сравнении с младшей возрастной группой (18-39 лет) (n=210) – 15 (7,1%) человек (p=0,001) и не отличалось от частоты кардиалгий среди старшей возрастной группы (56-64 лет) (n=46) – 11 (23,9%) (p>0,05).

Внутри группы лиц с кардиалгией (n=53) лица основной возрастной группы составляли половину – 50,9% в сравнении с младшей группой – 28,3% (p=0,001) и старшей возрастной группой – 20,8% (p=0,001). Частота факторов риска среди лиц с кардиалгией (n=53) и лиц без кардиалгий (n=346) значимо отличалась только в младшей возрастной группе. В младшей возрастной группе выявлено значимое увеличение частоты АГ у лиц с кардиалгией (n=13) в сравнении с лицами без неё (n=174) – 23,1% и 3,4% (p=0,001). ОР развития кардиалгий у лиц с АГ в этой группе увеличивался в 5,9 раза (1,9 – 17,9), p=0,001. ИМТ регистрировалась в младшей возрастной группе у лиц с кардиалгией несколько чаще – 6,7% в сравнении с лицами без кардиалгии – 4,9% (p>0,05), что приводило к увеличению риска кардиалгий в 1,3 раза (0,2-9,2) (p>0,05). Сочетание АГ+ИМТ у лиц с кардиалгией в сравнении с лицами без кардиалгий наблюдалось достоверно чаще – у 6,7% женщин и 0,5% женщин соответственно (p=0,023) и увеличивало ОР в 7,0 раз (1,6 – 30,6) (p=0,05). Сахарный диабет у лиц младшей возрастной группы с кардиалгией регистрировался в 6,7% в сравнении с лицами без кардиалгий – 1,6%.

Относительный риск развития кардиалгий при СД возрастал в 3,6 раза (0,6 – 21,4) ( $p > 0,05$ ). Различий в частоте других факторов риска среди лиц младшей возрастной группы не получено. В основной и старшей возрастных группах значимых различий в частоте факторов риска среди лиц с кардиалгией и без неё не получено.

### 3.1.8 Резюме

Изучение традиционных факторов риска ИБС показало, что с увеличением возраста, начиная с 56 лет, у женщин достоверно увеличивается частота ИМТ и АГ, значимо повышается уровень холестерина и растет частота СД, выявляется корреляционная связь АГ с ИМТ, ИМТ с СД, СД с ЛН. Следовательно, рост частоты этих факторов у женщин с увеличением возраста, по-видимому, имеет эволюционную причину. Среди лиц старшей возрастной группы влияние АГ и ИМТ отступает на второй план, их роль ослабевает развивающимися метаболическими нарушениями в виде нарушений углеводного и липидного обменов. Наличие же этих факторов у молодых женщин и лиц среднего возраста не имеет какой-либо зависимости от возраста и изучаемых факторов и носит спорадический характер. Генез развития преждевременной ИБС, как и появление спорадических случаев АГ, ИМТ, СД и ЛН отличается от возрастных факторов, что свидетельствует, по-видимому, о срыве адаптационных возможностей молодого организма женщины или генетических нарушениях. Курение среди молодых женщин не затрагивает атерогенные процессы, а, по-видимому, имеет другие точки приложения. Сочетание курения с АГ увеличивает риск развития ИМ в 4 раза. Все выше изложенное позволяет сделать вывод о фундаментальной роли изучаемых факторов риска как в развитии ИБС, так и в развитии кардиалгий.

## **3.2. Результаты клинико-инструментального и биохимического исследований когорты женщин с ИБС**

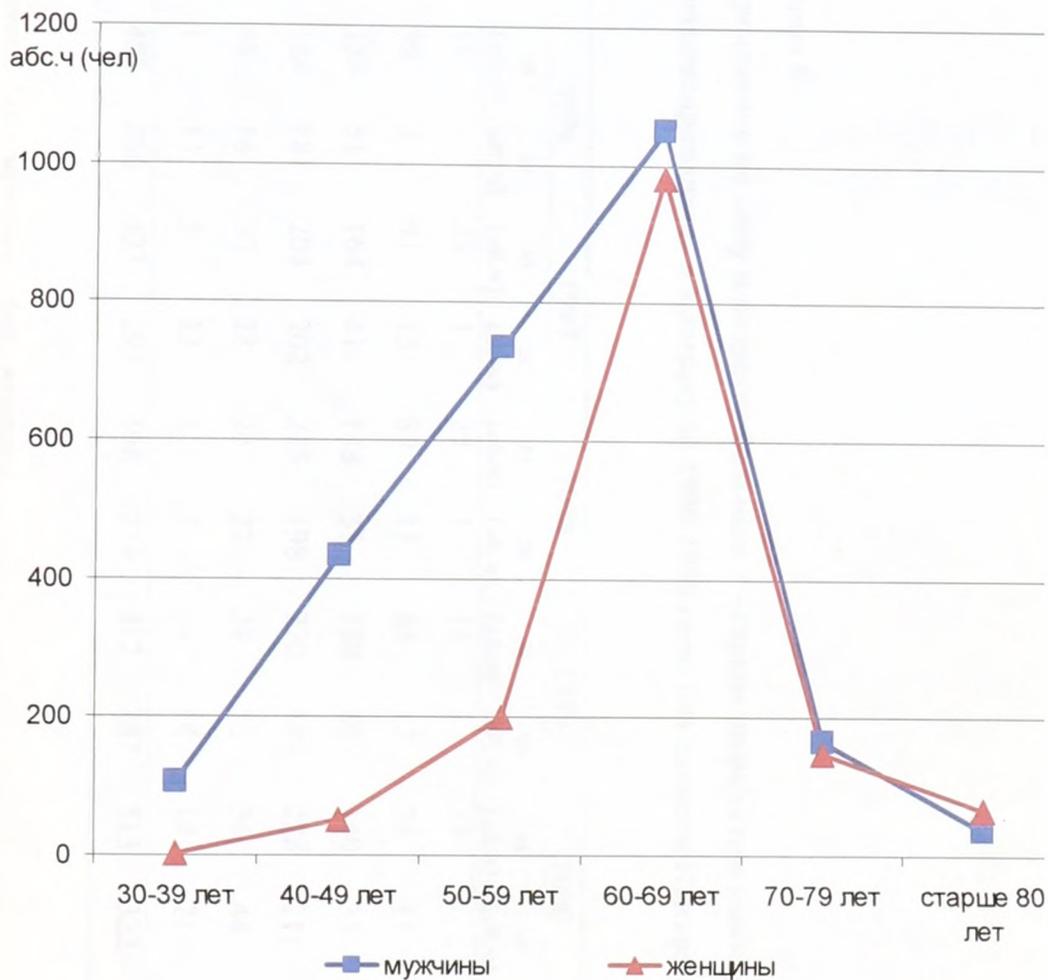
### **3.2.1 Особенности клинического течения ОИМ у женщин**

Проанализированы данные Центра неотложной кардиологии ГКБ № 3 г. Челябинска. В данный центр госпитализируется от 40% до 45% всех случаев с острым инфарктом миокарда (ОИМ), развивающихся в городе с миллионным населением. За пятилетний период, с 1996 по 2000 годы, в центр госпитализировано 3983 человек с ОИМ. Из них женщины составили 1451 (36,4%), а мужчины – 2532 (63,6%) человек (табл.9). В самом молодом возрасте – 30-39 лет госпитализированных женщин с ОИМ были единицы, и соотношение с мужчинами составляло 1:35. Только после 59 лет, в возрастной группе 60-69 лет, это соотношение достигало 1:1 (рис.13).

Женщин в возрасте до 59 лет за анализируемые пять лет было госпитализировано 255 (17,6%), а женщин старше 59 лет почти в пять раз больше – 1196 (82,4%) человек. Ежегодное число женщин с ОИМ в возрасте до 59 лет, госпитализированных в Центр неотложной кардиологии, составляло от 46 до 54 человек.

В структуре больничной летальности от ОИМ выявлены следующие тенденции. Ежегодно, с 1996 по 2000 годы, суммарный процент летальных случаев от ОИМ преобладал в группе женщин (30-80 лет) по сравнению с мужчинами, за счет возрастных групп 70 лет и старше (табл.8).

Среди женщин в возрасте до 59 лет летальность от ОИМ составила 2,8%, что равнялось примерно летальности у мужчин этого возраста – 3,0%. В группе молодых женщин, до 49 лет, летальность была несколько выше, чем у мужчин такой же возрастной группы – 1,9% и 1,6% соответственно, что подтверждает данные V. Vaccarino (1999). Среди женщин старше 59 лет



**Рис. 13** Число мужчин и женщин, госпитализированных с ОИМ в Центр неотложной кардиологии (Челябинск, 2000г).

**Таблица 8**

**Распределение по полу и возрасту больных с острым инфарктом миокарда, госпитализированных в клинику за 1996-2000 годы (по данным Центра неотложной кардиологии)**

Годы Возраст (лет)	1996		1997		1998		1999		2000		Всего		Всего больных (аб.ч)	М : Ж
	м (аб.ч)	ж (аб.ч)												
30-39	19	-	29	1	25	1	14	1	19	-	106	3	109	35 : 1
40-49	99	3	91	13	83	13	85	12	76	11	434	52	486	8 : 1
50-59	135	51	164	41	148	33	150	40	140	35	737	200	937	4 : 1
60-69	184	181	204	202	215	198	220	189	228	211	1051	981	2032	1 : 1
70-79	48	18	30	28	24	27	29	31	36	44	167	148	315	1 : 1
80 и >	1	13	5	12	3	7	14	14	14	21	37	67	104	1 : 2
Всего	486	266	523	297	498	279	512	287	513	322	2532	1451	3983	2 : 1

Примечание: (м) - мужчины, (ж) – женщины

летальность равнялась 12,4%, что в сравнении с мужчинами этого возраста было достоверно выше -10,0% ( $p=0,001$ ). После 70 лет этот показатель почти в два раза увеличивался в группе женщин: умерло 46% женщин с ОИМ и 26,3% мужчин ( $p<0,0001$ ) в возрастной группе 70 - 79 лет, а среди лиц старше 80 лет - 52% женщин и 46% мужчин ( $p>0,05$ ) (табл.9). В целом, за пять лет умерло 10,7% женщин с ОИМ, тогда как мужчин умерло достоверно меньший процент - 6,5% человек ( $p<0,0001$ ) (рис.14).

Таким образом, данные статистики подтверждают общеизвестную диспропорцию в заболеваемости ОИМ у женщин и мужчин в молодом возрасте и доказывают тоже общеизвестную более высокую летальность от ОИМ среди женщин.

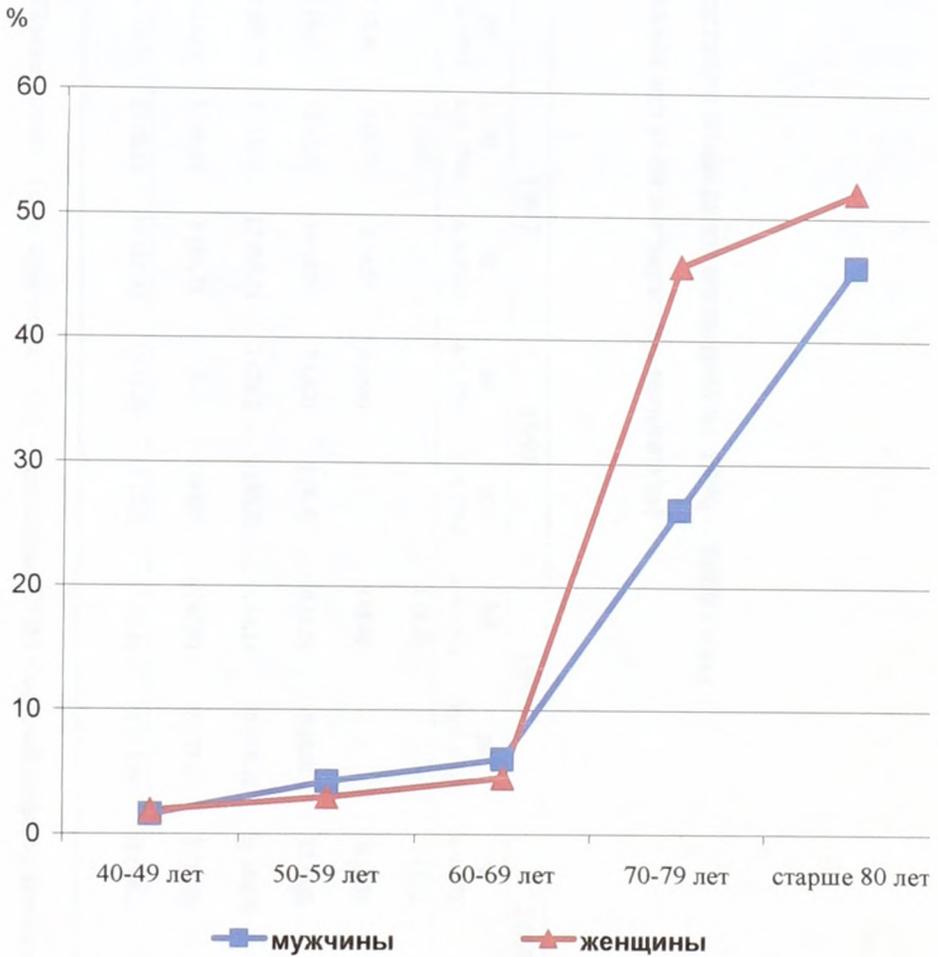
### **3.2.2 Характеристика исследуемой когорты женщин ИБС и контрольной группы**

Исследованию подлежали все женщины в возрасте до 55 лет, госпитализированные в клинику на протяжении пяти лет с диагнозом ОКС. За время наблюдения сформирована группа лиц с ИБС ( $n=160$ ) со средним возрастом  $48,9\pm 4,2$  лет. Контрольную группу составили женщины ( $n=68$ ) из неорганизованной популяции со средним возрастом  $44,0\pm 7,2$  лет, которые не имели клинических и электрокардиографических признаков ИБС.

Среди женщин с ИБС ( $n=160$ ) регистрировались следующие клинические формы ИБС: стенокардия у 75 (46,9%) женщин со средним возрастом  $48,8\pm 4,2$  лет, не Q-ИМ - у 51 (31,9%) женщины со средним возрастом  $49,3\pm 4,4$  лет и у 34 (21,3%) женщин - Q-ИМ, со средним возрастом  $48,4\pm 4,0$  лет.

### **3.2.3 Частота различных факторов риска среди женщин с ИБС**

Среди группы больных ИБС ( $n=160$ ) и контрольной группы ( $n=68$ ) изучалась распространенность следующих факторов: АГ, ИМТ, ЛН, ГЛ, СД, гинекологические заболевания (ГИН) - заболевания придатков, фибромиома



**Рис. 14** Летальность от ОИМ среди мужчин и женщин в разных возрастных группах (Челябинск, 2000г).

Таблица 9

## Летальность от острого инфаркта миокарда за 1996 – 2000 годы

(% от числа больных острым инфарктом миокарда)

Годы	1996		1997		1998		1999		2000		Всего		Общая летальность (% от ОИМ)
	М а.ч. (%)	Ж а.ч. (%)	М а.ч. (%)	Ж а.ч. (%)	М а.ч. (%)	Ж а.ч. (%)	М а.ч. (%)	Ж а.ч. (%)	М а.ч. (%)	Ж а.ч. (%)	М а.ч. (%)	Ж а.ч. (%)	
40-49	4 (4,0)	-	1 (1,1)	-	-	-	1 (1,2)	-	1 (1,3)	1 (9,1)	7 (1,6)	1 (1,9)	8 (1,6)
50-59	5 (3,7)	1 (2,0)	7 (4,3)	2 (4,9)	5 (3,4)	-	9 (6,0)	-	6 (4,3)	3 (8,6)	32 (4,3)	6 (3,0)	38 (4,0)
60-69	13 (7,1)	8 (4,4)	12 (5,9)	10 (4,9)	7 (3,3)	9 (4,5)	10 (4,5)	9 (4,8)	22 (9,6)	9 (4,3)	64 (6,1)	45 (4,6)	109 (5,4)
70-79	10 (20,8)	12 (66,7)	4 (13,3)	17 (60,7)	7 (29,2)	9 (33,3)	7 (24,1)	15 (48,4)	16 (44,4)	15 (34,1)	44 (26,3)	68 (46,0)	112 (35,6)
80 и >	1 (100)	7 (53,8)	3 (60,0)	5 (41,7)	-	3 (42,9)	6 (42,9)	10 (71,4)	7 (50,0)	10 (47,6)	17 (46,0)	35 (52,0)	52 (50,0)
<b>Всего % от ОИМ</b>	<b>33 (6,8)</b>	<b>28 (10,5)</b>	<b>27 (5,2)</b>	<b>34 (11,4)</b>	<b>19 (3,8)</b>	<b>21 (7,5)</b>	<b>33 (6,4)</b>	<b>34 (11,8)</b>	<b>52 (10,1)</b>	<b>38 (11,8)</b>	<b>164 (6,5)</b>	<b>155 (10,7)</b>	<b>319 (8,0)</b>

Примечание: (м) – мужчины, (ж) - женщины, ОИМ – острый инфаркт миокарда.

тела матки, экстирпация матки и /или придатков, патология щитовидной железы первой, второй и третьей групп (ЩЖ), анемия легкой и средней степени (АН), патологическая менопауза (МЕН), желчнокаменная болезнь (ЖКБ), курение (КУР), стресс и сочетания - КУР+МЕН, КУР+ГЛ. Распространенность изучаемых факторов риска и их сочетаний у лиц с ИБС и в контрольной группе представлены в табл.10.

Проведенный анализ показал, что у лиц с ИБС в сравнении с контрольной группой имеется достоверное увеличение следующих факторов: АГ ( $p=0,001$ ), МЕН ( $p=0,01$ ), ЛН ( $p=0,001$ ). Из сочетаний различных факторов среди больных ИБС наблюдалось увеличение частоты КУР+ГЛ ( $p=0,03$ ) и КУР+МЕН ( $p=0,05$ ).

При сравнении отдельных клинических форм ИБС с контрольной группой практически здоровых женщин ( $n=68$ ) получены следующие данные: у женщин со стенокардией ( $n=75$ ) наблюдалось достоверное увеличение АГ ( $p=0,04$ ) и ЛН ( $p=0,001$ ); у лиц с не Q-ИМ ( $n=51$ ) дополнительно к этим факторам наблюдалось увеличение частоты ГЛ ( $p=0,05$ ) и сочетания ГЛ+КУР ( $p=0,005$ ); у лиц с Q- ИМ ( $n=34$ ) выявлено дополнительно ко всем выше указанным факторам значимое увеличение таких факторов, как КУР ( $p=0,008$ ), МЕН ( $p=0,012$ ), КУР+МЕН ( $p=0,001$ ), СД ( $p=0,006$ ). Достоверная корреляционная связь среди лиц с ИБС ( $n=160$ ) имела между АГ и ИМТ ( $r=0,22$ ), АГ и ГИН ( $r=0,19$ ), ГИН и МЕН ( $r=0,316$ ), между МЕН и ЛН ( $r=0,223$ ), между ИМТ и ГЛ ( $r=0,181$ ), между ИМТ и ЖКБ ( $r=0,221$ ) и между ЖКБ и ГЛ ( $r=0,243$ ). Среди контрольной группы ( $n=68$ ) достоверная корреляционная связь наблюдалась на уровне  $p=0,001$  между АГ и ИМТ ( $r=0,411$ ), между ИМТ и ГЛ ( $r=0,336$ ), между ГЛ и ЛН ( $r=0,614$ ), между ГЛ и ЖКБ ( $r=0,480$ ). При дискриминантном анализе в объединенной группе женщин ( $n=228$ ), включающих лиц с ИБС ( $n=160$ ), получена дискриминантная функция со следующими переменными:

**Частота факторов риска среди женщин с ИБС  
(когортное исследование)**

Факторы риска	Лица с ишемической болезнью сердца	Контрольная группа женщин	P
	n (%)	n (%)	
Артериальная гипертония	118 (75,2)	36 (52,9)	0,001
Избыточная масса тела	57 (39,3)	22 (32,4)	н/д
Курение	31 (23,9)	11 (16,2)	н/д
Липидные нарушения	63 (56,3)	8 (19,0)	0,001
Гликемия	35 (24,0)	8 (14,0)	н/д
Патологическая менопауза	41 (29,9)	10 (14,9)	0,01
Желчнокаменная болезнь	27 (22,3)	6 (15,4)	н/д
Стресс	62 (57,4)	19 (50,0)	н/д
Сахарный диабет	11 (9,4)	1 (2,0)	н/д
Курение в сочетании с гликемией	10 (7,6)	0 (0)	0,03
Курение в сочетании с патологической менопаузой	10 (8,2)	1 (1,5)	0,05
<b>ВСЕГО</b>	<b>160 (100)</b>	<b>68 (100)</b>	

Таблица 10  
(продолжение)

Факторы риска	Лица с ишемическо й болезнью сердца	Контрольная группа женщин	Р
	п (%)	п (%)	
Анемия			
легкая степень	39 (34,5)	17 (37,0%)	н/д
средняя степень	25 (25,3)	20 (40,8)	0,05
всего	64 (46,4)	37 (56,1)	н/д
Патология щитовидной железы			
первая группа	33 (42,3)	15 (41,7)	н/д
вторая группа	31 (40,8)	7 (25,0)	н/д
третья группа	11 (19,6)	3 (12,5)	н/д
всего	74 (62,2)	26 (55,3)	н/д
Гинекологические заболевания			
фибромиома тела матки	29 (30,5)	12 (24,5)	н/д
воспаление придатков	10 (13,2)	4 (9,8)	н/д
экстирпация матки и/или придатков	15 (18,5)	3 (7,8)	н/д
всего	54 (45,0)	19 (33,9)	н/д
<b>ВСЕГО</b>	<b>160 (100)</b>	<b>68 (100)</b>	

$$D = -3,528 + 0,485AG + 1,76ЛН + 1,5(КУР + ГЛ)$$

Точность прогноза развития ИБС при данных переменных составила 71,0% ( $p=0,001$ ):

При факторном анализе среди больных ИБС ( $n=160$ ) определены два компонента: первым компонентом являлся фактор ЛН, аккумулирующий 47,1% дисперсии переменных, второй компонент включал в себя КУР+ГЛ и ГЛ, определяющие 33,6% дисперсии. Общая точность прогноза составила 80,7% ( $p=0,001$ ).

Для контрольной группы здоровых женщин определяющим стал один компонент, включающий в себя АН и ГИН. Точность прогноза составила 65% ( $p=0,02$ ).

Лица с ИБС с различными факторами риска имели следующие особенности. Больные ИБС с АГ ( $n=118$ ) отличались от женщин с ИБС без АГ ( $n=39$ ) большей распространенностью среди них ИМТ ( $p=0,001$ ), ГЛ ( $p=0,02$ ), фибромиомы тела матки ( $p=0,06$ ), экстирпации тела матки и/или придатков ( $p=0,01$ ) и меньшей частотой КУР ( $p=0,04$ ). В группе здоровых женщин различие между лицами с АГ ( $n=36$ ) и лицами без АГ ( $n=32$ ) было только в большей частоте ИМТ ( $p=0,001$ ) среди первых.

То есть, среди лиц с артериальной гипертонией, как в группе женщин с ИБС, так и в контрольной группе, регистрировалась большая частота ИМТ. Лица с ИБС, имеющие АГ, отличались большей частотой гинекологической патологии и ГЛ. Общая группа лиц с МЕН ( $n=51$ ) отличалась от группы лиц без МЕН ( $n=153$ ) большей частотой ГЛ ( $p=0,05$ ) и большим количеством случаев экстирпации матки и/или придатков ( $p=0,001$ ). Коэффициент корреляции патологической менопаузы с ГЛ составил  $r=0,142$  ( $p=0,03$ ), а с экстирпацией матки и/или придатков  $r=0,401$  ( $p=0,0001$ ). Среди лиц с ЛН достоверно чаще наблюдалась фибромиома тела матки ( $p=0,05$ ). Коэффициент корреляции ЛН с фибромиомой тела матки составил  $r=0,199$  ( $p=0,047$ ).

Влияние факторов риска на развитие ИБС определялось также по удельному весу ИБС среди лиц с отдельными изучаемыми факторами. Так, среди всех лиц с АГ (n=154) ИБС наблюдалась у 76,6% женщин, что было чаще, чем среди лиц без АГ (n=71) - у 54,4% ( $p=0,001$ ). Среди лиц с ЛН ИБС регистрировалась также чаще, чем среди лиц без ЛН - 90,6% и 53,4% ( $p=0,001$ ). Достоверно чаще ИБС регистрировалась среди лиц с МЕН – 80,4% и 62,7% ( $p=0,01$ ), среди лиц с сочетанием КУР+МЕН ИБС регистрировалась в 90,9% случаев в сравнении с лицами без этого сочетания - 62,6% ( $p=0,05$ ). При сочетании таких факторов, как КУР+ГЛ ИБС наблюдалась у всех – 100% в сравнении с лицами без этого сочетания - 67,8% ( $p=0,03$ ). У лиц с СД и при экстирпации тела матки и/или придатков наблюдалась тенденция к увеличению частоты развития ИБС – у 91,7% и 83,3% в сравнении с 68,4% и 64,1% соответственно ( $p=0,09$ ). Величина ОШ развития ИБС при этих факторах риска отражена в табл. 11.

Такие состояния, как патология щитовидной железы первой группы, воспаление придатков, экстирпация матки и/или придатков ассоциировались с большей вероятностью развития стенокардии, чем ИМ (табл.11), вследствие их большей распространенности именно у лиц данной клинической формы ИБС. АГ, ГЛ, фибромиома тела матки и анемия легкой степени ассоциировались с развитием не-Q-ИМ. А развитие Q-ИМ чаще встречалось при ИМТ, КУР, ЛН, СД, патологии щитовидной железы второй и третьей групп, патологической менопаузе, КУР+ГЛ и КУР+МЕН, ЖКБ, стрессе (табл.11). Таким образом, группа лиц с ИБС отличалась большой распространенностью среди них АГ, ЛН, МЕН отдельно и в сочетании с курением и КУР+ГЛ. Последние три фактора чаще всего регистрировались у лиц с ИМ. Многие факторы были взаимосвязаны друг с другом как, например, АГ с ИМТ, ИМТ с ЖКБ и ГЛ, а гинекологические заболевания с патологической менопаузой и нарушениями углеводного и липидного обмена.

## Величина отношения шансов развития ИБС

Факторы риска	Q-ИМ	Не Q- ИМ	стенокардия	Все лица с ИБС
	ОШ (95% ДИ)	ОШ (95%ДИ)	ОШ (95%ДИ)	ОШ (95% ДИ)
Артериальная гипертензия	<b>2,9*</b> (1,1-7,3)	<b>4,0*</b> (1,7-9,6)	<b>2,1*</b> (1,0-4,1)	<b>2,7*</b> (1,5-4,9)
Избыточная масса тела	<b>1,8</b> (0,8-4,4)	<b>1,0</b>	<b>1,5</b> (0,7-2,9)	<b>1,3</b> (0,7-2,5)
Курение	<b>3,5*</b> (1,4-9,2)	<b>1,6</b> (0,6-4,1)	<b>0,8</b> (0,3-2,2)	<b>1,6</b> (0,7-3,4)
Липидные нарушения	<b>9,1*</b> (2,8-29,7)	<b>5,1*</b> (1,9-13,7)	<b>4,6*</b> (1,8-12,1)	<b>5,5*</b> (2,3-12,9)
Гликемия	<b>2,9*</b> (1,0-8,6)	<b>4,4</b> (1,7-11,2)*	<b>0,6</b> (0,2-1,9)	<b>2,0</b> (0,9-4,7)
Сахарный диабет	<b>12,9*</b> (1,4-117,7)	<b>3,5</b> (0,3-40,3)	<b>3,3</b> (0,3-30,7)	<b>5,1</b> (0,6-40,5)
Патология щитовидной железы	<b>1,0</b>	<b>0,9</b> (0,3-2,6)	<b>1,1</b> (0,4-2,8)	<b>1,0</b>
				первой группы
				<b>2,1</b> (0,6-7,6)
второй группы	<b>2,0</b> (0,6-6,4)	<b>2,0</b> (0,7-6,3)	<b>2,1</b> (0,8-5,4)	
третьей группы	<b>2,8</b> (0,5-14,9)	<b>1,9</b> (0,3-9,6)	<b>1,0</b>	<b>1,7</b> (0,4-6,8)
<b>ВСЕГО</b>	<b>n=34</b>	<b>n=51</b>	<b>n=75</b>	<b>n=160</b>

Таблица 11  
(продолжение)

Факторы риска	Q-ИМ	Не Q- ИМ	стенокардия	Все лица с ИБС
	ОШ (95% ДИ)	ОШ (95%ДИ)	ОШ (95%ДИ)	ОШ (95% ДИ)
Патологическая менопауза	<b>3,4*</b> (1,3-9,1)	<b>2,2</b> (0,9-5,7)	<b>2,1</b> (0,9-5,2)	<b>2,4*</b> (1,1-5,2)
Фибромиома тела матки	<b>0,6</b> (0,2-2,0)	<b>2,2</b> (0,8-5,8)	<b>1,4</b> (0,5-3,5)	<b>1,4</b> (0,6-3,0)
Воспаление придатков	<b>0,4</b> (0,1-4,2)	<b>1,0</b>	<b>2,4</b> (0,6-9,0)	<b>1,4</b> (0,4-4,8)
Экстирпация матки и/или придатков	<b>1,2</b> (0,2-7,6)	<b>3,4</b> (0,7-15,9)	<b>3,6</b> (0,9-15,1)	<b>2,8</b> (0,8-10,3)
Курение в сочетании: с гликемией	<b>11,9*</b> (1,3-107,0)	<b>8,4*</b> (0,9-74,8)	-	<b>4,7*</b> (0,9-37,4)
с патологической менопаузой	<b>20,4*</b> (2,4-174,7)	<b>3,6</b> (0,3-41,3)	<b>1,3</b> (0,1-21,1)	<b>6,0*</b> (0,7-47,8)
Желчнокаменная болезнь	<b>2,1</b> (0,6-6,9)	<b>1,3</b> (0,4-4,1)	<b>1,5</b> (0,5-4,6)	<b>1,6</b> (0,7-3,4)
Анемия первой степени	<b>0,8</b> (0,3-2,3)	<b>1,5</b> (0,6-3,7)	<b>0,6</b> (0,2-1,4)	<b>0,9</b> (0,4-1,8)
второй степени	<b>0,5</b> (0,2-1,4)	<b>0,5</b> (0,2-1,4)	<b>0,5</b> (0,2-1,1)	<b>0,5</b> (0,2-1,0)*
Стресс	<b>1,9</b> (0,7-5,1)	<b>1,3</b> (0,5-3,3)	<b>1,0</b>	<b>1,4</b> (0,6-2,8)
<b>ВСЕГО</b>	<b>n=34</b>	<b>n=51</b>	<b>n=75</b>	<b>n=160</b>

Патология щитовидной железы, анемия и стрессы были одинаково часто распространены среди лиц ИБС и в контрольной группе.

### **3.2.4 Контурные изменения ЭКГ у лиц ИБС и факторы риска**

Результаты ЭКГ имелись у 189 (82,9%) человек, из них 131 (81,9%) женщина с ИБС и 58 (85,3%) человек - женщины контрольной группы. Данные ЭКГ оценивались спустя две-три недели стационарного лечения, перед выпиской из стационара. При анализе изменений ЭКГ имелось несоответствие их диагнозу, выставленному в стационаре, связанное с перенесенным в прошлом ИМ, постинфарктным кардиосклерозом.

Всего лиц с нормальной ЭКГ зарегистрировано 41 (21,7%) из 189 человек. Группа лиц с депрессией сегмента ST составила 102 (54,0%) из 189 женщин. Из них депрессия сегмента ST сопровождалась отрицательным зубцом T в 37 (36,3%) случаях. ЭКГ с патологическим зубцом Q регистрировалась у 24 (12,7%) из 189 человек. В этой группе патологический зубец Q наблюдался на фоне депрессии сегмента ST у 10 (41,7%) человек и на фоне подъема сегмента ST – у 14 (58,3%) человек. Подъем сегмента ST без формирования патологического зубца Q выявлен у 22 (11,6%) из 189 человек (примеры см. в Приложении). Половина из них имела отрицательный зубец T. Распределение электрокардиографических показателей среди больных ИБС и в контрольной группе представлено в табл. 12.

При анализе данных обращает на себя внимание большая частота депрессий сегмента ST в контрольной группе – 56,9%, примерно такая же, как и среди лиц со стенокардией и не - Q-ИМ – 63,6% и 62,2% соответственно. Другой особенностью являлся большой процент лиц с нормальной ЭКГ в группе женщин с ИБС - 16 (12,2%) из 131 человека. Из них 4 случая нормальной ЭКГ регистрировались у лиц с Q-ИМ, что, возможно, было связано с гипердиагностикой глубины поражения при ИМ или трудных для интерпретации изменений на ЭКГ зубцов Q, или динамическими изменениями

## ЭКГ – изменения при ИБС у женщин

Электрокардиографические группы	контроль ная группа  n (%)	ишемическая болезнь сердца		
		стенокардия	не Q-ИМ	Q-ИМ
		n (%)	n (%)	n (%)
Норма	25 (43,1)	10 (18,2)	2 (4,4)	4 (12,9)
Депрессия сегмента ST	33 (56,9)	35 (63,6)	28 (62,2)	6 (19,4)
Патологический зубец Q	-	4 (7,3)	2 (4,4)	18 (58,1)
Подъем сегмента ST без патологического зубца Q	-	6 (10,9)	13 (28,9)	3 (9,7)
<b>ВСЕГО</b>	<b>58 (100)</b>	<b>55 (100)</b>	<b>45 (100)</b>	<b>31 (100)</b>

ЭКГ ввиду давности перенесенного ИМ. В этой же клинической группе ИБС выявлен подъем сегмента ST без развития патологического зубца Q в 3 случаях. Наличие патологического зубца Q среди лиц со стенокардией и не-Q-ИМ в 6 случаях было связано с перенесенным в прошлом ИМ.

Частота факторов риска в электрокардиографических группах оценивалась по критерию Фишера и непараметрическому критерию Kruskal-Wallis H. При сравнительном анализе распространения факторов риска среди различных электрокардиографических изменений объединенной группы, включающей контрольную группу (n=58) и лиц с ИБС (n=131) получены следующие результаты. В группе лиц с депрессией сегмента ST (n=102) в сравнении с группой нормальной ЭКГ (n=41) чаще регистрировалась АГ (p=0,02) и ГЛ (p=0,011) (табл.13). Лица с патологическим зубцом Q на ЭКГ отличались от лиц с нормальной ЭКГ большей частотой патологической менопаузы (p=0,011), СД (p=0,014) и сочетанием КУР+МЕН (p=0,05). В группе лиц с подъемом сегмента ST без формирования патологического зубца Q в сравнении с группой лиц с нормальной ЭКГ достоверно чаще регистрировались АГ (p=0,022), ГЛ (p=0,002), КУР+ГЛ (p=0,008) и с КУР+МЕН (p=0,037) и реже среди этих лиц регистрировалась фибромиома тела матки (p=0,037) (табл.13).

При сравнении распространенности факторов риска среди лиц ИБС и в контрольной группе с однопипными изменениями ЭКГ найдены следующие различия. Среди лиц ИБС с нормальной ЭКГ (n=14) из факторов риска чаще всего встречались липидные нарушения в сравнении с лицами контрольной группы с нормальной ЭКГ (n=24) - 61,5% и 7,1% p=0,003 и у лиц с ИБС с нормальной ЭКГ не регистрировалась патологическая менопауза - 0% и 25,0% (p=0,04). Лица с ИБС, имеющие депрессию сегмента ST (n=68) значимо отличались от здоровых лиц, имеющих депрессию сегмента ST (n=33), большей частотой липидных нарушений - 58,0% и 22,7% (p=0,005), большой

## ЭКГ – изменения и распространенность факторов риска

Факторы риска	Нормальная ЭКГ	Депрессия сегмента ST	Патологический зубец Q	Подъем сегмента ST
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Артериальная гипертония	20 (48,8)	72 (71,3)	18 (75,0)	18 (81,8)*
Избыточная масса тела	13 (32,5)	34 (36,6)	10 (43,5)	6 (27,3)
Курение	10 (25,6)	12 (13,0)	7 (31,8)	10 (45,5)*
Липидные нарушения	9 (33,3)	34 (47,2)	9 (52,9)	4 (28,6)
Гликемия	3 (7,9)	21 (23,9)	4 (22,2)	10 (45,5)*
Патологическая менопауза	6 (15,4)	18 (20,2)	11 (47,8)*	7 (31,8)
Желчнокаменная болезнь	6 (22,2)	14 (19,2)	5 (23,8)	5 (23,8)
Стресс	18 (58,1)	31 (51,7)	12 (60,0)	11 (55,0)
Сахарный диабет	1 (2,8)	4 (5,6)	5 (26,3)	0*
Курение в сочетании:				
с гликемией	0	5 (5,9)	1 (5,0)	4 (22,2)*
с патологической менопаузой	1 (2,6)	2 (2,3)	4 (20,0)	4 (22,2)*
<b>ВСЕГО</b>	<b>41 (100)</b>	<b>102 (100)</b>	<b>24 (100)</b>	<b>22 (100)</b>

Примечание: \* -  $p < 0,02$  в сравнении с группой нормальной ЭКГ

частотой патологической менопаузы – 26,8% и 9,1% ( $p=0,04$ ), наличием стресса – 60,5% и 29,4% ( $p=0,03$ ). Электрокардиографических изменений по типу патологического зубца Q и подъема сегмента ST у лиц контрольной группы не было.

Итак, липидные нарушения в сравнении с контрольной группой присутствовали у всех лиц с ИБС, как с нормальной ЭКГ, так и с депрессией сегмента ST. Это указывает на нейтральное влияние липидных нарушений на контурные изменения ЭКГ. Определяющими факторами для депрессий сегмента ST в целом были АГ и ГЛ. У лиц с ИБС, имеющих эти электрокардиографические изменения, дополнительно к этим факторам имелась большая частота патологической менопаузы и стресса в сравнении с контрольной группой, имеющих подобные изменения на ЭКГ.

При сравнении частоты факторов риска внутри группы лиц ИБС ( $n=131$ ) получено достоверное увеличение среди лиц с депрессией сегмента ST в сравнении с группой лиц, имеющих нормальную ЭКГ, гликемии – у 16 (25,8%) из 62 женщин в сравнении с 0% из 16 человек ( $p=0,05$ ); частоты патологической менопаузы – у 15 (26,8%) из 56 женщин в сравнении с 0% из 15 женщин ( $p=0,05$ ).

Среди лиц с патологическим зубцом Q чаще в сравнении с лицами с нормальной ЭКГ регистрировалась патологическая менопауза – у 11 (47,8%) из 23 женщин в сравнении с 0% из 15 человек ( $p=0,005$ ).

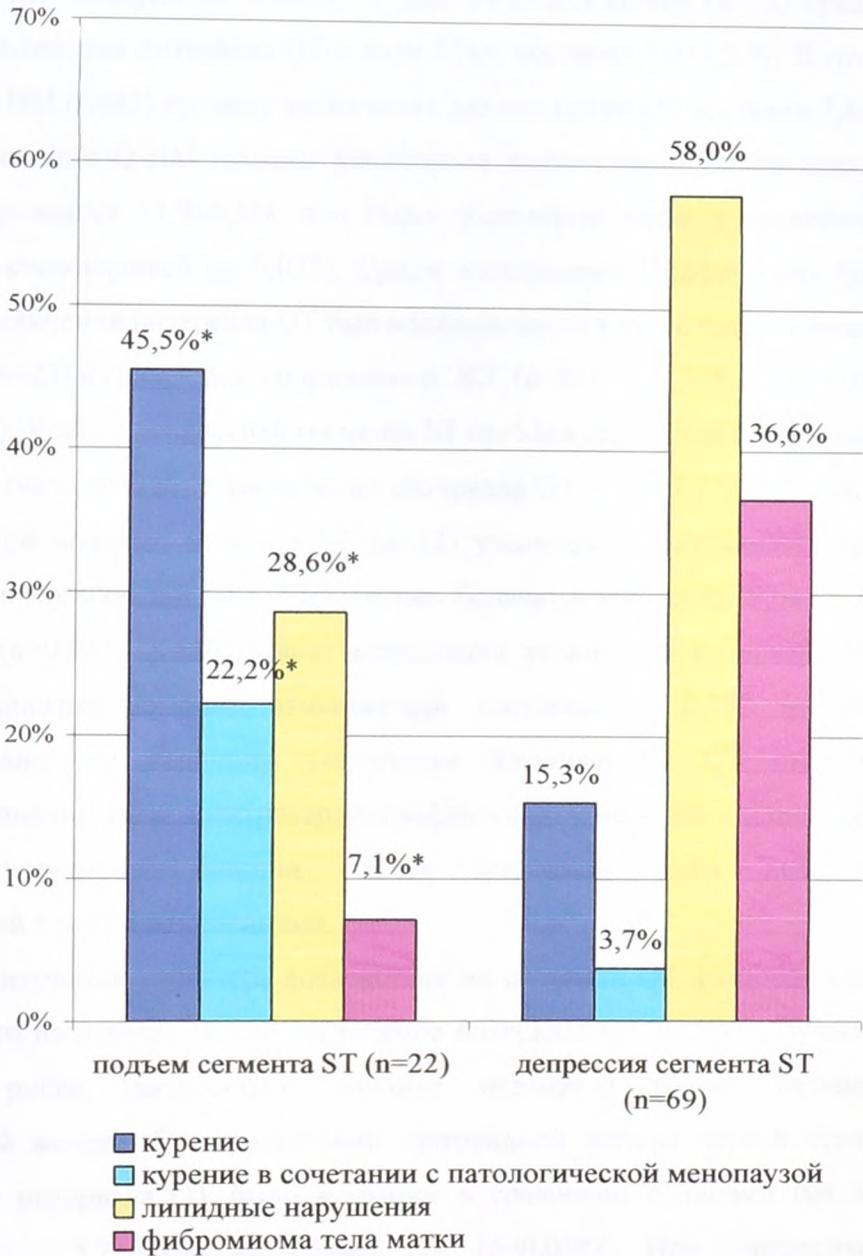
Среди лиц с подъемом сегмента ST без формирования патологического зубца Q в сравнении с лицами с нормальной ЭКГ чаще всего регистрировались гликемия – у 10 (45,5%) из 22 женщин в сравнении с 0% из 15 человек ( $p=0,006$ ) и патологическая менопауза – у 7 (31,8%) из 22 женщин в сравнении с 0% из 15 человек ( $p=0,046$ ).

При сравнении группы депрессии сегмента ST ( $n=69$ ) с группой подъемом сегмента ST без формирования зубца Q ( $n=22$ ) получены

остоверные различия в частоте целого ряда факторов риска. Так, реди последних чаще регистрировалось курение – у 10 (45,5%) из 22 человек сравнении с 9 (15,3%) из 59 человек ( $p=0,016$ ) и сочетание курения с патологической менопаузой – у 4 (22,2%) из 18 человек в сравнении с 0% из 3 человек ( $p=0,032$ ). А такие факторы, как липидные нарушения и частота фибромиомы тела матки выявлялись достоверно реже ( $p=0,05$  и  $p=0,038$  рис.15). Следовательно, подъем сегмента ST без формирования патологического зубца Q был тесно связан с курением и патологической менопаузой. Среди контрольной группы достоверных отличий в частоте факторов риска у лиц с нормальной ЭКГ ( $n=25$ ) и лиц с депрессией сегмента ST ( $n=33$ ) не выявлено, но имелась тенденция к увеличению в группе депрессий сегмента ST таких факторов, как АГ – 60,6% в сравнении с 40,0%; АН (легкой и средней степени) – 50,0% в сравнении с 33,3%; ГЛ – 19,2% в сравнении с 13,0%; ЛН – 22,7% в сравнении с 7,1%. То есть, эти факторы могли обуславливать наличие депрессии сегмента ST у женщин контрольной группы. Исходя из того, что такие факторы, как ЛН и ГЛ не были связаны с развитием депрессии сегмента ST среди лиц ИБС, можно предположить, что они не играли ведущую роль в развитии депрессии сегмента ST и у практически здоровых женщин. Следовательно, влияние оказывали остальные факторы - анемия и артериальная гипертензия.

### **3.2.5 Длительность интервала QT при различных клинических формах ИБС и факторах риска**

Изучена величина относительного увеличения интервала QT от должного параметра, определенного по таблице Базетта. Процент относительного увеличения интервала QT определялся при различных клинических формах ИБС и в разных электрокардиографических группах. Всего длительность интервала QT определена у 126 (78,7%) человек с ИБС. Среднее процентное увеличение интервала QT в когорте больных составило



Примечание: \* -  $p < 0,05$  в сравнении с депрессией сегмента ST

**Рис. 15** Частота факторов риска в электрокардиографических группах у женщин с ИБС

8,5±7,9%. При анализе длительности интервала QT в клинических группах ИБС получены следующие данные. У лиц со стенокардией (n=52) средний процент увеличения интервала QT в виде  $M \pm \sigma$ , составил 7,0±7,3 %. В группе лиц с не Q-ИМ (n=42) процент увеличения длительности QT составил 7,8±7,7 %. А среди лиц с Q-ИМ процент увеличения длительности QT от должной величины равнялся 11,9±8,5%, что было достоверно выше в сравнении с лицами со стенокардией (p=0,022). Среди электрокардиографических групп процент увеличения интервала QT был максимальный у лиц с патологическим зубцом Q (n=23) в сравнении с нормальной ЭКГ (n=14) – 11,2±8,4 % и 3,0±4,3 % (p=0,025). У лиц с депрессией сегмента ST (n=63) в сравнении с нормальной ЭКГ также было значимое увеличение интервала QT – 9,0±7,7 % и 3,0±4,3 % (p=0,05). При подъеме сегмента ST (n=22) увеличение длительности QT в сравнении с нормальной ЭКГ было также больше и равнялось 9,0±7,7 % и 3,0±4,3 % (p=0,05). Коэффициент корреляции увеличения интервала QT с электрокардиографическими изменениями составил  $r = 0,182$  (p=0,045). Следовательно, на величину увеличения длительности QT оказывали значимое влияние виды электрокардиографических изменений и клиническая форма ишемической болезни сердца, вероятней всего, вследствие взаимосвязей с этими изменениями.

При изучении характера воздействия на интервал QT факторов риска, найдено, что на относительное увеличение интервала QT из всех изучаемых факторов риска значительное влияние оказывала только патология щитовидной железы. При увеличении щитовидной железы первой степени увеличение интервала QT было меньшим в сравнении с лицами без этой патологии – 5,7±6,6% и 9,2±6,8 % (p=0,038). При оперативных вмешательствах на щитовидной железе (третья группа), напротив, увеличение интервала QT от должного было большим – 14,3±10,2 % и 9,2±6,8 % (p=0,05).

Дополнительно проведено сравнение частоты факторов риска среди 4 квартильных групп процентного увеличения длительности QT. Первый квартиль (n=38) включал интервал от 0% до 2,5%; второй квартиль (n=25) включал интервал 2,0% - 11,0%, третий квартиль (n=32) включал интервал 8,0% - 19,%; четвертый квартиль (n=31) – 11,0% - 38,5%. Найдено достоверное увеличение частоты патологической менопаузы во втором квартиле по сравнению с первым квартилем - 50,0% и 22,2% (p=0,027). Группа третьего квартиля достоверно отличалась от лиц первого квартиля увеличением частоты желчнокаменной болезни – 33,3% и 11,4% (p=0,037) и большей частотой анемии легкой степени – 44,4% и 27,6% (p=0,025). Лица четвертого квартиля значимо отличались от лиц первого квартиля уменьшением частоты заболеваний щитовидной железы первой группы – 25,0% и 56,5% (p=0,05) и увеличением частоты заболеваний щитовидной железы третьей группы – 25,0% и 16,7% (p>0,05). Коэффициент корреляции Пирсона, при двусторонней значимости, процента увеличения интервала QT с заболеваниями щитовидной железы составил: при патологии щитовидной железы первой группы  $r=0,250$  (p=0,038); при патологии щитовидной железы второй группы –  $r=0,201$  (p=0,05) и при патологии щитовидной железы третьей группы наблюдалась обратная связь –  $r= - 0,273$  (p=0,05). Следовательно, патология щитовидной железы разнонаправлено влияла на продолжительность электрической систолы.

### **3.2.6 Величина САЖ при разных клинических формах ИБС, факторах риска и ЭКГ – изменениях**

Данные ЭКГ с первой производной имелись всего у 167 человек, из них лиц с ИБС – 99 человек (61,9%) и лица контрольной группы – 68 человек (100,0%). Среднее значение САЖ среди лиц ИБС составило  $0,395 \pm 0,048$  мсек, что было достоверно ниже, чем среди женщин контрольной группы –  $0,427 \pm 0,032$  мсек (p=0,001). В группах с различными клиническими формами

ИБС достоверное снижение наблюдалось у лиц с ИМ в сравнении со здоровыми: среди лиц с не Q-ИМ ( $n=31$ ) САЖ составила  $0,384 \pm 0,047$  мсек ( $p < 0,001$ ); среди лиц с Q-ИМ ( $n=24$ ) САЖ =  $0,383 \pm 0,047$  мсек ( $p=0,001$ ) и среди лиц со стенокардией ( $n=44$ ) –  $0,409 \pm 0,046$  мсек ( $p=0,016$ ). При рассмотрении величины САЖ в зависимости от факторов риска получены следующие данные. Отдельно в группе лиц ИБС с АГ ( $n=75$ ) САЖ составила  $0,394 \pm 0,047$  мсек, что было значимо ниже в сравнении с лицами контрольной группой, имеющих АГ ( $n=36$ ) –  $0,424 \pm 0,027$  мсек ( $p=0,001$ ). При сочетании АГ с не Q-ИМ ( $n=26$ ) САЖ составила  $0,379 \pm 0,047$  мсек ( $p=0,001$ ), при сочетании АГ с Q – ИМ ( $n=19$ ) САЖ равнялась  $0,390 \pm 0,049$  мсек ( $p=0,039$ ) и при сочетании АГ со стенокардией –  $0,410 \pm 0,042$  мсек ( $p > 0,5$ ). Коэффициент корреляции отдельных клинических форм в сочетании с АГ и величины САЖ составил –  $r=0,374$  ( $p=0,0001$ ).

В группе лиц ИБС без АГ ( $n=23$ ) САЖ составила  $0,400 \pm 0,049$  мсек, что также было достоверно ниже в сравнении с лицами без АГ контрольной группы ( $n=32$ ) –  $0,431 \pm 0,037$  мсек ( $p=0,01$ ) и достоверно не отличалось от значений САЖ лиц ИБС в сочетании с АГ ( $p=0,883$ ). Среди лиц ИБС без АГ ( $n=23$ ) значимые различия наблюдались только между контрольной группой и больными с Q-ИМ без АГ ( $n=5$ ) –  $0,358 \pm 0,029$  мсек ( $p=0,006$ ). При сравнении величины САЖ в контрольной группе с другими клиническими формами ИБС достоверных различий не было: лица с не - Q-ИМ без АГ ( $n=5$ ) –  $0,406 \pm 0,047$  мсек ( $p > 0,5$ ) и лица со стенокардией без АГ ( $n=13$ ) –  $0,414 \pm 0,049$  мсек ( $p > 0,5$ ). Коэффициент корреляции отдельных клинических форм ИБС без АГ с величиной САЖ в этой группе составил –  $r=0,447$  ( $p=0,001$ ).

Таким образом, при всех клинических формах ИБС наблюдалось снижение САЖ в сравнении с контрольной группой. Среди лиц с АГ наблюдалось большее снижение величины САЖ в сравнении с лицами без АГ.

Достоверные различия по величине САЖ наблюдались среди лиц ИБС

в сочетании с ГЛ (n=18) в сравнении с лицами, не имеющими ГЛ (n=69) -  $0,400 \pm 0,044$  мсек и  $0,367 \pm 0,54$  мсек ( $p=0,026$ ). Такое же достоверное снижение САЖ наблюдалось у лиц контрольной группы с ГЛ -  $0,401 \pm 0,028$  мсек и  $0,429 \pm 0,033$  мсек (n=49) ( $p=0,03$ ). По величине САЖ значительно отличались и лица ИБС, имеющие сочетание КУР+ГЛ (n=8). У этих лиц величина САЖ была достоверно ниже, чем среди лиц без КУР+ГЛ -  $0,354 \pm 0,040$  мсек и  $0,399 \pm 0,046$  (n=88) мсек ( $p=0,009$ ). В контрольной группе лиц с этим сочетанием факторов не было.

У лиц ИБС при наличии МЕН (n=29) величина САЖ также была ниже в сравнении с лицами без МЕН (n=69) -  $0,377 \pm 0,052$  мсек и  $0,402 \pm 0,045$  мсек ( $p=0,016$ ). В контрольной группе снижение величины САЖ среди лиц с патологической менопаузой было также достоверно:  $0,421 \pm 0,040$  мсек и  $0,428 \pm 0,310$  мсек ( $p=0,03$ ). Среди лиц ИБС с КУР+МЕН (n=7) САЖ была ниже, чем без этих факторов (n=92) -  $0,349 \pm 0,043$  мсек и  $0,399 \pm 0,046$  мсек ( $p=0,007$ ). В контрольной группе лиц с КУР+МЕН не было. Вызывали снижение САЖ анемия легкой степени у лиц ИБС (n=38) по сравнению с лицами без анемии (n=47) -  $0,383 \pm 0,042$  и  $0,408 \pm 0,049$  ( $p=0,034$ ). Среди лиц контрольной группы наблюдалась только тенденция к снижению САЖ при легкой степени анемии.

Значимое влияние на величину САЖ оказывала патология щитовидной железы первой группы. Так, у лиц ИБС с этой патологией (n=26) величина САЖ достоверно была выше по сравнению с лицами без патологии щитовидной железы первой группы (n=34) -  $0,413 \pm 0,039$  мсек и  $0,383 \pm 0,041$  сек ( $p=0,007$ ). У лиц контрольной группы различий в величине САЖ с этой патологией не выявлено. Достоверных различий по величине САЖ среди лиц с КУР, ИМТ, ЛН, ЖКБ, СД и стрессом в сравнении с лицами без этих факторов во всей популяции и отдельно среди лиц ИБС и контрольной группе не найдено.

При квантильном распределении величин САЖ среди больных ИБС и в контрольной группе выявлено значимое различие только среди больных ИБС, имеющих патологию щитовидной железы: в 4 квантиле с максимальной величиной САЖ ( $0,453 \pm 0,048$ ) имелось достоверно большее число лиц с заболеваниями щитовидной железы первой группы в сравнении с 1 квантилем, где САЖ равнялась  $0,325 \pm 0,017$ , соответственно 38,5% и 7,7% ( $p=0,022$ ); заболевания щитовидной железы второй группы также чаще наблюдались в 4 квантиле - у 32,0% в сравнении с 1 квантилем - 24,0% ( $p=0,039$ ). Такая же тенденция наблюдалась и среди женщин контрольной группы с патологией щитовидной железы 1 и 2 групп. При третьей группе изменений щитовидной железы имелась тенденция к снижению величины САЖ как среди лиц с ИБС, так и среди лиц контрольной группы в сравнении с лицами без патологии щитовидной железы и её изменениями первой группы.

Таким образом, выявлено достоверное снижение САЖ при ИБС, наибольшее среди больных с ИМ, в сравнении с контрольной группой женщин. На величину САЖ значимое влияние в сторону снижения оказывали такие факторы, как ГЛ, МЕН, КУР в сочетании с выше указанными факторами, анемия легкой степени. Увеличивали величину САЖ патология щитовидной железы первой группы. А заболевания щитовидной железы третьей группы ассоциировались со снижением величины САЖ. Следовательно, различная патология щитовидной железы действовала разнонаправленно на величину САЖ. Вместе с тем, достоверное снижение САЖ у лиц ИБС в сравнении с лицами контрольной группы имелось на фоне наличия одинаковых факторов риска: при ГЛ ( $p=0,03$ ); при МЕН ( $p=0,01$ ), при анемии ( $p=0,01$ ). То есть, глобальное снижение САЖ у лиц ИБС достоверно было связано не столько с фактором риска, сколько с нозологической формой заболевания. Корреляционный коэффициент Спирмена клинических форм ИБС с величиной САЖ составил  $r=0,400$  ( $p=0,0001$ ).

При определении величины САЖ в различных электрокардиографических группах, получено достоверное снижение величины САЖ в группе лиц с депрессией сегмента ST ( $p=0,008$ ) и лицами с патологическим зубцом Q ( $p=0,007$ ) в сравнении с группой нормальной ЭКГ (рис.16 и табл.14). Электрокардиографическая группа подъема сегмента ST ( $n=13$ ) значимо не отличалась по величине САЖ от группы лиц с нормальной ЭКГ ( $n=36$ ). Следовательно, можно предположить, что подъем сегмента ST являлся функциональным проявлением патологии, а не органическим, приводящим к снижению величины САЖ. То есть, этот вид электрокардиографических изменений не исключает наличие спазма коронарных артерий или преходящее нарушение агрегации тромбоцитов, ухудшающих перфузию миокарда.

В квартильных группах по величине длительности QT средняя величина САЖ достоверно не отличалась.

### **3.2.7 Частота ГЛЖ по данным ЭКГ**

ГЛЖ по данным ЭКГ выявлена среди больных ИБС и в контрольной группе всего у 74 (37,0%) из 200 человек. Среди лиц ИБС ( $n=132$ ) ГЛЖ зарегистрирована у 54 (40,9%) женщин, а среди лиц контрольной группы ( $n=68$ ) несколько реже - у 20 (29,4%) ( $p=0,07$ ). Чаще всего ГЛЖ регистрировалась у лиц с не Q-ИМ – 51,3% в сравнении с лицами со стенокардией – 39,1% и лицами с Q-ИМ – 31,0% ( $p>0,05$ ).

Частота ГЛЖ изучалась в зависимости от факторов риска. Достоверное увеличение частоты ГЛЖ наблюдалось среди лиц с АГ в группе женщин с ИБС ( $n=100$ ) – 46 человек (46,0%) в сравнении с лицами без АГ ( $n=30$ ) – 8 (26,7%) человек ( $p=0,04$ ). Среди лиц контрольной группы с АГ ( $n=36$ ) ГЛЖ наблюдалась у 15 человек (41,7%) в сравнении с лицами без АГ ( $n=32$ ) у 5 человек (15,6%) ( $p=0,01$ ). То есть, среди лиц с АГ почти в половине случаев регистрировалась ГЛЖ, как среди лиц ИБС, так и в контрольной

Таблица 14

**Величина скорости активации желудочков в различных  
электрокардиографических группах**

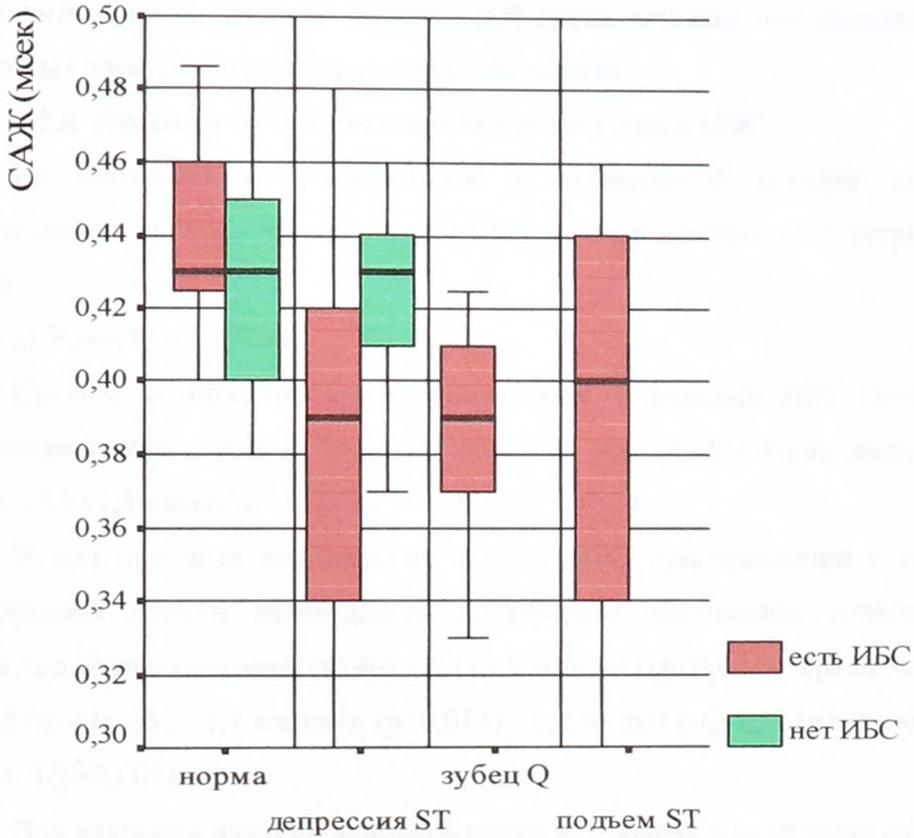
Электрокардиографические группы	Скорость активации желудочков (САЖ)		
	ИБС	Контрольная группа	Всего
	М±σ	М±σ	М±σ
Нормальная ЭКГ	0,432±0,039 n=11	0,428±0,033 n=25	0,429±0,034 n=36
Депрессия сегмента ST	0,385±0,047* n=48	0,420±0,032 n=33	0,399±0,045** n=81
Патологический зубец Q	0,382±0,035 n=15	-	0,382±0,035** n=15
Подъем сегмента ST без патологического зубца Q	0,393±0,056 n=13	-	0,393±0,056 n=13
<b>ВСЕГО</b>	<b>n=87</b>	<b>n=58</b>	<b>n=145</b>

Примечание: \* -  $p < 0,03$  в сравнении с группой нормальной ЭКГ

\*\* -  $p < 0,01$  в сравнении с группой нормальной ЭКГ

группе. Процент ГЛЖ среди лиц без АГ был несколько выше у лиц ИБС. Достоверное различие в частоте ГЛЖ выявлено у лиц с ИБС, имеющих гликемию: 16 (59,3%) из 27 женщин в сравнении с лицами без гликемии - 35 (38,5%) из 91 женщины ( $p=0,05$ ), а также среди лиц с фибромиомой тела матки - 15 (55,6%) из 27 женщин в сравнении с лицами без фибромиомы тела матки - 18 (32,1%) из 56 женщин ( $p=0,04$ ). Среди лиц контрольной группы имела тенденция к увеличению частоты ГЛЖ среди лиц с фибромиомой тела матки - 41,7% и 27,0%. При гликемии же в этой группе частота ГЛЖ была равной - 25,0% и 26,5%. При корреляционном анализе, с использованием коэффициента Спирмена, среди лиц с ИБС имела слабая связь ГЛЖ с АГ -  $r=0,165$  ( $p=0,03$ ), гликемией -  $r=0,176$  ( $p=0,03$ ) и фибромиомой тела матки -  $r=0,224$  ( $p=0,04$ ), тогда как среди лиц контрольной группы имела связь только с АГ -  $r=0,285$  ( $p=0,02$ ). Из чего следует, что развитие ГЛЖ у здоровых женщин было связано с АГ, а среди лиц с ИБС на развитие ГЛЖ дополнительное влияние оказывала сама нозология и гликемия и фибромиома тела матки. Частота ГЛЖ в электрокардиографических группах была следующая. Чаще всего ГЛЖ регистрировалась среди лиц ИБС с депрессией сегмента ST- у 32 из 63 (50,8%) женщин, что было не значимо в сравнении с лицами с нормальной ЭКГ (23,1%) ( $p>0,05$ ), лицами с патологическим зубцом Q (25,0%) ( $p>0,05$ ) и с группой лиц с подъемом сегмента ST (33,3%) ( $p>0,05$ ). В контрольной группе различие в частоте ГЛЖ было значимым: ГЛЖ достоверно чаще регистрировалась у женщин с депрессией сегмента ST- у 14 (42,4%) из 33 человек в сравнении с женщинами с нормальной ЭКГ - у 4 (16,0%) из 25 женщин ( $p=0,03$ ).

Следовательно, в контрольной группе женщины с изменениями ЭКГ в виде депрессии сегмента ST чаще имели ГЛЖ в сравнении с лицами, имеющими нормальную ЭКГ. Среди женщин с ИБС группа нормальной ЭКГ и все другие электрокардиографические группы имели высокий процент ГЛЖ.



Примечание: длина прямоугольника ограничена первым (25%) и третьим (75%) квантилем, линия внутри прямоугольника соответствует медиане, длина линий указывает на минимальное и максимальное значение.

**Рис. 16** Величина скорости активации желудочков  
в электрокардиографических группах среди  
больных ИБС и лиц без ИБС

достоверно не отличающийся от группы лиц с депрессией сегмента ST. Таким образом, высокая частота ГЛЖ среди лиц ИБС наблюдалась при всех видах электрокардиографических изменениях.

### 3.2.8 Биохимические показатели крови у лиц с ИБС

Из биохимических показателей в исследуемой когорте женщин определялись уровни холестерина, глюкозы, гемоглобина и электролитов крови.

#### а) Холестерин крови

Среднее содержание холестерина крови у больных ИБС (n=108) в сравнении с контрольной группой здоровых лиц (n=42) было достоверно выше –  $5,9 \pm 1,8$  ммоль/л -  $4,3 \pm 1,2$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ).

У лиц при всех клинических формах ИБС при сравнении с лицами контрольной группы наблюдалось достоверное повышение холестерина: среди лиц со стенокардией (n=46) -  $6,1 \pm 1,9$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), среди лиц с не Q-ИМ (n=41) -  $5,5 \pm 1,7$  ммоль/л ( $p = 0,014$ ), среди лиц с Q-ИМ (n=21) -  $6,1 \pm 1,6$  ммоль/л ( $p = 0,001$ ).

При изучении влияний факторов риска на уровень холестерина найдено, что в группе ИБС уровень холестерина значимо был выше у лиц, имеющих заболевания придатков (n=8) по сравнению с лицами, не имеющими это заболевание (n=44) -  $7,0 \pm 2,8$  ммоль/л и  $5,6 \pm 1,6$  ммоль/л ( $p = 0,05$ ). Такое же влияние оказывала на уровень холестерина патологическая менопауза –  $6,6 \pm 2,1$  ммоль/л (n=26) и  $5,8 \pm 1,7$  ммоль/л (n=69) ( $p = 0,038$ ). При таких факторах, как ЖКБ, СД и фибромиома тела матки имелась тенденция к повышению уровня холестерина. При курении и стрессе, напротив, выявлена тенденция к снижению холестерина –  $5,5 \pm 1,5$  ммоль/л (n=38) и  $6,1 \pm 2,0$  ммоль/л (n=35) ( $p = 0,1$ ) (табл.15).

Среди контрольной группы здоровых женщин (n=42) значимое повышение уровня холестерина наблюдалось при анемии слабой степени ( $p = 0,04$ ), при

## Уровень холестерина при наличии того или иного фактора риска

Факторы риска	ИБС		Контрольная группа	
	есть фактор	нет фактора	есть фактор	нет фактора
	моль/л	моль/л	моль/л	моль/л
Артериальная гипертония	6,0 ± 1,8 n=78	5,6 ± 1,7 n=29	4,5 ± 1,2 n=22	4,1 ± 1,1 n=20
Избыточная масса тела	5,9 ± 1,9 n=42	5,8 ± 1,7 n=59	4,5 ± 1,0 n=15	4,2 ± 1,2 n=27
Курение	5,4 ± 1,1 n=17	5,9 ± 1,8 n=73	3,9 ± 1,1 n=5	4,3 ± 1,2 n=37
Гликемия	5,1 ± 1,4* n=24	5,9 ± 1,7 n=70	5,5 ± 1,8* n=5	4,1 ± 0,9 n=35
Патологическая менопауза	6,6 ± 2,1* n=26	5,8 ± 1,6 n=64	4,5 ± 1,2 n=5	4,3 ± 1,2 n=36
Желчнокаменная болезнь	6,2 ± 1,7 n=21	5,6 ± 1,7 n=65	4,3 ± 1,2 n=4	4,5 ± 1,2 n=21
Стресс	5,5 ± 1,5 n=38	6,1 ± 2,0 n=35	4,3 ± 0,8 n=11	4,6 ± 1,5 n=13
Сахарный диабет	6,4 ± 2,1 n=9	5,9 ± 1,7 n=70	6,0 n=1	4,1 ± 0,9 n=35
Курение в сочетании с гликемией	5,1 ± 0,9 n=6	5,8 ± 1,8 n=81	-	-
патологической менопаузой	5,2 ± 0,8 n=5	5,9 ± 1,8 n=75	3,9 n=1	4,3 ± 1,2 n=41
<b>ВСЕГО</b>		<b>99 (100)</b>		<b>68 (100)</b>

Примечание: \* - p<0,05 в сравнении с группой без фактора риска

Таблица 15  
(продолжение)

Факторы риска	ИБС		Контрольная группа	
	есть фактор	нет фактора	есть фактор	нет фактора
	моль/л	моль/л	моль/л	моль/л
Анемия				
легкая степень	5,9 ± 1,6 n=32	5,6 ± 1,8 n=44	5,2 ± 1,5* n=9	4,1 ± 1,1 n=19
средняя степень	6,0 ± 2,0 n=18	5,5 ± 1,8 n=44	3,9 ± 0,8 n=13	4,1 ± 1,1 n=19
Патология щитовидной железы				
первая группа	5,8 ± 0,9 n=16	5,9 ± 1,8 n=32	5,1 ± 1,8 n=7	4,2 ± 0,5 n=10
вторая группа	5,8 ± 1,5 n=25	5,9 ± 1,8 n=32	4,3 ± 1,4 n=5	4,2 ± 0,5 n=10
третья группа	5,9 ± 2,6 n=10	5,9 ± 1,8 n=32	3,8 ± 0,6 n=3	4,2 ± 0,5 n=10
Гинекологические заболевания				
фибромиома тела матки	6,1 ± 1,5 n=23	5,6 ± 1,6 n=44	5,2 ± 1,4* n=9	4,1 ± 1,1 n=21
воспаление придатков	7,0 ± 2,8* n=8	5,6 ± 1,6 n=44	3,7 ± 0,3 n=2	4,1 ± 1,1 n=21
экстирпация матки и/или придатков	5,9 ± 2,0 n=8	5,6 ± 1,6 n=44	4,2 ± 0,2 n=2	4,1 ± 1,1 n=21
<b>ВСЕГО</b>		<b>99 (100)</b>		<b>68 (100)</b>

Примечание: \* - p<0,05 в сравнении с группой без фактора риска

при наличии фибромиомы тела матки ( $n=9$ )  $5,2 \pm 1,4$  ммоль/л и  $4,1 \pm 1,1$  ммоль/л ( $n=21$ ) ( $p=0,029$ ), гликемии ( $n=5$ )  $5,5 \pm 1,8$  ммоль/л и  $4,1 \pm 0,9$  ммоль/л ( $n=35$ ) ( $p=0,008$ ). При таких факторах, как патологическая менопауза и СД наблюдалась тенденция к повышению холестерина. А такие факторы, как курение и стрессы ассоциированы со снижением холестерина – ( $3,9 \pm 1,1$  ммоль/л и  $4,3 \pm 1,2$  ммоль/л) и ( $4,3 \pm 0,8$  ммоль/л и  $4,6 \pm 1,5$  ммоль/л) ( $p > 0,5$ ) соответственно (табл.15).

Таким образом, большинство факторов риска было сопряжено с повышением уровня холестерина. Общей для лиц ИБС и женщин контрольной группы была тенденция снижения холестерина среди курящих и на фоне стресса.

При определении уровня холестерина в электрокардиографических группах среди лиц ИБС и женщин контрольной группы получено достоверное его увеличение только среди лиц контрольной группы с депрессией сегмента ST в сравнении с нормальной ЭКГ –  $4,6 \pm 1,1$  ммоль/л и  $3,8 \pm 1,1$  ммоль/л ( $p=0,04$ ). Лица ИБС с нормальной ЭКГ ( $n=13$ ) достоверно отличались от лиц контрольной группы с нормальной ЭКГ ( $n=14$ ) по уровню холестерина –  $6,1 \pm 1,6$  ммоль/л и  $3,8 \pm 1,1$  ммоль/л ( $p=0,0001$ ). Лица с депрессией сегмента ST среди лиц с ИБС отличались от контрольной группы с подобными изменениями повышенным содержанием холестерина –  $5,7 \pm 1,8$  ммоль/л ( $n=48$ ) и  $4,6 \pm 1,1$  ммоль/л ( $n=22$ ) ( $p=0,010$ ). Лица с подъемом сегмента ST без формирования зубца Q не отличались по биохимическим параметрам от лиц контрольной группы и ИБС с нормальной ЭКГ, только тенденцией к увеличению холестерина. Лица ИБС с патологическим зубцом Q отличались от группы лиц ИБС и контрольной группы с нормальной ЭКГ также увеличением холестерина ( $p=0,01$ ). То есть, почти все электрокардиографические группы у лиц ИБС отличались высоким уровнем холестерина при сравнении с контрольной группой. Среди лиц с ГЛЖ

наблюдалась тенденция к увеличению холестерина, как в контрольной группе, так и среди лиц ИБС.

Значимых различий в уровне холестерина в квартилях САЖ и удлинения QT не получено.

#### б) Глюкоза крови

Уровень глюкозы крови в группе больных ИБС (n=149) составил  $5,3 \pm 1,8$  ммоль/л, что было достоверно выше в сравнении с контрольной группой (n=54) -  $4,6 \pm 1,0$  ммоль/л ( $p=0,004$ ). Отдельно, при сравнении контрольной группы с каждой клинической формой ИБС, уровень глюкозы был равен: среди лиц со стенокардией (n=65) -  $5,0 \pm 1,5$  ммоль/л ( $p>0,05$ ), у лиц с не Q-ИМ (n=50) -  $5,4 \pm 1,7$  ммоль/л ( $p=0,05$ ), у лиц с Q-ИМ (n=34) -  $5,7 \pm 2,2$  ммоль/л ( $p=0,011$ ). При сравнении уровня глюкозы в группах с различными факторами риска у лиц ИБС (n=147) и в контрольной группе (n=54) получено достоверное повышение глюкозы среди лиц с ИМТ в обеих группах -  $5,8 \pm 2,0$  ммоль/л и  $4,9 \pm 1,5$  ммоль/л ( $p=0,004$ ) и  $5,0 \pm 1,4$  ммоль/л и  $4,4 \pm 0,6$  ммоль/л ( $p=0,017$ ). А также в контрольной группе у лиц с ЛН -  $5,2 \pm 1,8$  ммоль/л и  $4,4 \pm 0,6$  ммоль/л ( $p=0,032$ ) и АГ -  $4,8 \pm 1,2$  ммоль/л и  $4,3 \pm 0,6$  ммоль/л ( $p=0,044$ ). Следовательно, уровень глюкозы крови значимо зависел от клинической формы ИБС и таких факторов риска, как ожирение. Среди лиц контрольной группы уровень глюкозы был связан с АГ и ЛН, по-видимому, как проявление метаболического синдрома. В электрокардиографических группах лица ИБС с нормальной ЭКГ (n=13) достоверно отличались от лиц контрольной группы с нормальной ЭКГ (n=14) по уровню глюкозы крови -  $5,1 \pm 1,2$  ммоль/л (n=16) и  $4,4 \pm 0,6$  ммоль/л (n=21) ( $p=0,037$ ). Лица с депрессией сегмента ST среди лиц с ИБС отличались от контрольной группы с такими же изменениями по уровню глюкозы крови -  $5,5 \pm 1,9$  ммоль/л (n=67) и  $4,6 \pm 0,8$  ммоль/л (n=25) ( $p=0,034$ ). Лица с подъемом сегмента ST без формирования зубца Q не отличались по биохимическим параметрам от лиц контрольной группы и лиц

с ИБС, имеющих нормальную ЭКГ. Лица ИБС с патологическим зубцом Q отличались от контрольной группы с нормальной ЭКГ также увеличением глюкозы крови ( $p=0,0001$ ). Величина глюкозы значимо не зависела от наличия ГЛЖ, величины САЖ и длительности QT.

### с) Гемоглобин крови

Содержание гемоглобина среди здоровых лиц ( $n=61$ ) составило  $119,3\pm 15,9$  г/л, а среди лиц с ИБС ( $n=121$ ) имелась тенденция к повышению гемоглобина -  $123,6\pm 20,5$  г/л ( $p=0,112$ ). В отдельных нозологических группах ИБС среднее содержание гемоглобина составило соответственно: среди лиц со стенокардией ( $n=58$ )  $125,7\pm 17,8$  г/л, среди больных не Q-ИМ ( $n=46$ )  $123,0\pm 21,4$  г/л ( $p>0,05$ ) и среди больных Q-ИМ ( $n=31$ )  $122,2\pm 22,4$  г/л ( $p>0,05$ ). Уровень гемоглобина в группах различных факторов риска значимо отличался у лиц с фибромиомой тела матки. Так, среди лиц ИБС, имеющих эту патологию, уровень гемоглобина был равен  $114,1\pm 20,1$  г/л в сравнении с лицами без фибромиомы -  $126,8\pm 20,4$  г/л ( $p=0,008$ ). В контрольной группе среди лиц с фибромиомой тела матки уровень гемоглобина был также ниже в сравнении с лицами без этой патологии -  $112,5\pm 17,0$  г/л и  $122,5\pm 13,3$  г/л ( $p=0,05$ ). Среди лиц контрольной группы имелось снижение гемоглобина у лиц с патологической менопаузой в сравнении с лицами без этой патологии -  $105,3\pm 18,1$  г/л и  $121,7\pm 14,5$  г/л ( $p=0,004$ ) и среди лиц с гликемией -  $100,0\pm 10,0$  г/л и  $123,3\pm 12,5$  г/л ( $p=0,0001$ ). У курящих женщин и лиц с СД в группе ИБС и в контрольной группе имелась тенденция к повышению гемоглобина крови. Уровень гемоглобина у лиц с электрокардиографическим подъемом сегмента ST ( $n=20$ ) имел тенденцию к повышению в сравнении с лицами с депрессией сегмента ST ( $n=64$ ) -  $126,9\pm 20,7$  г/л и  $122,4\pm 20,3$  г/л ( $p>0,05$ ).

Лица ИБС с патологическим зубцом Q отличались от контрольной группы с нормальной ЭКГ значимым повышением уровня гемоглобина -  $124,9\pm 24,6$  г/л ( $n=22$ ) и  $120,3\pm 15,4$  г/л ( $n=36$ ) ( $p=0,037$ ).

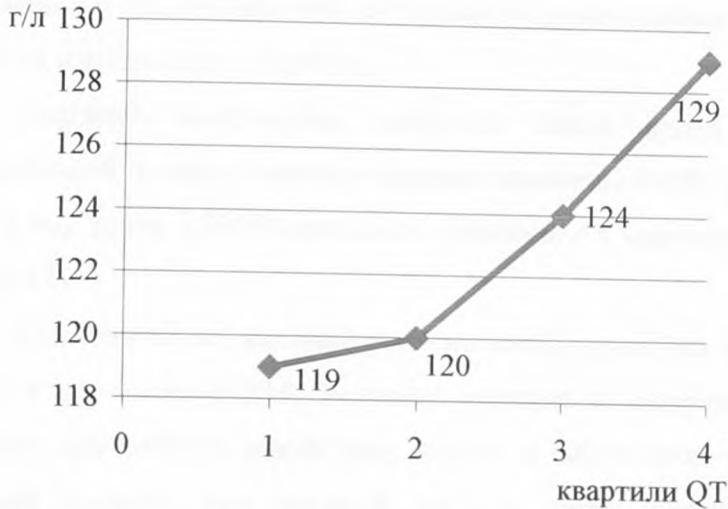
Среди лиц 4 квартиля увеличения интервала QT ( $n=31$ ), включающего в себя лиц со значениями 11,0% - 38,5%, наблюдалось увеличение гемоглобина  $129,1 \pm 20,7$  г/л и  $119,0 \pm 20,9$  г/л ( $p=0,07$ ) (рис.17).

Уровень гемоглобина имел тенденцию к увеличению в четвертом квартиле САЖ и четвертом квартиле удлинённого QT, то есть высокий гемоглобин соответствовал большой величине САЖ и большой длительности интервала QT. Связи уровня гемоглобина с ГЛЖ не выявлено.

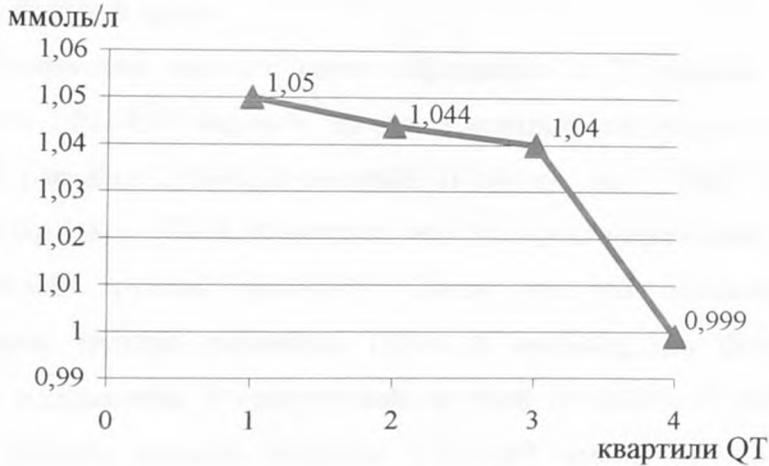
#### d) Калий крови

Содержание калия крови среди здоровых женщин ( $n=26$ ) составило  $4,3 \pm 0,4$  ммоль/л, а среди больных ИБС ( $n=128$ ) этот показатель был больше -  $4,5 \pm 0,5$  ( $p>0,05$ ). Среди нозологических форм ИБС наблюдалась тенденция к наибольшему содержанию калия у лиц с Q-ИМ ( $n=27$ )  $4,6 \pm 0,6$  ммоль/л ( $p>0,05$ ) в сравнении с контрольной группой и лицами с не Q-ИМ ( $n=46$ )  $4,4 \pm 0,5$  ммоль/л ( $p>0,05$ ), лицами со стенокардией ( $n=55$ )  $4,5 \pm 0,5$  ( $p>0,05$ ). Из факторов риска значимое влияние на уровень калия крови у лиц с ИБС оказывала анемия. Среди лиц с анемией слабой степени уровень калия был ниже в сравнении с лицами без анемии -  $4,3 \pm 0,5$  ммоль/л и  $4,6 \pm 0,5$  ммоль/л ( $p=0,006$ ). Такая же тенденция наблюдалась у лиц контрольной группы с анемией.

Явная тенденция к повышению калия крови наблюдалась у лиц с третьей степенью поражения щитовидной железы ( $n=12$ ) в сравнении с лицами без этой патологии ( $n=43$ ) -  $4,6 \pm 0,4$  ммоль/л и  $4,3 \pm 0,4$  ммоль/л ( $p=0,042$ ), тенденция к увеличению калия с этой патологией наблюдалась как у лиц с ИБС, так и в контрольной группе ( $p=0,07$ ). Среди лиц с первой группой поражения щитовидной железы ( $n=26$ ) величина калия равнялась  $4,5 \pm 0,5$  ммоль/л, что было больше в сравнении с лицами без этой патологии ( $p=0,045$ ) и меньше, чем с третьей группой поражения щитовидной железы ( $p=0,5$ ). У лиц с изменениями щитовидной железы второй группы ( $n=24$ )



**Рис.17 Средний уровень гемоглобина в квартилях процентного увеличения длительности интервала QT по данным ЭКГ**



**Рис. 18 Уровень кальция крови в квартилях процентного увеличения длительности интервала QT по данным ЭКГ**

содержание калия составило  $4,4 \pm 0,6$  ммоль/л, что не было значимо в сравнении с лицами без этой патологии и с изменениями щитовидной железы третьей и второй групп ( $p=0,5$ ).

Найдено достоверное снижение калия крови у здоровых лиц контрольной группы в первом квартиле величины САЖ. В этом ранге уровень калия был равен  $3,9 \pm 0,3$  ммоль/л в сравнении с 4 квартилем –  $4,5 \pm 0,4$  ммоль/л ( $p=0,013$ ).

Следовательно, высокий уровень калия крови был характерен для лиц с ИБС, в частности с ИМ. Значимое влияние на величину калия оказывали анемия, при которой калий уменьшался, и заболевания щитовидной железы третьей группы, при которой уровень калия увеличивался. Снижение величины САЖ было ассоциировано с низким уровнем калия крови. Та же тенденция наблюдалась при депрессии сегмента ST, как в контрольной группе, так и среди больных ИБС. Интервал QT не зависел от уровня калия крови.

#### е) Кальций крови

Содержание кальция крови определено у 75 человек и в среднем составило  $1,05 \pm 0,10$  ммоль/л. Из них в контрольной группе ( $n=16$ ) уровень кальция равнялся  $1,10 \pm 0,10$  ммоль/л. В группе лиц с ИБС ( $n=59$ ) уровень кальция составил  $1,03 \pm 0,10$  ммоль/л, что было достоверно ниже в сравнении с контрольной группой ( $p=0,017$ ). Среди лиц со стенокардией ( $n=24$ ) содержание кальция равнялось  $1,03 \pm 0,10$  ммоль/л, что было достоверно меньше в сравнении с контрольной группой ( $p=0,025$ ). У лиц с не Q-ИМ ( $n=23$ ) уровень кальция составил  $1,02 \pm 0,09$  ммоль /л, что было также достоверно меньше, чем в контрольной группе ( $p=0,03$ ). У лиц с Q-ИМ ( $n=12$ ) уровень кальция по сравнению с контрольной группой, напротив, достоверно не отличался от контрольной группы –  $1,08 \pm 0,03$  ммоль/л ( $p>0,05$ ).

Следовательно, для всей группы лиц ИБС и из них только для лиц со

стенокардией и не Q-ИМ было свойственно низкое содержание кальция крови. При изучении характера влияния факторов риска на уровень кальция крови, выявлено, что при ЖКБ у лиц ИБС наблюдалось снижение кальция по сравнению с отсутствием этого заболевания –  $0,976 \pm 0,122$  ммоль/л ( $n=12$ ) и  $1,06 \pm 0,086$  ммоль/л ( $n=35$ ) ( $p=0,015$ ). Среди лиц контрольной группы имелась та же тенденция. Снижение уровня кальция наблюдалось и при гликемии в обеих группах ( $p>0,05$ ) и при сахарном диабете ( $p>0,05$ ). Тенденция к снижению кальция крови имелась у лиц с фибромиомой тела матки в обеих группах -  $1,03 \pm 0,08$  ммоль/л ( $n=10$ ) и  $1,07 \pm 0,10$  ммоль/л ( $n=25$ ) ( $p=0,23$ ). Тенденция к снижению кальция наблюдалась при экстирпации тела матки и/или придатков, воспалении придатков (в контрольной группе это было достоверно - ( $p=0,005$ ), стрессе. Такие факторы, как патология щитовидной железы и анемия не влияли на уровень кальция. А при АГ и ИМТ при ИБС имелась тенденция к увеличению кальция крови. Среди лиц разных электрокардиографических групп содержание кальция было следующим. При нормальной ЭКГ ( $n=9$ ) содержание кальция было равным  $1,06 \pm 0,12$  ммоль/л. Среди них в контрольной группе ( $n=5$ ) –  $1,10 \pm 0,13$  ммоль/л и у лиц ИБС ( $n=4$ ) меньше –  $1,01 \pm 0,08$  ммоль/л ( $p=0,232$ ).

При депрессии сегмента ST ( $n=41$ ) уровень кальция равнялся  $1,04 \pm 0,10$  ммоль/л. Среди них в контрольной группе ( $n=9$ ) –  $1,10 \pm 0,10$  ммоль/л, а у лиц с ИБС ( $n=32$ ) достоверно ниже –  $1,02 \pm 0,10$  ммоль/л ( $p=0,04$ ).

При патологическом зубце Q ( $n=9$ ) уровень кальция составил  $1,08 \pm 0,12$  ммоль/л. При подъеме сегмента ST без формирования зубца Q ( $n=8$ ) содержание кальция равнялось  $1,05 \pm 0,11$  ммоль/л. Достоверных различий внутри лиц ИБС между электрокардиографическими группами в содержании кальция не получено.

Таким образом, для лиц со стенокардией и не Q-ИМ было свойственно снижение кальция крови при сравнении с контрольной группой. В

электрокардиографических группах лица ИБС в сравнении с контрольной группой имели наименьшее содержание кальция, включая группу лиц с нормальной ЭКГ и депрессией сегмента ST. Среди лиц ИБС минимальное содержание кальция было при нормальной ЭКГ, а максимальным – у лиц с патологическим зубцом Q.

В квартильных группах увеличения интервала QT в 4 квартиле (n=31), включающего в себя лиц со значениями 11,0% - 38,5%, наблюдалась тенденция к снижению кальция крови по сравнению с первым квартилем (n=38), со значениями 0% - 2,5% -  $0,99 \pm 0,08$  ммоль/л и  $1,05 \pm 0,09$  ммоль/л ( $p=0,06$ ) (рис.18), то есть увеличение длительности интервала QT было связано с уменьшением содержания кальция крови.

Среди квартильных групп величины САЖ наблюдалась максимальная величина кальция в первом и втором квартилях по сравнению с третьим и четвертым. Это было характерно только для лиц контрольной группы. корреляционный коэффициент Пирсона между содержанием кальция и величиной САЖ среди этой группы равнялся  $r= -0,615$  ( $p=0,011$ ).

Среди лиц с ИБС высокий уровень кальция наблюдался как в первом, так и в четвертом квартиле. Значимых различий среди лиц ИБС и корреляционных связей не получено. При изучении частоты факторов риска при квартильном распределении уровня кальция достоверных различий не найдено ни по одному фактору риска. При корреляционном анализе с помощью коэффициента Спирмена выявлена достоверная обратная связь уровня кальция с ЖКБ  $r= -0,281$  ( $p=0,018$ ), с фибромиомой тела матки –  $r= -0,255$  ( $p=0,047$ ), с глюкозой крови –  $r= -0,218$  ( $p=0,031$ ). То есть, все три фактора влияли на уровень кальция в сторону его снижения.

### 3.2.9 Резюме

Таким образом, женщины с ИБС достоверно отличались от лиц контрольной группы большой частотой АГ, липидными нарушениями,

большой частотой патологической менопаузы и ее сочетанием с курением и курения с ГЛ, повышенным содержанием холестерина, глюкозы и калия крови и тенденцией к повышению гемоглобина и, напротив, отличались низким уровнем кальция крови. Эти показатели носили разнонаправленный характер у лиц с различными клиническими формами ИБС и различными электрокардиографическими показателями.

Между факторами риска и биохимическими результатами крови имелись достоверные корреляционные связи. Найдено, что повышенный уровень холестерина ассоциировался с гинекологической патологией (заболевания придатков, фибромиома тела матки) и патологической менопаузой. А в контрольной группе его повышение было связано с анемией и гликемией. Курение и стресс приводили к снижению уровня холестерина в обеих группах. Увеличение глюкозы крови наблюдалось при ИМТ, как у лиц ИБС, так и лиц контрольной группы. У лиц контрольной группы повышение глюкозы также было связано с АГ и ЛН. Повышение гемоглобина крови ассоциировалось в обеих группах с курением и СД, а его снижение – с фибромиомой тела матки, патологической менопаузой. Уровень калия был повышенным у лиц с патологией щитовидной железы третьей группы, а снижение калия наблюдалось у лиц с анемией слабой степени. Величина кальция крови достоверно была ниже при ЖКБ, ГЛ и фибромиоме тела матки в обеих группах. Во всех электрокардиографических группах больных ИБС регистрировалось высокое содержание холестерина и высокий уровень глюкозы. Снижение кальция крови наблюдалось преимущественно среди лиц с депрессией сегмента ST. Лица с подъемом сегмента ST без формирования зубца Q и лица ИБС с патологическим зубцом Q имели увеличенное содержание гемоглобина. Низкая величина САЖ коррелировала с низким содержанием калия крови. У лиц с увеличенным интервалом QT регистрировался низкий уровень кальция.

### 3.3 Результаты коронароангиографии у женщин с ИБС

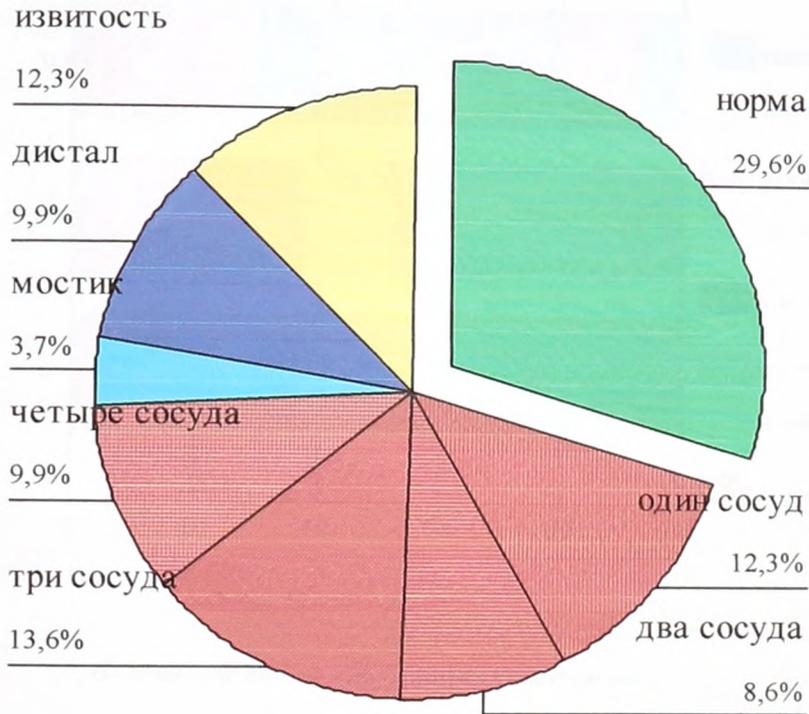
#### 3.3.1 Состояние коронарных сосудов по данным КАГ

Результаты КАГ у женщин оценены в 81 случае (50,6%) из 160 человек с ИБС. Из них 41 (50,6%) женщина имела стенокардию, 27 (33,3%) женщины перенесли не Q-ИМ и 13 (16,0%) женщин - Q-ИМ.

По результатам КАГ ангиографически неизменные сосуды выявлены у 24 (29,6 %) из 81 женщины. Атеросклеротическое поражение от одного до четырех и более сосудов выявлено у 36 (44,4%) женщин. Извитость коронарных сосудов имела в 10 (12,3%) случаях, дистальный тип поражения коронарного русла зарегистрирован у 8 (9,9%) человек и мышечные мостики наблюдались в 3 (3,7%) случаях (рис.19).

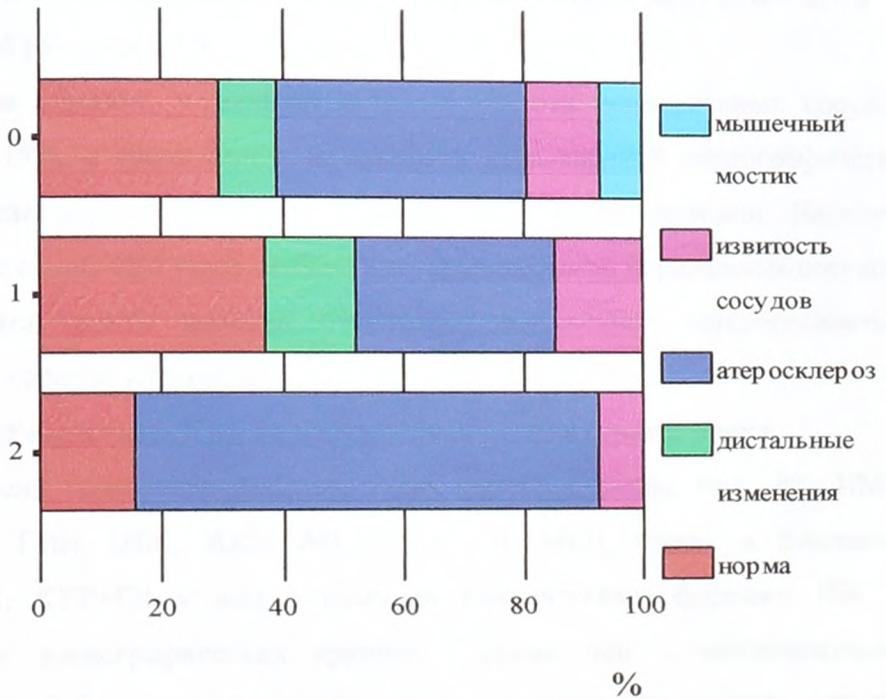
В группе лиц со стенокардией (n=41) изменения коронарного русла были следующими. Неизменные сосуды регистрировались у 12 (29,3%) человек; атеросклеротическое поражение от одного до четырех сосудов - у 17 (41,5%); мышечные мостики - у 3 (7,3%) человек; дистальный тип изменений наблюдался у 4 (9,8%) человек; извитость - у 5 (12,2%) женщин.

В группе лиц с не Q-ИМ (n=27) неизменные сосуды выявлены у 10 (37,0%) человек. Атеросклеротическое поражение от одного до четырех сосудов найдено у 9 (33,3%) из 27 человек. Дистальный тип и извитость сосудов имели по 4 (14,8%) человека в каждой группе. Мышечных мостиков не зарегистрировано. В группе лиц с Q-ИМ (n=13) неизменные сосуды выявлены у 2 (15,4%) женщин. Атеросклеротическое поражение сосудов выявлено у 10 (76,9%) человек. Извитость сосудов имела место только у одной женщины (7,7%). Дистального типа поражения и мышечных мостиков не зарегистрировано (рис.20).



Примечание: дистал – дистальный тип кровообращения; извитость – извитость коронарных сосудов; мостик – мышечный мостик; один сосуд, два сосуда, три сосуда, четыре сосуда – частота атеросклеротического поражения коронарных сосудов;

**Рис.19 Результаты коронароангиографии у женщин с ишемической болезнью сердца**



0 - стенокардия; 1 - не Q-инфаркт миокарда;

2 - Q инфаркт миокарда

**Рис. 20** Результаты КАГ при различных клинических формах ИБС у женщин до 55 лет

Среднее число пораженных атеросклерозом коронарных сосудов среди лиц со стенокардией составило 2,3, среди больных не Q-ИМ – 2,7 и у лиц с Q-ИМ равнялось 2,5.

Таким образом, у женщин с Q-ИМ частота неизменных сосудов достигает 15%, а среди лиц с не Q-ИМ и стенокардией ангиографически неизменные коронарные сосуды наблюдаются у одной трети лиц. Наряду с этим, у лиц с не-Q-ИМ было наибольшим среднее число пораженных сосудов, то есть эта группа женщин отличалась выраженной гетерогенностью изменений коронарного русла.

### **3.3.2 Результаты КАГ во взаимосвязи с факторами риска**

Изучена распространенность таких факторов риска, как АГ, ИМТ, КУР, ЛН, ГИН, ЩЖ, ЖКБ, АН, ГЛ и СД, МЕН, стресс и сочетаний КУР+МЕН, КУР+ГЛ у лиц с разными клиническими формами ИБС в следующих ангиографических группах: среди лиц с неизменными сосудами (n=24), среди лиц с атеросклеротическим поражением сосудов (n=36), у лиц с извитостью сосудов (n=10), с дистальным типом (n=8) и имеющими мышечные мостики (n=3). Из изучаемых факторов риска в группе лиц с неизменными сосудами по сравнению с лицами с атеросклеротическими изменениями сосудов выявлена достоверно большая частота стресса – у 12 из 15 (80,0%) человек с неизменными сосудами и у 5 из 18 (27,8%) женщин с атеросклеротическими изменениями ( $p=0,003$ ). Также чаще у лиц с неизменными сосудами регистрировалась анемия слабой степени – у 11 (64,7%) из 17 женщин в сравнении с атеросклеротическими изменениями – 8 (33,3%) случаев из 24 женщин ( $p=0,047$ ) и тенденция к увеличению частоты АГ – у 20 (87,0%) из 23 человек по сравнению с 25 (69,4%) из 36 человек ( $p=0,1$ ). Курение же среди лиц с атеросклеротическими изменениями регистрировалось несколько чаще – у 4 (15,4%) из 26 человек в сравнении – у 1 (5,0%) из 20 женщин ( $p=0,2$ ).

При использовании непараметрического теста Mann-Whitney в сравнительном анализе лиц с разными ангиографическими изменениями с группой лиц неизмененных сосудов ( $n=24$ ), выявлены достоверные различия в частоте следующих факторов. Так, при сравнении лиц с максимальным числом (4) пораженных атеросклерозом коронарных сосудов ( $n=8$ ) с группой лиц неизмененных сосудов, выявлена достоверно большая частота среди первых СД ( $p=0,001$ ) и меньшая частота АГ ( $p=0,034$ ), анемии слабой степени ( $p=0,028$ ) и стресса ( $p=0,041$ ). Лица, имеющие дистальный тип поражения коронарного русла ( $n=8$ ), отличались от лиц с неизмененными сосудами достоверно большей частотой курения ( $p=0,009$ ) и меньшей частотой заболеваний щитовидной железы второй группы ( $p=0,049$ ).

Группа с извитостью сосудов ( $n=10$ ) отличалась от группы с неизмененными сосудами отсутствием ГЛ ( $p=0,05$ ) и стресса ( $p=0,07$ ). Лица с мышечными мостиками ( $n=3$ ) отличались большей частотой ЖКБ ( $p=0,021$ ).

При изучении доли атеросклеротических изменений и неизмененных сосудов при различных факторах риска найдено, что среди лиц ИБС без АГ ( $n=17$ ) наблюдалась тенденция к увеличению частоты атеросклеротических изменений – 78,6% в сравнении с лицами, имеющими АГ ( $n=61$ ) – 56,8% ( $p>0,05$ ). Наряду с этим, у лиц без АГ наблюдалось относительное увеличение среднего числа пораженных сосудов - 2,8 в сравнении с лицами с АГ – 2,3 сосуда. В группе лиц с ЛН ( $n=39$ ) атеросклеротические изменения коронарных сосудов были у 68,4% женщин, по сравнению с лицами без ЛН – 45,0% ( $p>0,05$ ). Среди лиц с СД ( $n=4$ ) у 100% женщин имелись атеросклеротические изменения. При заболеваниях ЩЖ 1 группы атеросклероз коронарных сосудов имелся у 40,0%, тогда как среди лиц с заболеванием ЩЖ 3 группы – у 60,0%. При легкой степени анемии атеросклероз встречался только у 44,4%, тогда как при средней степени тяжести – у 69,2% (рис.21). Достоверное уменьшение частоты атеросклеротического поражения коронарных сосудов

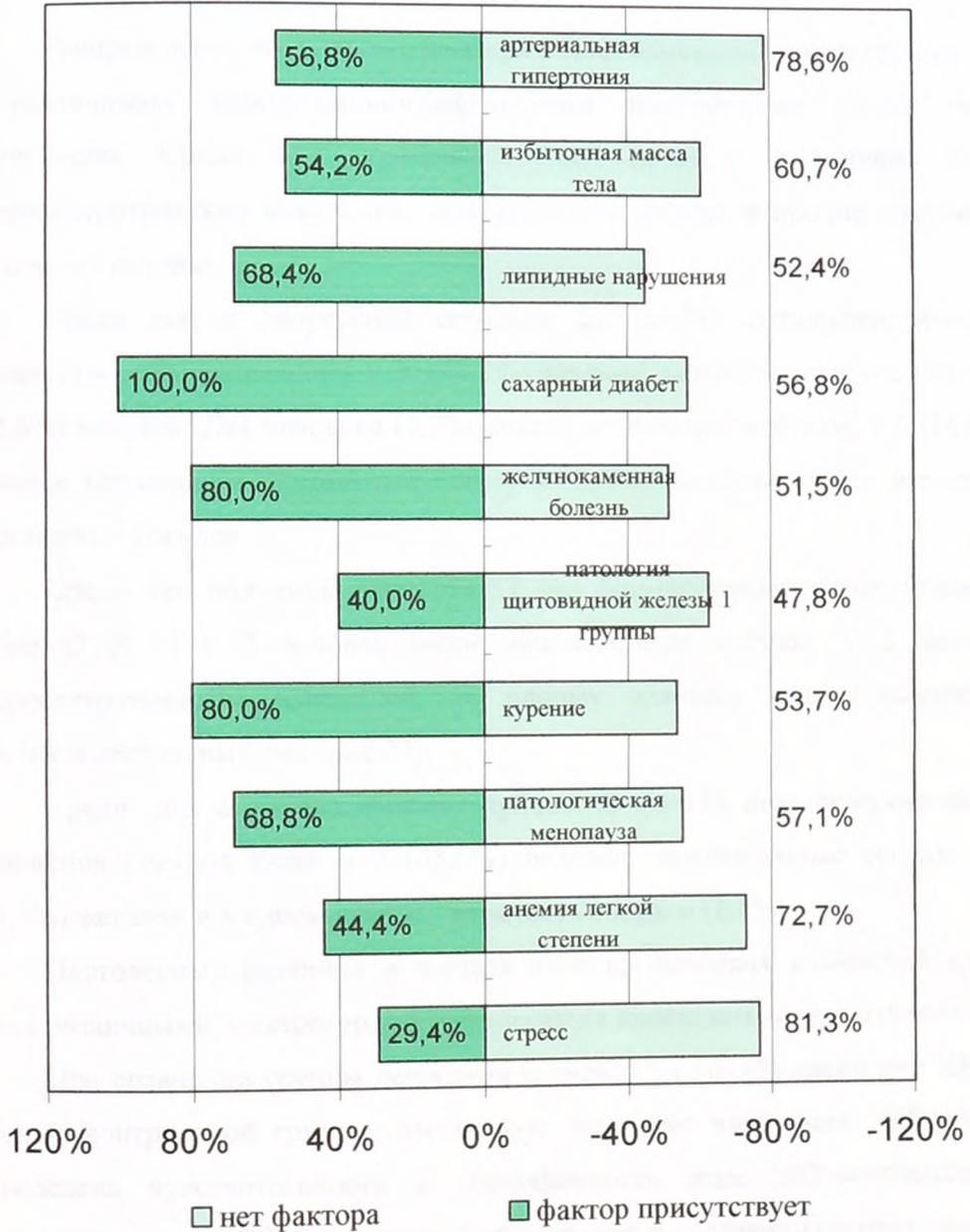
наблюдалось при стрессе – 29,4% по сравнению с лицами без стресса – 76,5% ( $p=0,007$ ). То есть, атерогенез непосредственно не был связан с этим фактором.

С целью прогнозирования атеросклеротического поражения сосудов сердца, проведен дискриминантный анализ факторов риска в объединенной группе женщин с атеросклеротическими поражениями коронарного русла ( $n=36$ ) и с ангиографически неизменными сосудами ( $n=24$ ). С помощью этого анализа определены коэффициенты независимых переменных, в качестве которых явились изучаемые факторы риска. Получена следующая дискриминантная функция:

$$D = -2,494 + 1,097AG - 0,62АН + 1,777ГИН - 0,242ГЛ + 1,872ЖКБ - 0,541КУР + 0,17ЛН - 2,889МЕН - 0,953ИМТ + 1,506СТРЕСС + 1,011ЩЖ;$$

где АГ – артериальная гипертония, АН – анемия, ГИН- гинекологические заболевания, ГЛ- гликемия, ЖКБ- желчнокаменная болезнь, КУР- курение, ЛН- липидные нарушения, МЕН - патологическая менопауза, ИМТ- избыточная масса тела, ЩЖ- заболевания щитовидной железы. Ко всем факторам риска применялись шифрующие коды: код 1 соответствовал «да», код 2 – соответствовал «нет». Среднее значение дискриминантной функции для лиц с атеросклеротическими изменениями коронарных сосудов равнялось (-1,368); для лиц с ангиографически неизменными коронарными сосудами равнялось (+1,710). Точность прогноза составила 100% ( $p=0,05$ ).

Таким образом, выявлена достоверная связь отдельных факторов риска с имеющимися изменениями коронарных сосудов и результаты дискриминантного анализа доказали, что исследуемые факторы со всей полнотой отражают характер изменений коронарных сосудов.



**Рис. 21** Частота атеросклеротического поражения коронарных сосудов в зависимости от наличия фактора риска (по данным коронароангиографии)

### 3.3.3 Результаты КАГ и инструментальные данные

#### а) Электрокардиография

Распределение коронароангиографических изменений среди группы лиц с различными электрокардиографическими изменениями (n=66) было следующим. Среди лиц нормальной ЭКГ (n=6) у 4 женщин были атеросклеротические изменения, неизменные сосуды и прочие изменения по одному случаю.

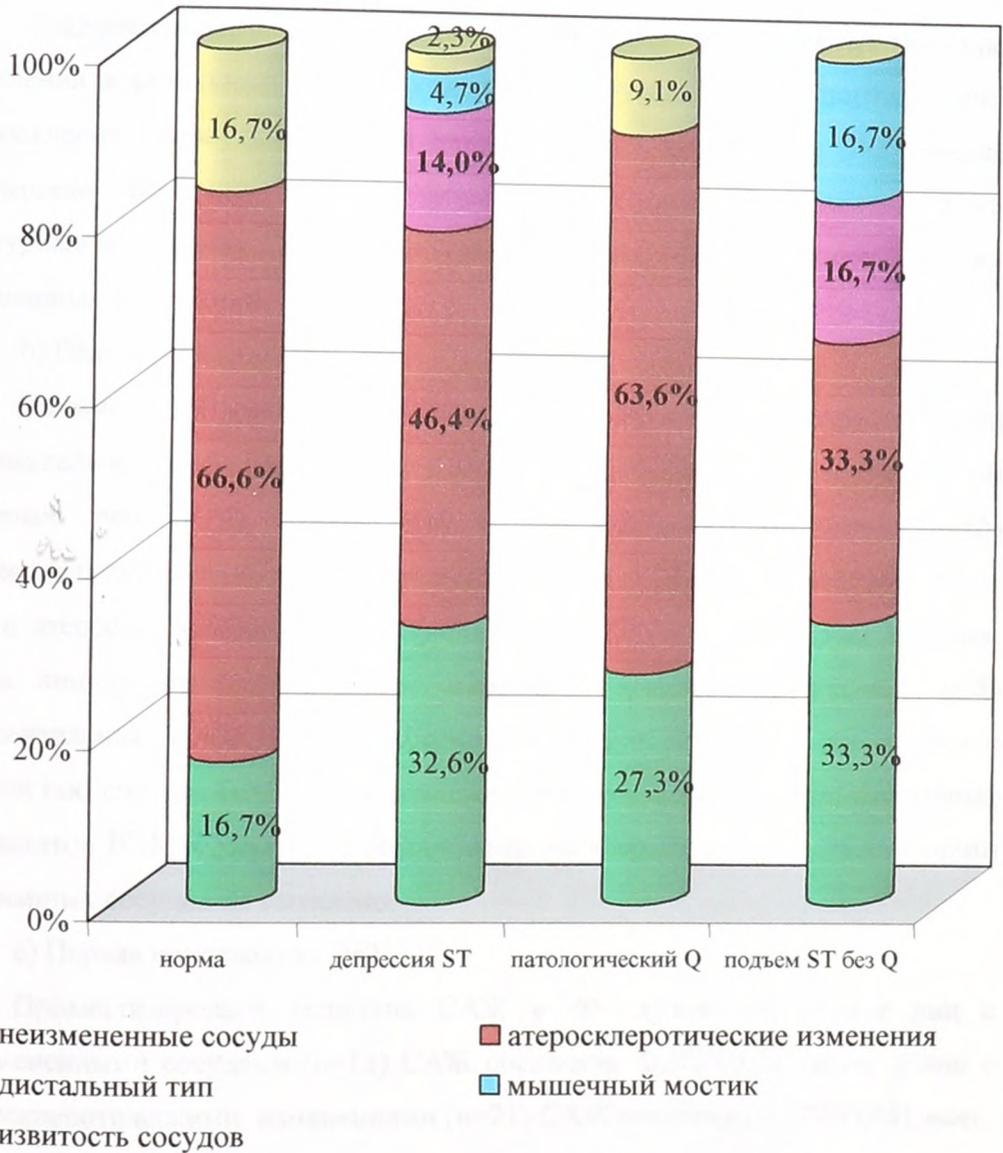
Среди лиц с депрессией сегмента ST (n=43) атеросклеротические изменения регистрировались у 20 (46,5%) женщин, неизменные сосуды у 14 (32,6%) человек. Два человека (4,7%) имели мышечные мостики, у 6 (14,0%) человек наблюдался дистальный тип, у 1 (2,3%) человека была извитость коронарных сосудов.

Среди лиц подъемом сегмента ST без формирования патологического зубца Q (n=6) у 2 человек были неизменные сосуды, у 2 человек атеросклеротические изменения, по одному человеку имели мышечный мостик и дистальный тип (рис.22).

Среди лиц с патологическим зубцом Q (n=11) атеросклеротические изменения сосудов были у 7 (63,6%) человек, неизменные сосуды у 3 (27,3%) женщин и в одном случае - извитость сосудов (2,1%).

Достоверных различий в частоте ангиографических изменений среди лиц с различными электрокардиографическими изменениями не выявлено.

При сравнении группы депрессии сегмента ST (n=43) среди лиц ИБС с лицами контрольной группы, имеющими подобные изменения ЭКГ (n=33), определена чувствительность и специфичность этих ЭКГ-изменений в прогнозировании ИБС. Показатели были низкие и составили соответственно 51% и 57%, а степень прогноза была недостоверной (табл.16). Из электрокардиографических признаков, включающих депрессию сегмента ST, патологический зубец Q, подъем ST без формирования зубца Q наибольшей



**Рис.22** Коронароангиографические изменения при ЭКГ – изменениях среди женщин с ИБС

чувствительностью и специфичностью в прогнозировании атеросклеротических поражений коронарных сосудов был патологический зубец Q, но степень прогноза была недостоверной (табл. 17).

Следовательно, лица с нормальной ЭКГ имели атеросклеротические изменения коронарного русла, включая два случая с тремя пораженными атеросклерозом сосудами. А при патологическом зубце Q на ЭКГ имелся достаточно большой процент неизмененных сосудов. Следовательно, контурные изменения ЭКГ у женщин с ИБС не отражали степень и вид коронарных поражений.

#### б) Велозргометрия

Данные ВЭМ имелись в 49 случаях. При проведении велозргометрии положительная проба имела место у 38 из 49 (77,6%) женщин с ишемической болезнью сердца. В группе лиц с неизмененными сосудами (n=15) положительный результат ВЭМ регистрировался у 12 (80,0%) человек, среди лиц с атеросклеротическими изменениями (n=23) – у 18 (78,3%) женщин, среди лиц с дистальным типом поражения коронарного русла (n=5) положительная проба ВЭМ регистрировалась у 4 женщин и среди лиц с извитостью сосудов (n=6) - у 4 женщин. Различий в частоте положительных результатов ВЭМ в группах с различными ангиографическими изменениями коронарных сосудов не выявлено.

#### с) Первая производная ЭКГ

Проанализирована величина САЖ в 40 случаях. В группе лиц с неизмененными сосудами (n=12) САЖ составила  $0,362 \pm 0,045$  мсек, у лиц с атеросклеротическими изменениями (n=21) САЖ составила  $0,370 \pm 0,051$  мсек. Среди лиц с прочими изменениями (извитостью сосудов, дистальным типом и мышечными мостиками) (n=7) САЖ составила  $0,380 \pm 0,053$  мсек. Значимо эти группы между собой по величине САЖ не отличались, но по сравнению со здоровыми (n=68) САЖ достоверно был ниже во всех ангиографических

**Сравнительная информативность (РОС – тест) ЭКГ - изменений  
в диагностике атеросклеротических поражений коронарного русла у  
женщин с ИБС в возрасте до 55 лет  
(диагностический стандарт - коронароангиография)**

<b>ЭКГ- изменения</b>	<b>Чувствительность</b>	<b>Специфичность</b>	<b>степень прогноза</b>
патологический зубец Q	70%	40%	<b>0,548</b>
депрессия сегмента ST	59%	33%	<b>0,452</b>
подъем ST без патологического зубца Q	50%	37%	<b>0,434</b>
интервал QT	82%	25%	<b>0,679*</b>
величина САЖ	76%	17%	<b>0,549</b>

Примечание: \* - показатель достоверен при уровне значимости  $p < 0,05$

Таблица 17

**Сравнительная информативность депрессии сегмента ST и величины САЖ в диагностике ИБС у женщин в возрасте до 55 лет (диагностический стандарт - контрольная группа)**

<b>Метод диагностики</b>	<b>Чувствительность</b>	<b>Специфичность</b>	<b>Степень прогноза</b>
депрессия сегмента ST	51%	57%	0,543
величина САЖ	78%	64%	0,700*

Примечание: \* - показатель достоверен при уровне значимости  $p < 0,001$

группах –  $0,427 \pm 0,032$  ( $p < 0,001$ ), включая группу неизмененных сосудов. Следовательно, по величине САЖ группа женщин ИБС с различными коронароангиографическими изменениями была относительно однородной и достоверно отличалась от здоровых. Коэффициент корреляции величины САЖ с клиническими формами ИБС в общей группе составил  $r = 0,407$  ( $p = 0,0001$ ).

При сравнении величины САЖ в разных ангиографических группах при различных клинических формах ИБС значимых различий не получено. Чувствительность была достоверно высокой, а специфичность величины САЖ в прогнозировании атеросклеротического поражения коронарных сосудов была низкой (табл.17).

#### d) Интервал QT

Длительность интервала QT определена в 59 случаях. Увеличение интервала QT выявлено всего у 46 (78,0%) из 59 обследованных женщин с ИБС. В электрокардиографических группах средний процент увеличения длительности интервала QT был наименьшим при нормальной ЭКГ ( $n=5$ ) -  $3,8 \pm 5,4$  % и наибольшим при патологическом зубце Q ( $n=10$ ) -  $13,7 \pm 7,9$  %, что было значимым при их сравнении ( $p=0,04$ ). При депрессии сегмента ST ( $n=38$ ) этот показатель составил  $9,9 \pm 8,3$ % и при подъеме сегмента ST без формирования патологического зубца Q ( $n=6$ ) -  $5,0 \pm 6,8$  %. Таким, образом, длительность интервала QT зависела от вида электрокардиографических изменений. Увеличение длительности QT в процентах от должных величин в ангиографических группах была следующей. Среди лиц с неизмененными сосудами ( $n=16$ ) увеличение интервала QT в среднем составило  $6,4 \pm 5,7$ %. При атеросклерозе коронарных сосудов ( $n=33$ ) среднее увеличение длительности QT составило  $10,8 \pm 7,9$ %. При прочих изменениях коронарных сосудов ( $n=10$ ) равнялось  $10,3 \pm 11,4$ %. Максимальное увеличение интервала QT наблюдалось у лиц с атеросклеротическим поражением четырех

среди лиц с атеросклерозом сосудов – 73,3% и 45,0% ( $p=0,027$ ) соответственно.

И, наоборот, среди лиц с нормальными параметрами ЭХОКС ( $n=23$ ) неизменные сосуды регистрировались у 4 (17,4%) женщин, атеросклеротические изменения 8 (34,8%) женщин, дистальный тип – у 5 (21,7%) женщин и извитость сосудов – у 6 (26,1%) женщин.

При концентрической ГЛЖ ( $n=29$ ) неизменные коронарные сосуды были у 9 (31,0%) женщин, атеросклеротические изменения – у 13 (44,8 %) женщин, дистальный тип – у 2 (6,9%) женщин, извитость сосудов – у 3 (10,3%) женщин и мышечные мостики у 2 (6,9%) женщин.

При дилатации левого желудочка ( $n=16$ ) неизменные сосуды регистрировались у 6 (37,5%) женщин, атеросклероз коронарных сосудов - у 8 (50,0%) женщин и по 1 случаю извитость сосудов (6,2%) и дистальный тип (6,2%). При фиброзных изменениях миокарда ( $n=2$ ) выявлялись по одному случаю неизменных сосудов и их атеросклеротическое поражение (трех-сосудистое).

Таким образом, лица с неизменными сосудами имели ту же частоту ремоделирования миокарда, что и лица с атеросклеротическим поражением сосудов. Среди лиц с атеросклеротическими поражениями сосудов наблюдались в основном ЭХОКС - признаки ГЛЖ. При дистальном типе и извитости сосудов преимущественно наблюдались нормальные показатели ЭХОКС. Для мышечных мостиков была характерна концентрическая ГЛЖ.

При нормальных параметрах ЭХОКС преимущественно регистрировались атеросклеротические изменения сосудов и их извитость. Среди лиц с концентрической ГЛЖ преобладали лица с атеросклерозом сосудов и неизменными сосудами. А при дилатации полости левого желудочка преимущественно регистрировалось атеросклеротическое поражение, в основном четыре пораженных сосуда.

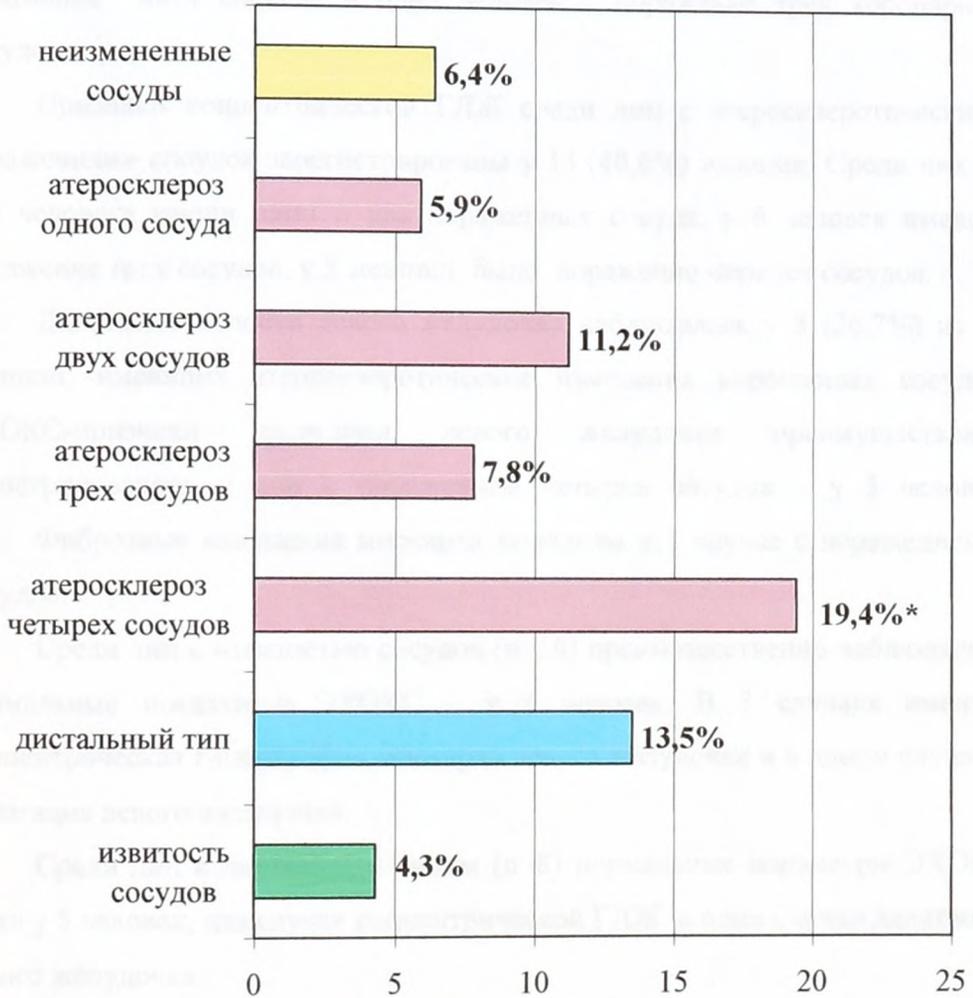
коронарных сосудов:  $19,4 \pm 5,0\%$  ( $n=8$ ), что было достоверно больше в сравнении с неизменными сосудами ( $p=0,0001$ ) (рис.23). В группах, разбитых по величине увеличения интервала QT на квартили, наблюдалось достоверное увеличение лиц с атеросклеротическими поражениями коронарных сосудов в четвертом квартиле (интервал 11,0% - 38,5%) по сравнению с первым квартилем (интервал от 0% до 2,5%) - 13 (92,9%) из 14 женщин и 6 (60,0%) из 10 человек. ( $p=0,05$ ). Коэффициент корреляции процентного увеличения QT с ангиографическими данными составил  $r=0,293$  ( $p=0,024$ ). Чувствительность и специфичность увеличения интервала QT в прогнозировании атеросклеротического поражения коронарных сосудов составила соответственно 82% и 25%, а степень прогноза была достоверной ( $p=0,05$ ) (табл.16).

Следовательно, увеличение длительности интервала QT было характерно для лиц, имеющих патологический зубец Q на ЭКГ. А из ангиографических изменений только атеросклеротические поражения коронарных сосудов значимо ассоциировались с увеличением длительности интервала QT.

#### е) Эхокардиоскопия

Сопоставлены результаты эхокардиоскопии ( $n=70$ ) с данными коронароангиографии. Так, при неизменных коронарных сосудах ( $n=20$ ) нормальные показатели толщины стенок и полостей сердца выявлены только у 4 (20,0%) человек. Ремоделирование миокарда по типу концентрической гипертрофии левого желудочка имелось у 9 (45,0%) женщин. Эксцентрическая гипертрофия или дилатация левого желудочка – у 6 (30,0%) человек. Один случай зарегистрирован фиброзных изменений миокарда (5,0%).

У лиц с атеросклеротическими изменениями сосудов ( $n=30$ ) нормальные параметры ЭХОКС выявлены у 8 (26,7%) человек. Среди них 4 случая у лиц с



Примечание: \* -  $p < 0,0001$  в сравнении с неизменными сосудами

**Рис.23** Процент увеличения длительности QT по данным ЭКГ при различных изменениях коронарного русла

поражением одного сосуда, 3 человека имели атеросклеротическое поражение двух сосудов и один человек – поражение трех коронарных сосудов.

Признаки концентрической ГЛЖ среди лиц с атеросклеротическими поражениями сосудов зарегистрированы у 13 (40,6%) женщин. Среди них по два человека имели один и два пораженных сосуда, у 6 человек имелось поражение трех сосудов, у 3 женщин было поражение четырех сосудов.

Дилатация полости левого желудочка наблюдалась у 8 (26,7%) из 30 женщин, имеющих атеросклеротические изменения коронарных сосудов. ЭХОКС-признаки дилатации левого желудочка преимущественно регистрировались у лиц с поражением четырех сосудов – у 5 человек.

Фиброзные изменения миокарда выявлены в 1 случае с поражением 3 сосудов.

Среди лиц с извитостью сосудов ( $n=10$ ) преимущественно наблюдались нормальные показатели ЭХОКС – у 6 человек. В 3 случаях имелась концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка и в одном случае – дилатация левого желудочка.

Среди лиц с дистальным типом ( $n=8$ ) нормальные параметры ЭХОКС были у 5 человек, два случая концентрической ГЛЖ и один случай дилатации левого желудочка.

У больных с мышечными мостиками ( $n=2$ ) оба случая имели ЭХОКС-признаки концентрической ГЛЖ. При сравнении (критерием Манна-Уитни) объединенной группы лиц с прочими изменениями (извитость сосудов, дистальный тип, мышечные мостики) ( $n=20$ ) с лицами с неизменными сосудами ( $n=20$ ) и лицами с атеросклеротическим поражением ( $n=30$ ), выявлено достоверное увеличение числа ремоделирования миокарда среди лиц с неизменными коронарными сосудами в сравнении с лицами, имеющих прочие изменения коронарного русла - 80,0% и 45,0% ( $p=0,018$ ) и

среди лиц с атеросклерозом сосудов – 73,3% и 45,0% ( $p=0,027$ ) соответственно.

И, наоборот, среди лиц с нормальными параметрами ЭХОКС ( $n=23$ ) неизменные сосуды регистрировались у 4 (17,4%) женщин, атеросклеротические изменения 8 (34,8%) женщин, дистальный тип – у 5 (21,7%) женщин и извитость сосудов – у 6 (26,1%) женщин.

При концентрической ГЛЖ ( $n=29$ ) неизменные коронарные сосуды были у 9 (31,0%) женщин, атеросклеротические изменения – у 13 (44,8 %) женщин, дистальный тип – у 2 (6,9%) женщин, извитость сосудов – у 3 (10,3%) женщин и мышечные мостики у 2 (6,9%) женщин.

При дилатации левого желудочка ( $n=16$ ) неизменные сосуды регистрировались у 6 (37,5%) женщин, атеросклероз коронарных сосудов - у 8 (50,0%) женщин и по 1 случаю извитость сосудов (6,2%) и дистальный тип (6,2%). При фиброзных изменениях миокарда ( $n=2$ ) выявлялись по одному случаю неизменных сосудов и их атеросклеротическое поражение (трех-сосудистое).

Таким образом, лица с неизменными сосудами имели ту же частоту ремоделирования миокарда, что и лица с атеросклеротическим поражением сосудов. Среди лиц с атеросклеротическими поражениями сосудов наблюдались в основном ЭХОКС - признаки ГЛЖ. При дистальном типе и извитости сосудов преимущественно наблюдались нормальные показатели ЭХОКС. Для мышечных мостиков была характерна концентрическая ГЛЖ.

При нормальных параметрах ЭХОКС преимущественно регистрировались атеросклеротические изменения сосудов и их извитость. Среди лиц с концентрической ГЛЖ преобладали лица с атеросклерозом сосудов и неизменными сосудами. А при дилатации полости левого желудочка преимущественно регистрировалось атеросклеротическое поражение, в основном четыре пораженных сосуда.

### 3.3.4 КАГ и биохимические показатели крови

Результаты уровня холестерина крови имелись в 63 случаях (77,8%). Содержание холестерина в различных ангиографических группах было следующим. Среди лиц с неизменными сосудами (n=18) среднее значение холестерина крови составило  $5,2 \pm 1,3$  ммоль/л. В группе лиц с атеросклеротическими изменениями сосудов (n=28) -  $6,4 \pm 2,0$  ммоль/л: при одном пораженном сосуде (n=8) -  $6,3 \pm 1,8$  ммоль/л; при двух сосудах (n=4) -  $7,0 \pm 1,9$  ммоль/л; при трех сосудах (n=10) -  $6,5 \pm 2,4$  ммоль/л; при четырех сосудах (n=6) -  $5,7 \pm 1,7$  ммоль/л. Среди лиц с извитостью сосудов (n=9) -  $6,2 \pm 1,5$  ммоль/л; при дистальном типе (n=7)  $5,9 \pm 1,7$  ммоль/л; при мышечном мостике (n=1) -  $5,0$  ммоль/л. Достоверных различий в уровне холестерина между ангиографическими группами не получено, хотя тенденция к его увеличению наблюдалась преимущественно у лиц с атеросклеротическими изменениями коронарных сосудов (табл.18).

Уровень глюкозы исследован у 76 человек (93,8%). Среди лиц с неизменными сосудами (n=24) содержание глюкозы составило  $5,3 \pm 1,2$  ммоль/л. Среди лиц с атеросклеротическими изменениями сосудов (n=33) уровень глюкозы был равен  $5,9 \pm 2,3$  ммоль/л: при одном сосуде (n=8) -  $4,7 \pm 0,6$  ммоль/л; при двух сосудах (n=7) -  $6,0 \pm 2,6$  ммоль/л; при трех сосудах (n=10) -  $5,7 \pm 1,1$  ммоль/л; при четырех сосудах (n=8) -  $7,5 \pm 3,4$  ммоль/л. Среди лиц с извитостью сосудов (n=9) -  $4,9 \pm 0,4$  ммоль/л. При дистальном типе (n=7) -  $5,3 \pm 1,7$  ммоль/л. При мышечном мостике (n=3) -  $4,4 \pm 0,2$  ммоль/л. Достоверных различий в уровне глюкозы между ангиографическими группами не выявлено, максимальный её уровень наблюдался среди лиц с атеросклеротическими изменениями при поражении четырех сосудов (табл.18).

Содержание гемоглобина крови определено у 62 человек (76,5%). Среди лиц с неизменными сосудами (n=21) уровень гемоглобина был равен

## Биохимические показатели крови в ангиографических группах

Биохимические показатели крови	коронароангиография		
	Неизмененные коронарные сосуды	Атеросклеротические поражения сосудов	Дистальный тип, извитость и мышечные мостики
	М±σ n	М±σ n	М±σ n
холестерин (моль/л)	5,2±1,3 n=18	6,4±2,0 n=28	6,0±1,6 n=17
глюкоза (моль/л)	5,3±1,2 n=24	5,9±2,3 n=33	5,0±1,0 n=19
гемоглобин (г/л)	121,5±15,8 n=21	122,00±21,5 n=32	126,0±16,5 n=9
калий (мэкв/л)	4,3±0,6 n=23	4,6±0,5* n=33	4,3±0,3 n=20
кальций (мэкв/л)	1,06±0,1 n=10	1,04±0,09 n=24	1,03±1,06 n=8
<b>ВСЕГО</b>	<b>n=24</b>	<b>n=36</b>	<b>n=21</b>

Примечание: М – среднее арифметическое; σ – стандартное отклонение

\* - p=0,038 в сравнении с лицами с неизмененными сосудами

121,5±15,8 г/л. У лиц с атеросклеротическими изменениями сосудов (n=32) уровень гемоглобина составил 122,0±21,5 г/л: при поражении одного сосуда (n=9) - 123±19,4 г/л; при поражении двух сосудов (n=6) - 107±18,2 г/л; при поражении трех сосудов (n=9) - 120±27,5 г/л; при четырех сосудах (n=8) - 133±13,0 г/л. При извитости сосудов (n=2) - 138±17,0 г/л. При дистальном типе (n=6) - 120±16,0 г/л. При мышечном мостике (n=1) - 137 г/л. Значимых различий в уровне гемоглобина между ангиографическими группами не получено. Максимальный уровень гемоглобина имелся у лиц с прочими изменениями коронарного русла, а наименьший – у лиц с неизменными сосудами.

Среднее содержание калия крови исследовано у 76 человек (93,8%) и в ангиографических группах значимо различалось. В группе лиц с атеросклеротическими изменениями сосудов (n=33) содержание калия крови было достоверно большим, чем у лиц с неизменными сосудами (n=23), соответственно – 4,6±0,5 ммоль/л и 4,3±0,6 ммоль/л (p=0,038). В группе лиц с атеросклеротическим поражением коронарных сосудов при одном, двух, трех и четырех пораженных сосудах уровень калия крови регистрировался в пределах от 4,6 ммоль/л до 4,7 ммоль/л. При извитости сосудов (n=10) уровень калия был равен - 4,4±0,3 ммоль/л. При дистальном типе (n=7) - 4,2±0,2 ммоль/л. При мышечном мостике (n=3) - 4,3±0,2 ммоль/л. То есть, при атеросклерозе коронарных сосудов уровень калия крови был максимальным при сравнении со всеми другими ангиографическими изменениями.

Содержание кальция крови определено в 42 случаях (51,8%). Среди лиц с неизменными сосудами (n=10) по сравнению с лицами с атеросклеротическими изменениями коронарных сосудов (n=24) составило соответственно – 1,06±0,1 ммоль/л и 1,04±0,1 ммоль/л (p>0,5): при поражении одного сосуда (n=7) - 1,09±0,11 ммоль/л; при двух сосудах (n=4) - 1,02±0,08 ммоль/л; при трех сосудах (n=8) - 1,04±0,06 ммоль/л; при четырех сосудах

(n=5) -  $0,97 \pm 0,06$  ммоль/л. При извитости сосудов (n=2) -  $1,07 \pm 0,03$  ммоль/л. При дистальном типе (n=5) -  $1,01 \pm 0,07$  ммоль/л. При мышечном мостике (n=1) -  $1,02$  ммоль/л. То есть, минимальный уровень кальция имелся у лиц с четырьмя пораженными атеросклерозом коронарными сосудами, а максимальный уровень - у лиц с поражением одного сосуда.

Таким образом, в ангиографических группах достоверные различия в биохимических показателях были выявлены только в отношении содержания калия крови, который был больше в группе лиц с атеросклеротическими изменениями. В этой же группе выявлена тенденция к повышению холестерина и глюкозы крови и тенденция к уменьшению содержания кальция. Корреляционный коэффициент коронароангиографических изменений с биохимическими показателями был достоверным только при взаимосвязи с холестерином ( $r=0,317$   $p=0,016$ ), глюкозой крови ( $r=0,265$   $p=0,021$ ) и калием крови ( $r=-0,311$   $p=0,006$ ).

### 3.3.5 КАГ и метаболиты оксида азота крови

Исследование на определение содержания метаболитов оксида азота проведено у 32 женщин с ИБС со средним возрастом  $47 \pm 2,1$  лет. Из них 14 женщин имели стенокардию и 18 женщин - ИМ. Развитие ИБС у исследуемых женщин сочеталось с АГ в 81,2% случаев (у 26 из 32 больных).

Уровень метаболитов оксида азота в исследуемой группе женщин представлен в таблице 19. Концентрация метаболитов NO в группе женщин с ИБС в сравнении с контрольной группой (n=35) оказалась значительно ниже: нитритов -  $0,214 \pm 0,02$  и  $0,295 \pm 0,01$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ) и нитратов -  $2,405 \pm 0,15$  и  $3,450 \pm 0,88$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ), как в целом в группе, так и в каждой отдельной клинической форме ИБС. Содержание метаболитов NO между лицами с разными нозологическими формами ИБС достоверно не отличалось.

При сопоставлении концентрации нитритов и нитратов с результатами КАГ (табл.20) установлено, что даже среди лиц с неизменными сосудами (n=9) содержание метаболитов NO было достоверно ниже, чем в контрольной группе: нитритов –  $0,224 \pm 0,02$  и  $0,295 \pm 0,01$  ( $p=0,001$ ) и нитратов –  $2,453 \pm 0,17$  и  $3,45 \pm 0,88$  ( $p=0,002$ ). В группе с измененными коронарными сосудами (n=23) также выявлено достоверное снижение нитритов  $0,210 \pm 0,02$  ( $p=0,001$ ) и нитратов  $2,386 \pm 0,14$  ( $p=0,001$ ) в сравнении с контрольной группой, среди них у лиц с атеросклеротическими изменениями сосудов (n=17) нитриты составили  $0,209 \pm 0,02$  ( $p=0,001$ ) и нитраты –  $2,385 \pm 0,16$  ( $p=0,001$ ), а у лиц с дистальным типом и извитостью сосудов (n=6) – нитриты  $0,213 \pm 0,02$  ( $p=0,001$ ) и нитраты –  $2,388 \pm 0,11$  ( $p=0,006$ ). Внутри группы больных ИБС наиболее низкие концентрации нитритов наблюдались у лиц с атеросклеротическими изменениями сосудов, у них выявлена тенденция к прогрессивному снижению нитратов с увеличением числа пораженных сосудов. Между количественным поражением коронарных сосудов и содержанием нитрата в крови зарегистрирована достоверная сильная обратная корреляционная связь линейного характера: коэффициент Спирмена составил:  $r = - 0,900$ , чувствительность  $0,549$ ,  $p=0,037$ . При сравнении двух групп – ИБС с АГ (n=26) и ИБС без АГ (n=6) с контрольной группой, выявлено достоверное снижение метаболитов NO в обеих группах: у лиц с АГ нитриты составили  $0,215 \pm 0,02$  ( $p=0,001$ ) и нитраты –  $2,416 \pm 0,16$  ( $p=0,001$ ), у лиц без АГ – нитриты  $0,213 \pm 0,02$  ( $p=0,01$ ) и нитраты  $2,353 \pm 0,12$  ( $p=0,004$ ). Значимость различий с контрольной группой наблюдалась во всех подгруппах, с неизменными сосудами, с атеросклеротическими изменениями, дистальным типом и извитостью сосудов на уровне значимости  $p=0,001$ . Между группами лиц с АГ и без АГ достоверных различий в содержании NO не выявлено, включая лиц с атеросклеротическими изменениями сосудов и

Таблица 19

**Уровень метаболитов оксида азота в зависимости от характера изменений коронарного русла у женщин с ИБС**

Метаболиты оксида азота	Контрольная группа женщин	Ишемическая болезнь сердца (коронароангиография)			Всего ИБС
		Неизмененные коронарные сосуды	Дистальный тип, извитость и мышечные мостики	Атеросклеротическое поражение сосудов	
	М ± σ	М ± σ	М ± σ	М ± σ	М ± σ
Нитрит (NO <sub>2</sub> )	0,295±0,01	0,224±0,02*	0,213±0,02*	0,209±0,02*	0,214±0,02*
Нитрат (NO <sub>3</sub> )	3,450±0,29	2,453±0,17*	2,388±0,11*	2,385±0,16*	2,405±0,15*
	<b>n=35</b>	<b>n=9</b>	<b>n=6</b>	<b>n=17</b>	<b>n=32</b>

Примечание: М—среднее арифметическое; σ—стандартное отклонение;

\* - p<0,001 в сравнении с контрольной группой

Таблица 20

## Содержание метаболитов оксида азота у женщин с ИБС

Метаболиты оксида азота	Контрольная группа женщин  M±σ	Ишемическая болезнь сердца			
		стенокардия	Не Q-ИМ	Q-ИМ	всего ИБС
		M±σ	M±σ	M±σ	M±σ
Нитрит (NO <sub>2</sub> )	0.295±0.01	0.214±0.02*	0.216±0.02*	0.212±0.03*	0.214±0.02*
Нитрат (NO <sub>3</sub> )	3.45±0.29	2.409±0.15*	2.403±0.15*	2.400±0.17*	2.405±0.15*
	n=35	n=14	n=9	n=9	n=32

Примечание: M—среднее арифметическое; σ—стандартное отклонение;

\* - p<0,001 в сравнении с контрольной группой

лиц с дистальным типом и извитостью сосудов. Только у лиц с не Q-ИМ (n=9) с неизменными сосудами величина нитратов была достоверно выше по сравнению с лицами, имеющими атеросклеротические изменения коронарных сосудов –  $2,56 \pm 0,07$  и  $2,27 \pm 0,08$  ( $p=0,018$ ).

Таким образом, нарушение метаболизма оксида азота у женщин с ИБС выявляется как на фоне измененных, так и неизмененных коронарных сосудов, в сочетании с АГ и без АГ. У лиц с атеросклеротическими изменениями коронарных сосудов регистрируется максимальное снижение концентрации оксида азота в крови, прямо пропорциональное числу пораженных сосудов.

### **3.3.6 Резюме**

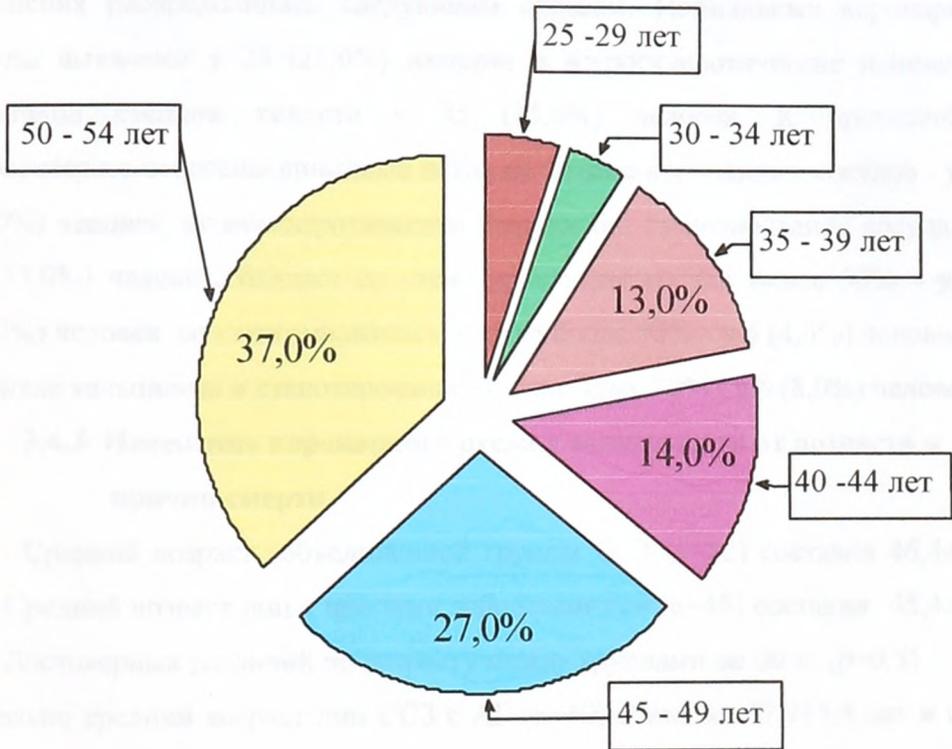
Таким образом, состояние коронарного русла у женщин с ИБС тесно взаимосвязано с наличием тех или иных факторов риска. В группах со средней степенью анемии, ЖКБ, МЕН, КУР, оперативных вмешательствах на щитовидной железе преобладали лица с атеросклеротическими изменениями сосудов. а в группе с легкой степенью анемии, заболеваниями придатков, стрессе преобладали лица с неизменными сосудами. Состояние коронарного русла достоверно коррелировало с величиной электрокардиографического показателя QT, уровнями холестерина, глюкозы и калия крови. А такие показатели, как электрокардиографические контурные изменения, нагрузочные пробы, скоростные показатели электрической активности сердца, результаты эхокардиоскопии и содержание метаболитов оксида азота в крови указывали на общие тенденции, характерные для лиц ИБС при сравнении с контрольной группой женщин, вне зависимости от характера поражения коронарного русла. Следовательно, последние инструментальные и биохимические показатели являются маркерами структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы у женщин с ИБС, но не характера поражения коронарных сосудов.

### **3.4. Результаты аутопсии сердечно-сосудистой системы женщин, умерших от разных причин**

#### **3.4.1 Характеристика материала**

Материалом исследования послужили архивные истории болезни умерших женщин в возрасте 25-55 лет (средний возраст  $45,9 \pm 7,1$  лет) с результатами секционного исследования. Всего методом случайной выборки проанализировано 100 историй болезней больных, находившихся на лечении и умерших в ГКБ №3 за 1998-2000 годы. Это составило 87,0% от числа аутопсий женщин данного возраста ( $n=115$ ) за эти годы в клинике или 27,8% от числа патологоанатомических вскрытий женщин данного возраста за три года по городу Челябинску ( $n=360$ ). Возрастная структура секционных случаев представлена на рис.24. Лица в возрасте до 40 лет составили 22 (22,0%) человека со средним возрастом  $34,8 \pm 3,5$  лет и соответственно лица старше 40 лет – 78 (78,0%) человек со средним возрастом  $49,0 \pm 4,0$  лет.

Исследуемый материал был систематизирован по причинам смерти на пять групп. К группе сердечно-сосудистых заболеваний с АГ (ССЗ с АГ) ( $n=40$ ) отнесены случаи ОНМК с АГ, ТЭЛА на фоне врожденного порока сердца, варикозной болезни, ожирения, СД, ГБ, ревматизм, ИБС, включая ОИМ, разрыв аневризмы дуги аорты и грудного отдела аорты. В группу ССЗ без АГ ( $n=12$ ) включены ОНМК, ТЭЛА, миокардит. Среди лиц с ССЗ ( $n=52$ ) имелись 9 случаев ИБС, из них 7 женщин с ОИМ. В группу других хронических заболеваний, не связанных с сердечно-сосудистой патологией (ХЗ) ( $n=27$ ) вошли заболевания ЖКТ, хроническая почечная недостаточность, ХОБЛ, цирроз печени, оперативные вмешательства по поводу гинекологических заболеваний, системные заболевания ЦНС. Отдельно выделены группа опухолей различной локализации ( $n=13$ ) и группа метаболических причин ( $n=8$ ), связанных с алкогольной болезнью, сепсисом



**Рис. 24** Возрастная структура секционных случаев

на фоне флегмоны шеи, комой при сахарном диабете 1 типа в возрасте до 30 лет (рис.4).

### **3.4.2 Патоморфологические изменения коронарных сосудов**

По результатам визуальной оценки коронарного русла найденные изменения распределились следующим образом. Нормальные коронарные сосуды выявлены у 25 (25,0%) женщин и атеросклеротические изменения различной степени тяжести у 75 (75,0%) человек. К проявлениям атеросклероза отнесены липидные пятна на интима коронарных сосудов - у 26 (26,0%) человек, атеросклеротические бляшки без стенозирования сосуда - у 13 (13,0%) человек, бляшки со стенозированием сосуда менее 50% - у 24 (24,0%) человек, со стенозированием сосуда более 50% - у 4 (4,0%) человек и развитие кальциноза и стенозирования сосуда более 70% - у 8 (8,0%) человек.

### **3.4.3 Изменения коронарного русла в зависимости от возраста и причин смерти**

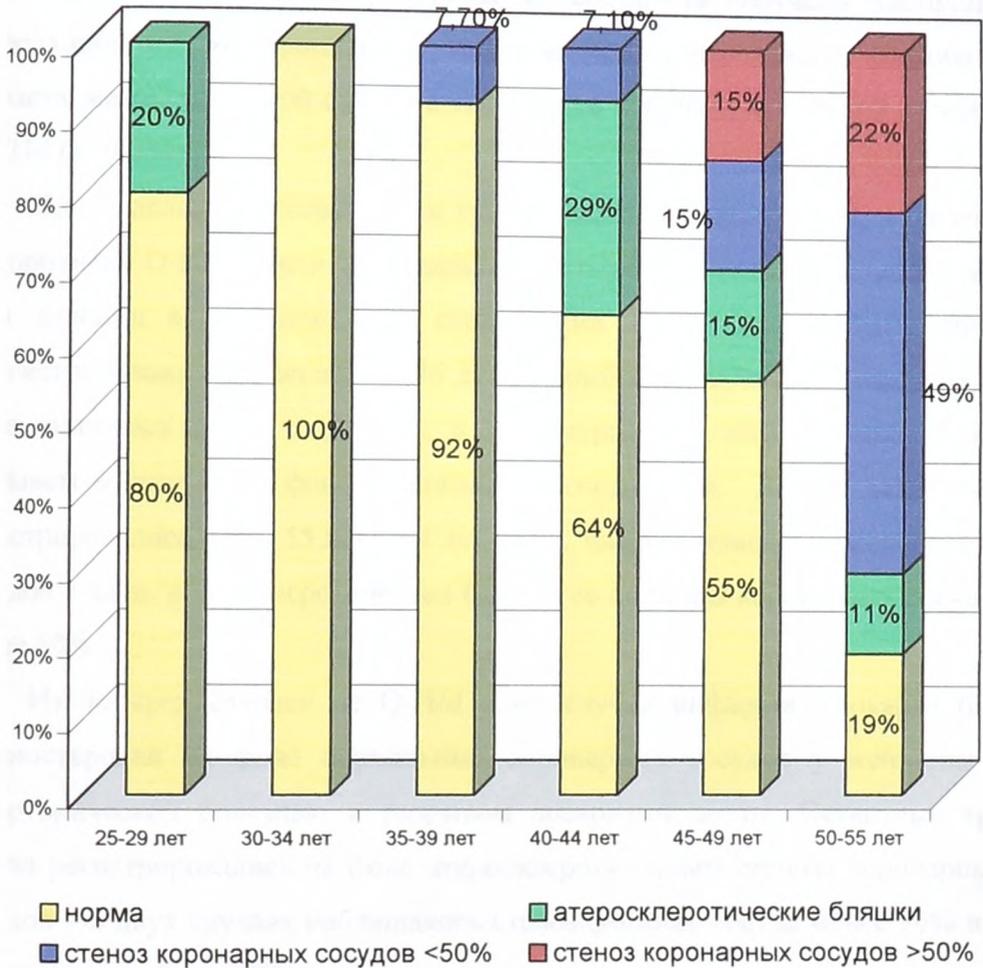
Средний возраст объединенной группы ССЗ (n=52) составил  $46,4 \pm 6,7$  лет. Средний возраст лиц с прочими заболеваниями (n=48) составил  $45,4 \pm 7,6$  лет. Достоверных различий по возрасту между группами не было ( $p=0,5$ ). Отдельно средний возраст лиц ССЗ с АГ (n=40) составил  $47,9 \pm 5,5$  лет и был достоверно выше по сравнению с лицами без АГ (n=12) -  $41,2 \pm 7,8$  лет ( $p=0,05$ ). Средний возраст лиц с ИБС (n=9) составил  $52,4 \pm 3,0$  лет: с Q-ИМ (n=3) -  $51,7 \pm 4,9$  лет, с не Q-ИМ (n=4) -  $52,0 \pm 2,2$  лет и со стенокардией (n=2) -  $54,5 \pm 0,7$  лет.

В группе с ХЗ (n=27) средний возраст равнялся  $45,8 \pm 7,3$  лет; в группе опухолей (n=13) -  $48,0 \pm 6,0$  лет; в группе метаболических причин (n=8) -  $38,9 \pm 10,5$  лет. При множественном сравнении всех групп средний возраст достоверно отличался только между группой ССЗ с АГ (n=40) и группой метаболических причин (n=8) ( $p=0,026$ ). Состояние коронарных сосудов оценивалось среди лиц моложе и старше 40 лет, а также отдельно в каждой

группе причин смерти. У лиц до 40 лет ( $n=22$ ) зарегистрированы преимущественно нормальные коронарные сосуды – у 20 (90,9%) человек: норма – у 12 (54,5%) человек и липидные пятна – у 8 (36,4%) человек. В одном случае (4,5%) имелись атеросклеротические изменения: женщина 30 лет с атеросклеротическими бляшками без изменения просвета сосуда с диагнозом алкоголизма. Второй случай (4,5%) – изменения коронарного русла по типу атеросклеротических бляшек со стенозированием сосуда менее 50% зарегистрирован у женщины 39 лет с диагнозом острого нарушения мозгового кровообращения на фоне артериальной гипертонии.

После 40 лет ( $n=78$ ) нормальные коронарные сосуды регистрировались у 31 (39,7%) женщин: норма – у 13 (16,7%) женщин и липидные пятна – у 18 (23,1%) женщин. А атеросклеротические поражения коронарных сосудов наблюдались соответственно у 47 из 78 (60,2%) женщин: бляшки сосудов – у 12 (15,4%) человек, бляшки со стенозированием сосуда менее 50% - у 23 (29,5%) человек, бляшки со стенозированием сосуда более 50% - у 4 (5,1%) человек и кальциноз и стенозирование более 70% - у 8 (10,3%) человек. Частота коронарных изменений в возрастных группах достоверно увеличивалась с возрастом ( $p=0,0001$ ). Коэффициент корреляции между изменениями коронарных сосудов и возрастом составил  $r=0,564$  ( $p=0,001$ ). Состояние коронарного русла у женщин в зависимости от возраста отражено на рисунке 25.

При изучении состояния коронарных сосудов в пяти группах причин смерти, найдено, что частота измененных коронарных сосудов была достоверно выше в группе ССЗ с АГ ( $n=40$ ) в сравнении с группой ССЗ без АГ ( $n=12$ ), где зарегистрирован только один случай тяжелого атеросклероза – кальциноз и стеноз просвета сосуда более 70%: 67,5% и 8,1% ( $p=0,001$ ). То есть, у лиц с ССЗ без АГ значительно чаще регистрировались нормальные коронарные сосуды, возможно вследствие молодого возраста



**Рис.25** Изменения коронарных сосудов у женщин в разных возрастных группах (по данным аутопсии)

этой группы. При сравнении с другими группами значимых различий в частоте измененных коронарных сосудов не получено. Частичный корреляционный коэффициент с исключением контрольного фактора – возраста, между причиной смерти и состоянием коронарных сосудов составил  $r=0,214$  ( $p=0,034$ ).

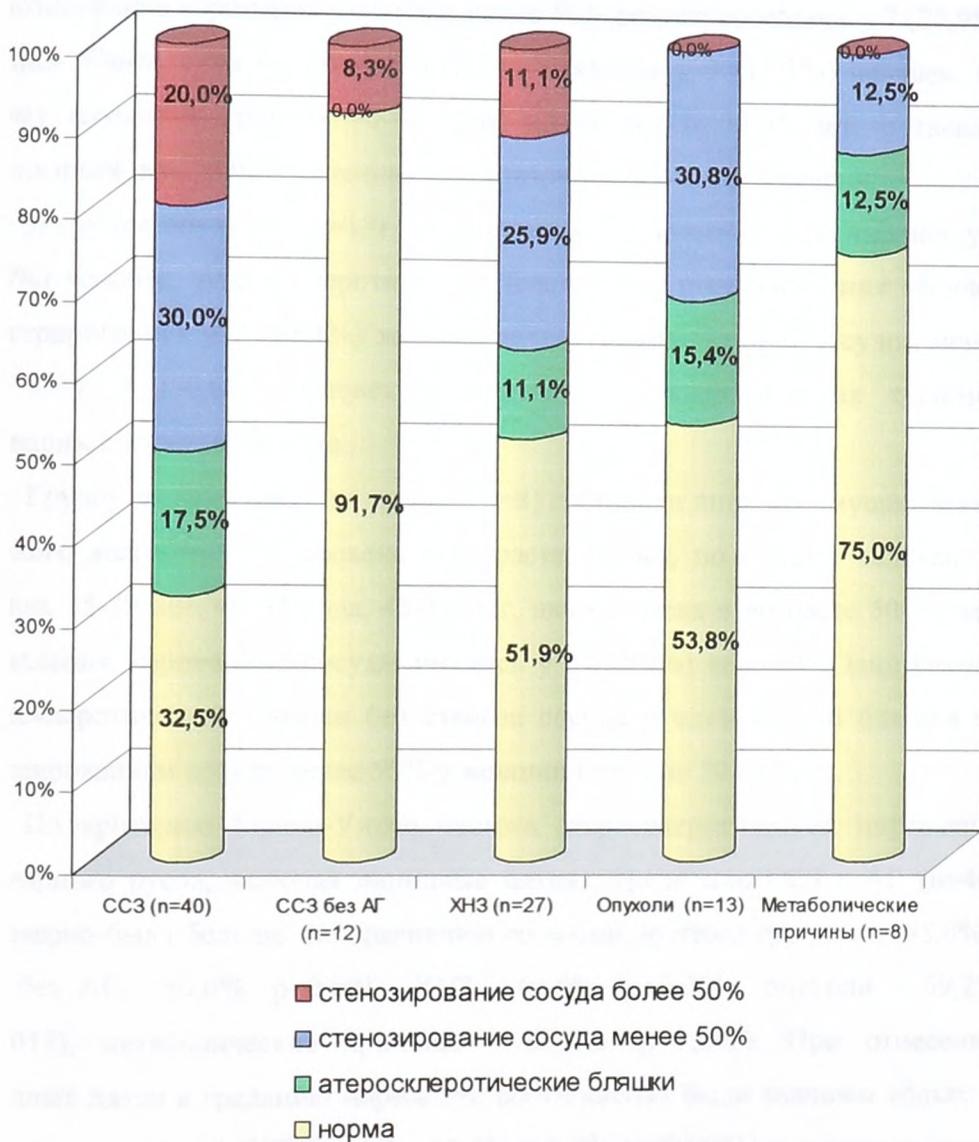
При отдельном рассмотрении группы женщин с ИБС ( $n=9$ ), выявлено, что признаки Q-ИМ имели три женщины, четыре женщины - не Q-ИМ и у двух женщин в анамнезе была стенокардия. Среди лиц с Q-ИМ ( $n=3$ ) зарегистрирована одна женщина 46 лет с тромбозом коронарных сосудов на фоне липидных пятен с исходом в трансмуральный инфаркт миокарда с разрывом миокарда на фоне артериальной гипертонии. Другие два случая регистрировались у лиц 55 лет и 54 лет с ИБС на фоне изменений коронарных сосудов в виде атеросклеротических бляшек со стенозом коронарных сосудов менее 50%.

Из четырех случаев не Q-ИМ один случай инфаркта миокарда был диагностирован на фоне нормальных коронарных сосудов у женщины с гипертонической болезнью и разрывом аневризмы аорты. Остальные три случая регистрировались на фоне атеросклеротического стеноза коронарных сосудов – в двух случаях наблюдалось стенозирование сосуда менее 50% и в одном случае - более 50%.

Стенокардия регистрировалась у двух женщин с атеросклеротическим стенозом сосудов менее 50% на фоне артериальной гипертонии.

Таким образом, секционные данные указывают на относительно большую частоту нормальных и малоизмененных коронарных сосудов. Из 9 случаев ИБС только у одной женщины имелось стенозирование сосуда атеросклеротической бляшкой более 50%.

Состояние коронарного русла у лиц с несердечной патологией было следующим (рис.26). В группе лиц с ХНЗ ( $n=27$ ) нормальные коронарные



**Рис. 26** Коронарные изменения у женщин с различными причинами смерти (по данным аутопсии)

сосуды имелись у 14 (51,8%) женщин. Атеросклеротические бляшки без стенозирования сосудов имелись у 3 (11,1%) человек. Стенозирование коронарных сосудов менее 50% регистрировалось у 7 (25,9%) женщин. Самая тяжелая степень стеноза выявлена у 3 (11,1%) человек, по одному случаю в группах 40-44 года, 45-49 лет и 50-55 лет, с такими нозологиями, как ХОБЛ, почечная недостаточность и цирроз печени.

В группе опухолей (n=13) нормальные коронарные сосуды имелись у 7 (53,8%) человек. Атеросклеротические бляшки без стенозирования сосудов регистрировались у 2 (15,4%) женщин и со стенозированием сосудов менее 50% - у 4 (30,8%) человек. Тяжелых атеросклеротических стенозов коронарных сосудов не было.

Группу метаболических причин (n=8) составили лица преимущественно молодого возраста – 3 человека в возрасте 30 лет, по одному человеку в группах 35-39 лет, 40-44 года, 45-49 лет, два человека в возрасте 50-55 лет. Нормальные коронарные сосуды имелись у 6 (75,0%) человек. Один случай атеросклеротической бляшки без стеноза сосуда и один случай бляшки со стенозированием сосуда менее 50% у женщин в группе 50 - 55 лет.

По критерию Манна-Уитни частота атеросклеротических поражений коронарного русла, включая липидные пятна, среди лиц ССЗ с АГ (n=40) достоверно была больше по сравнению со всеми другими группами (95,0%): ССЗ без АГ - 50,0% (p=0,001), ХНЗ - 63,0% (p=0,001), опухоли – 69,2% (p=0,012), метаболические причины – 62,5% (p=0,007). При отнесении липидных пятен в градацию нормы эти соотношения были значимы только в сравнении с группой ССЗ без АГ – 67,5% и 8,3% (p=0,0001) и между группой ССЗ без АГ и группой ХНЗ – 8,3% и 48,1% (p=0,05) и группой опухолей – 8,3% и 46,2% (p=0,05). Таким образом, наибольшее число малоизмененных коронарных сосудов имелось у лиц с ССЗ без АГ и среди лиц с метаболическими причинами. Наименьшее число нормальных сосудов было у

лиц в группе ССЗ с АГ. Поражения коронарного русла, включая стенотические поражения сосудов, были более всего свойственны группе лиц с ССЗ в сочетании с АГ. Следовательно, на степень поражения коронарного русла оказывал сильное влияние не только такой фактор, как возраст, но и нозологическая форма заболевания, которая привела к смерти. При проведении частичного корреляционного анализа с исключением влияния возраста, имелась достоверная слабая связь между степенью изменений коронарного русла и нозологической формой заболевания. Особенностью изменений коронарного русла среди лиц с ИБС явилась большая частота неизмененных и малоизмененных коронарных сосудов при наличии ОИМ.

#### **3.4.4 Состояние коронарного русла при различных факторах риска**

Из факторов риска изучались ИМТ, АГ, КУР, ЛН, ГЛ, АН, ЖКБ, ГИН, ЦЖ и сочетания – ИМТ+АГ, ИМТ+ЛН, ИМТ+ГЛ, ИМТ+АГ+ЛН, ИМТ+АГ+ГЛ, ИМТ+АГ+ЛН+ГЛ. Частота факторов риска изучалась среди лиц с измененными сосудами (n=49) в сравнении с группой лиц, имеющих нормальные сосуды (n=51). Среди лиц с измененными коронарными сосудами достоверно чаще регистрировались: АГ – у 38 (77,6%) в сравнении с 19 (37,3%) (p=0,0001); ИМТ – у 24 (49,0%) в сравнении с 15 (29,4%) (p=0,045); ЛН – у 8 из 19 (42,1%) в сравнении с 2 из 18 (11,1%) (p=0,034); сочетание АГ+ИМТ – у 21 (42,9%) в сравнении с 6 (11,8%) (p=0,0001); ИМТ+ЛН – у 6 из 19 (31,6%) в сравнении с 1 из 18 (5,6%) (p=0,043); ИМТ+ГЛ – у 13 из 34 (38,2%) в сравнении с 6 из 37 (16,2%) (p=0,036); ИМТ+АГ+ЛН – у 5 из 18 (27,8%) в сравнении с 0 из 18 (0%) (p=0,016); ИМТ+АГ+ГЛ – у 12 из 34 (35,3%) в сравнении с 2 из 37 (5,4%) женщин (p=0,002). Частота изучаемых факторов риска среди когорты умерших женщин представлена в табл.21. Частота таких факторов, как АН, ГИН, ГЛ, ЖКБ, КУР, СД, ЦЖ, МЕН и сочетания ИМТ+АГ+ГЛ+ЛН имела тенденцию к увеличению среди лиц с измененными коронарными сосудами. Среди лиц с измененными сосудами (n=49) частота

Таблица 21

## Частота факторов риска в возрастных тритилях секционных случаев

Факторы риска	возраст			
	первый тритиль	второй тритиль	третий тритиль	всего
	36, 7±4,3 лет n=31	47,7±1,9 лет n=38	52,9±1,4 лет n=31	45,9±7,0 лет n=100
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Артериальная гипертония	12 (38,7)	24 (63,2)*	21 (67,7)*	57 (57,0)
Избыточная масса тела	9 (29,0)	12 (31,6)	18 (58,1)	39 (39,0)
Курение	6 (19,4)	2 (5,3)	3 (9,7)	11 (11,0)
Липидные нарушения	2 (22,2)	5 (33,3)	3 (23,1)	10 (27,0)
Патологическая менопауза	0	6 (50,0)*	2 (10,5)* **	8 (24,2)
Гликемия	10 (40,0)	10 (50,0)	11 (44,0)	31 (44,3)
Гинекологические заболевания	3 (30,0)	6 (60,0)	-	10 (10)
Анемия	12 (44,4)	13 (46,4)	14 (53,8)	39 (48,1)
Патология щитовидной железы	2 (6,7)	6 (15,8)	5 (16,1)	13 (13,1)
Желчнокаменная болезнь	2 (6,5)	3 (7,9)	6 (19,4)	11 (11,0)
	<b>n=31</b>	<b>n=38</b>	<b>n=31</b>	<b>n=100</b>

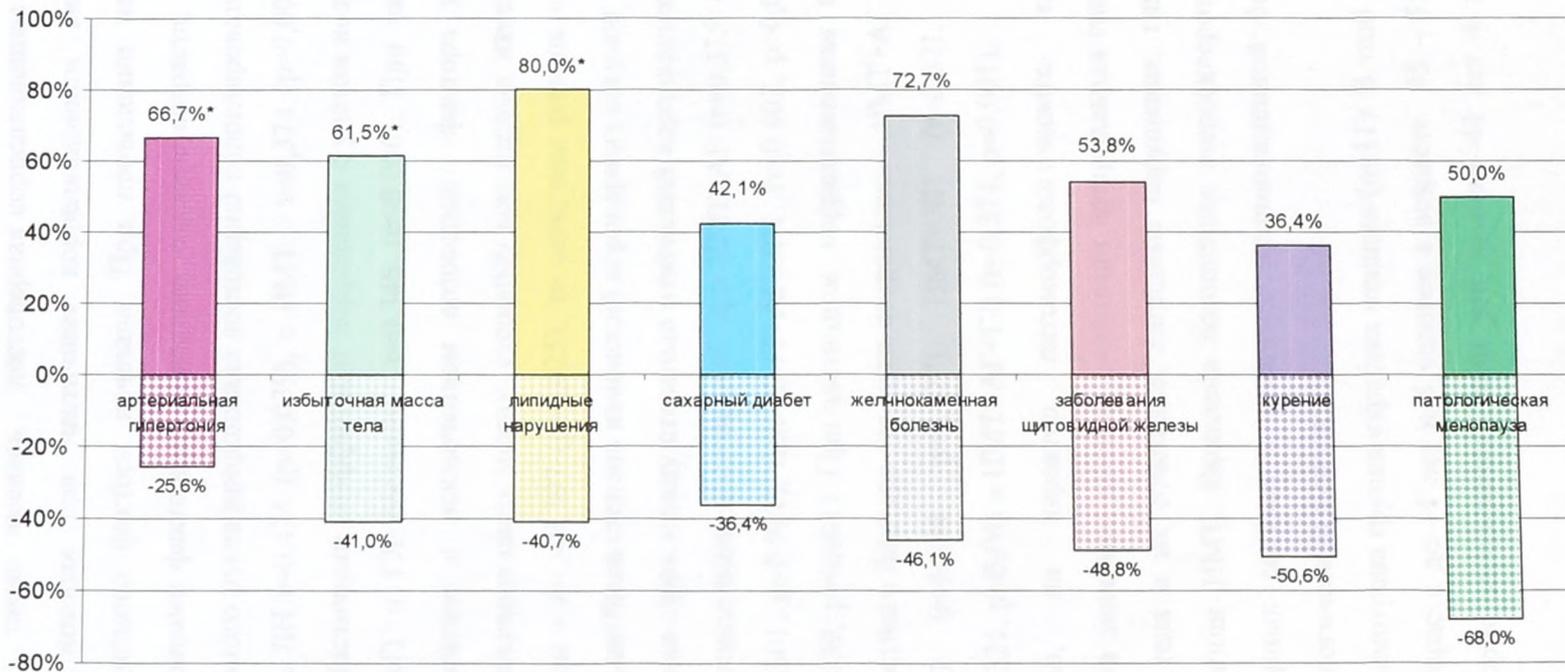
Примечание: \* -  $p < 0,05$  при сравнении с первым тритилем; \*\* -  $p < 0,05$  при сравнении со вторым тритилем

АГ ассоциировалась с такими атеросклеротическими изменениями, как атеросклеротические бляшки без стенозирования сосуда ( $p=0,001$ ) и стеноз сосудов более 50% ( $p=0,009$ ). Липидные нарушения также достоверно чаще встречались у лиц с бляшками без стеноза сосудов ( $p=0,048$ ) и у лиц со стенозом сосудов более 50% ( $p=0,05$ ). Наличие ЖКБ ассоциировалось с тяжелыми атеросклеротическими поражениями коронарных сосудов, частота этой патологии составила 25,0% у лиц со стенозом сосудов > 50% и кальцинозом бляшек в сравнении с 12,0% случаев ЖКБ у лиц с нормальными сосудами.

При исследовании частоты атеросклеротических изменений у лиц с различными факторами риска найдено, что их частота была выше среди женщин с АГ ( $n=57$ ) - 66,7% в сравнении с лицами без АГ - 25,6% ( $p=0,0001$ ); у лиц с ИМТ ( $n=39$ ) - 61,5% и соответственно 41,0% ( $p=0,045$ ); у лиц с ЛН ( $n=10$ ) - 80,0% и соответственно 40,7% ( $p=0,034$ ). Явная тенденция к увеличению частоты атеросклеротических поражений коронарных сосудов имела у лиц с ЖКБ ( $n=11$ ) - 72,7% и соответственно 46,1% ( $p>0,1$ ) (рис.27).

При различном сочетании факторов (ИМТ, АГ, ЛН и ГЛ) наибольшая частота измененных коронарных сосудов по сравнению с лицами, не имеющих данные сочетания факторов, наблюдалась при: ИМТ+АГ+ЛН - 100,0% в сравнении с 41,9% ( $p=0,023$ ), при ИМТ+ЛН - 85,7% в сравнении с 43,3% ( $p=0,05$ ) и ИМТ+АГ+ГЛ - 85,7% в сравнении с 38,6% ( $p=0,002$ ), при ИМТ+АГ - 77,8% в сравнении с 38,4% ( $p=0,0001$ ), при ИМТ+ГЛ - 68,4% в сравнении с 40,4% ( $p=0,034$ ).

При проведении корреляционного анализа между степенью поражения коронарного русла и факторами риска (АГ, ИМТ, ГЛ, ЛН, КУР, ГИН, АН, ЦДЖ, ЖКБ) получены достоверные коэффициенты корреляции с АГ  $r=0,407$  ( $p=0,001$ ), с ЛН  $r=0,383$  ( $p=0,019$ ) и с ИМТ  $r=0,214$  ( $p=0,033$ ). В свою очередь, выявлена достоверная корреляционная связь ИМТ с ГЛ -  $r=0,353$  ( $p=0,003$ ).



Примечание: верхний ряд столбцов – присутствие фактора; нижний ряд столбцов – отсутствие фактора

\* -  $p < 0,01$  при сравнении с лицами, не имеющими данный фактор риска

**Рис.27 Частота измененных коронарных сосудов в различных группах факторов риска у женщин 30 – 55 лет (по данным аутопсии)**

Между АГ и ИМТ также имелась достоверная корреляционная связь –  $r=0,198$  ( $p=0,049$ ), которая при частичном корреляционном анализе с исключением возрастного фактора исчезала. При проведении частичной корреляции с остальными факторами, исключив влияние возраста, степень изменений коронарного русла продолжала достоверно коррелировать с АГ –  $r=0,301$  ( $p=0,002$ ), с ЛН  $r=0,424$  ( $p=0,039$ ), с ИМТ –  $r=0,374$  ( $p=0,002$ ), с ГЛ  $r=0,257$  ( $p=0,033$ ). Частичный коэффициент корреляции с учетом возрастного фактора между ИМТ и ГЛ составил  $r=0,346$  ( $p=0,006$ ). При частичном корреляционном анализе с исключением возрастного фактора получена достоверная отрицательная связь между степенью коронарных изменений и возрастом менопаузы –  $r= - 0,397$  ( $p=0,025$ ), то есть, чем раньше наступала менопауза, тем больше была степень изменений коронарных сосудов.

Корреляционная связь между степенью изменений коронарных сосудов и сочетаниями факторов была достоверной: при ИМТ+АГ ( $r=0,375$ ,  $p=0,001$ ), при ИМТ+ГЛ ( $r=0,301$ ,  $p=0,011$ ), при ИМТ+АГ+ЛН ( $r=0,402$ ,  $p=0,015$ ), при ИМТ+АГ+ГЛ ( $r=0,439$ ,  $p=0,001$ ). При частичном корреляционном анализе с исключением возрастного фактора эта связь сохранялась – ИМТ+АГ ( $r=0,250$ ,  $p=0,01$ ), ИМТ+ГЛ ( $r=0,264$ ,  $p=0,027$ ), ИМТ+ЛН ( $r=0,321$ ,  $p=0,056$ ), ИМТ+АГ+ЛН ( $r=0,321$ ,  $p=0,06$ ) и ИМТ+АГ+ГЛ ( $r=0,374$ ,  $p=0,001$ ).

Следовательно, на характер патоморфологических изменений коронарных сосудов значимое влияние оказывали артериальная гипертония, избыточная масса тела и их сочетание, липидные нарушения, гликемия в сочетании с АГ и/или ИМТ. Выявлена ассоциация атеросклеротического поражения коронарных сосудов с наличием желчнокаменной болезни и наступлением патологической менопаузы.

Отдельно рассмотрена группа курящих женщин ( $n=11$ ). В этой группе 6 женщин были в возрасте до 44 лет и 5 человек в возрасте 45 – 55 лет. По нозологической форме заболевания среди лиц моложе 44 лет 4 женщины

относились к группе ХНЗ и 2 женщины к группе метаболических причин. Среди курящих женщин в возрасте старше 45 лет 3 женщины относились к группе ССЗ и 2 женщины к группе ХНЗ. По характеру коронарных изменений курящие женщины распределились следующим образом. Среди возрастной группы до 44 лет все 6 женщин имели нормальные сосуды. В возрастной группе старше 45 лет нормальные сосуды были у одной женщины, остальные 4 женщины имели изменения по типу бляшек сосудов без стенозирования. Среди курящих женщин у 5 (45,4%) человек регистрировалась АГ: 1 случай среди лиц до 44 лет и 4 случая среди лиц старше 45 лет. ИМТ зарегистрирована у 4 (36,4%) человек (по два случая в разных возрастных группах). ГЛ имела у двух женщин молодого возраста. ЛН среди курящих женщин не выявлено.

Следовательно, у курящих женщин в возрасте до 44 лет не было раннего развития атеросклероза коронарных сосудов, а в возрасте 45 – 55 лет в группе курящих женщин не было усугубления атеросклеротического процесса в коронарных сосудах по сравнению с некурящими женщинами этого же возраста.

Изучена частота факторов риска в группах ССЗ с АГ (n=40) и ССЗ без АГ (n=12). Среди лиц с ССЗ с АГ достоверно реже в сравнении с лицами с ССЗ без АГ регистрировалась анемия -38,7% и 70,0% (p=0,016). По другим факторам риска достоверных различий не найдено. Отдельно изучена частота факторов риска среди лиц с ИБС (n=9). Сравнительный анализ проводился с возрастной группой 45 – 55 лет (n=65), лицами того же возраста, что и больные ИБС. Из всех факторов риска и их сочетаний достоверно чаще регистрировались у лиц с ИБС как при нормальных, так и при измененных сосудах, в сравнении с лицами без ИБС, такие факторы, как АГ -100,0% и 56,1% (p=0,012), ИМТ – 77,8% и 38,2 (p=0,026), ИМТ+АГ - 77,8% и 29,1% (p=0,005), ГИН (фибромиома тела матки) – 22,2% и 3,8% (p=0,037), ЩЖ –

33,3% и 7,8% ( $p=0,028$ ). Относительный риск развития ИБС при наличии этих факторов равнялся соответственно при АГ – ОР=1,8 (1,4 - 2,2), при ИМТ – ОР=2,0 (1,2 - 3,3), при сочетании АГ+ИМТ – ОР=2,7 (1,6 - 4,6), ГИН – ОР=5,2 (0,9 - 36,6), при заболеваниях щитовидной железы – ОР=4,2 (1,2 - 15,9). Следовательно, у лиц с ИБС присутствовала высокая частота тех факторов, которые оказывали значимое влияние на развитие атеросклероза коронарных сосудов. Данную когорту лиц отличала также большая частота заболеваний щитовидной железы и гинекологических заболеваний (фибромиома тела матки).

### 3.4.5 Частота гипертрофии левого желудочка по данным аутопсии

Признаки гипертрофии миокарда левого желудочка (толщина стенки более и равная 1,5 см) выявлена в 55 (55,0%) случаев. Частота ГЛЖ не зависела от возраста и достоверно не отличалась в возрастных группах: в возрастной группе 30 – 44 года ( $n=35$ ) ГЛЖ составила 51,4%, а в возрастной группе 45 – 55 лет ( $n=65$ ) – 56,9%. Средний возраст лиц с ГЛЖ ( $n=55$ ) в сравнении с лицами, не имеющими ГЛЖ ( $n=45$ ), достоверно не отличался и равнялся соответственно  $44,7 \pm 8,2$  лет и  $46,7 \pm 6,4$  лет ( $p=0,7$ ). Корреляционной связи ГЛЖ с возрастом не выявлено.

Частота ГЛЖ в группе ССЗ ( $n=52$ ) составила 39 (70,9%) случаев, что было достоверно выше по сравнению с прочими заболеваниями – 16 (29,1%) случаев ( $p=0,001$ ). В этих группах достоверных различий в возрасте между лицами с ГЛЖ и без ГЛЖ не было ( $p=0,8$ ).

Среди групп, классифицированных по нозологической форме заболеваний, максимальная частота ГЛЖ регистрировалась среди лиц ССЗ с АГ ( $n=40$ ) - у 34 (85,0%) человек. Это было достоверно чаще в сравнении с группами: ССЗ без АГ ( $n=12$ ) – 5 (41,7%) случаев ( $p=0,003$ ), ХНЗ ( $n=27$ ) – 8 (29,6%) случаев ( $p=0,004$ ) и группой метаболических причин ( $n=8$ ) – 2 (25,0%) случая ( $p=0,019$ ). С группой опухолей ( $n=13$ ) значимых различий в частоте ГЛЖ не

было – 46,2% ( $p > 0,05$ ). Коэффициент корреляции ГЛЖ с видом заболеваний составил  $r = 0,428$  ( $p = 0,001$ ).

Изучена частота ГЛЖ при различных факторах риска - АГ, ИМТ, ЛН, ГЛ, КУР, АН, ЩЖ, ГИН, МЕН. Достоверное увеличение частоты ГЛЖ наблюдалось при АГ - 71,9% в сравнении с лицами без АГ - 32,6% ( $p = 0,001$ ); при ИМТ зарегистрирована ГЛЖ у 66,7% в сравнении с лицами без ИМТ – 47,5% ( $p = 0,047$ ); при сочетании АГ+ИМТ – 81,5% и соответственно 45,2% ( $p = 0,001$ ); при ГИН зарегистрирована ГЛЖ у 90,0% в сравнении с лицами без ГИН – 51,1% ( $p = 0,02$ ); при патологической менопаузе выявлена явная тенденция к увеличению частоты ГЛЖ – 75,0% в сравнении с лицами без МЕН – 48,0% ( $p = 0,2$ ). Напротив, при курении найдено достоверное уменьшение частоты ГЛЖ в сравнении с некурящими – 27,3% и 58,4% ( $p = 0,05$ ), хотя достоверных различий в возрасте между ними не было –  $42,3 \pm 8,8$  лет и  $46,3 \pm 6,8$  лет ( $p = 0,07$ ). Коэффициенты корреляции ГЛЖ с факторами риска были следующие: с АГ  $r = 0,392$  ( $p = 0,0001$ ), с АГ+ИМТ  $r = 0,324$  ( $p = 0,001$ ); с ГИН  $r = 0,235$  ( $p = 0,02$ ); с курением  $r = -0,196$  ( $p = 0,05$ ). То есть, наличие ГЛЖ было характерно, в основном, для женщин с АГ, ИМТ и их сочетанием, а также при гинекологических заболеваниях и патологической менопаузе. Среди курящих женщин частота ГЛЖ была меньше по сравнению с некурящими женщинами.

Для выявления причины развития ГЛЖ у лиц, не имеющих АГ и ИМТ ( $n = 31$ ), была проанализирована частота и корреляционная связь ГЛЖ в этой группе с исследуемыми факторами. При корреляционном анализе среди лиц, не имеющих АГ и ИМТ, выявлена достоверная связь между ГЛЖ и видом заболевания –  $r = 0,376$  ( $p = 0,037$ ) и патологической менопаузой  $r = 0,745$  ( $p = 0,031$ ). Всего ГЛЖ имела у 6 из 8 (75,0%) женщин с патологической менопаузой в сравнении с лицами без патологической менопаузы – у 12 из 25 (48,0%) ( $p > 0,1$ ).

Среди лиц с АГ без ИМТ ( $n=30$ ) имелась корреляция между ГЛЖ и видом заболевания  $r=0,492$  ( $p=0,006$ ). Среди лиц этой группы ГЛЖ наблюдалась у 19 из 30 (63,3%) лиц.

В группе лиц с АГ в сочетании с ИМТ ( $n=21$ ) ГЛЖ наблюдалась у 17 из 21 (80,9%) человека. Имелась достоверная корреляционная связь ГЛЖ с ГЛ  $r=0,514$  ( $p=0,019$ ) и АН  $r=0,462$  ( $p=0,030$ ).

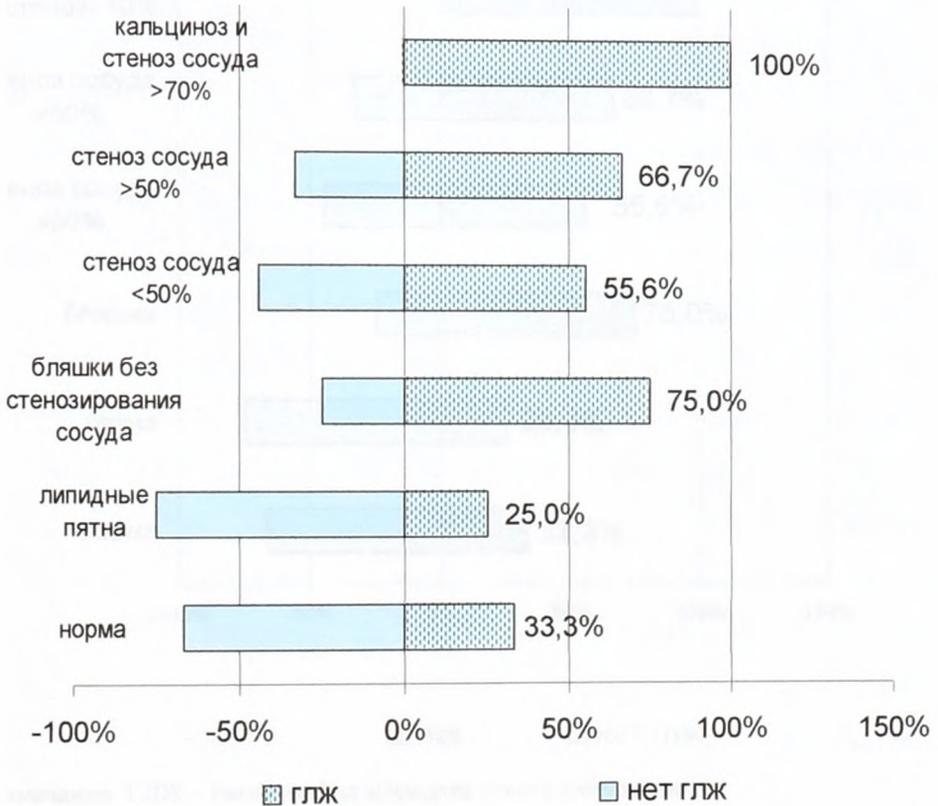
В группе лиц с ИМТ без АГ ( $n=18$ ) корреляции с изучаемыми факторами не было.

Следовательно, причина развития ГЛЖ среди лиц, не имеющих АГ, ИМТ и их сочетание, может быть обусловлена видом заболевания, в частности наличием ССЗ, ХНЗ, метаболическими причинами, а также наличием патологической менопаузы.

У лиц с АГ без ИМТ выявлена корреляция между ГЛЖ и видом заболевания. Изучение взаимосвязи ГЛЖ с коронарными изменениями показало, что частота атеросклероза коронарных сосудов была тесно связана с гипертрофией левого желудочка. Среди лиц с ГЛЖ ( $n=55$ ) измененные коронарные сосуды (не включая липидных пятен) наблюдались в 35 (63,7%) случаях в сравнении с лицами, не имеющими ГЛЖ – в 14 (31,1%) случаях из 45 женщин ( $p=0,002$ ). В возрастной группе 30-39 лет у лиц с ГЛЖ ( $n=10$ ) атеросклероз коронарных сосудов регистрировался у 2 человек по сравнению с лицами без ГЛЖ – 0% ( $p>0,5$ ). Среди лиц в возрасте 40-49 лет при ГЛЖ ( $n=23$ ) атеросклероз сосудов имелся у 13 (56,5%) человек в сравнении с 22,2% без ГЛЖ ( $p=0,03$ ). Среди лиц 50-55 лет при ГЛЖ ( $n=22$ ) атеросклероз коронарных сосудов имелся у 20 (90,9%) человек в сравнении с лицами без ГЛЖ – 66,7% ( $p=0,06\%$ ). Частота различных видов атеросклеротического поражения коронарных сосудов у лиц с ГЛЖ и без ГЛЖ среди лиц в возрасте 40-49 лет и в возрасте 50-55 лет представлена соответственно на рис.28 и рис.29. При корреляционном анализе выявлена связь средней силы ГЛЖ с

характером коронарных изменений –  $r = 0,341$  ( $p=0,001$ ). Частичный коэффициент корреляции с исключением возрастного фактора был равен  $r=0,309$  ( $p=0,002$ ), что доказывает линейную связь степени изменений коронарного русла с ГЛЖ.

Таким образом, измененные коронарные сосуды достоверно чаще встречаются при ГЛЖ, или иначе, на фоне ГЛЖ чаще регистрируются бляшки и стенозы коронарных сосудов во всех возрастных группах. Для определения прогностической значимости возраста, АГ, ГЛЖ и их сочетания в развитии атеросклеротических изменений коронарных сосудов у женщин в возрасте до 55 лет, проведен тест ROC. Найдено, что наибольшая точность прогноза атеросклеротических изменений коронарных сосудов среди всей группы исследуемых женщин ( $n=100$ ) наблюдается при учете возрастного фактора -  $0,780$  ( $0,676-0,824$ ) ( $p=0,001$ ) и сочетания АГ с ГЛЖ -  $0,720$  ( $0,616-0,824$ ) ( $p=0,001$ ). Изучаемые критерии (АГ, ГЛЖ) по отдельности не имели достоверного прогностического значения для развития атеросклероза коронарных сосудов. В группе лиц с ССЗ ( $n=43$ ) прогностическая значимость возраста и сочетания АГ с ГЛЖ была выше, чем в общей группе и составила соответственно  $0,895$  ( $0,798-0,992$ ) ( $p=0,004$ ) и  $0,811$  ( $0,535-1,086$ ) ( $p=0,025$ ). Для группы ПР.ЗАБ ( $n=57$ ) прогностическое значение в развитии атеросклероза коронарных сосудов имел только возраст -  $0,783$  ( $0,663-0,903$ ) ( $p=0,0001$ ). Таким образом, возраст оказывал влияние на частоту развития атеросклероза коронарных сосудов в обеих группах. Наличие же сочетания АГ с ГЛЖ ассоциировалось с достоверным увеличением частоты атеросклероза коронарных сосудов только в группе ССЗ. Следовательно, частота ГЛЖ не зависела от возрастного влияния, а напротив, была связана со степенью коронарных изменений, частотой АГ, ИМТ и видом заболевания. В группах без АГ и ИМТ выявлено дополнительное влияние на развитие ГЛЖ патологической менопаузы, а у лиц с АГ и ИМТ – влияние ГЛ и анемии.



Примечание: ГЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка

**Рис. 28 Частота атеросклеротических изменений при гипертрофии миокарда левого желудочка у женщин в возрасте 40-49 лет (по секционным данным)**



Примечание: ГЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка

**Рис.29 Частота атеросклеротических изменений коронарных сосудов при гипертрофии миокарда левого желудочка у женщин 50-55 лет (по секционным данным)**

В качестве иллюстрации выявленных взаимосвязей между возрастом, АГ, ГЛЖ и характером изменений интимы коронарных сосудов проведен анализ частоты этих признаков в 9 случаях ИБС. АГ имела у всех 9 человек, а ГЛЖ регистрировалась у 7 из 9 человек, за исключением одного случая стенокардии при заболевании ЦНС и одного случая Q-ИМ на фоне АГ. То есть, все лица ИБС имели АГ и большинство из них в сочетании с ГЛЖ.

Состояние коронарного русла у лиц ИБС в зависимости от ГЛЖ было следующим. На фоне сочетания АГ с ГЛЖ (n=7) в 2 случаях регистрировались липидные пятна (при Q-ИМ и не-Q-ИМ). Наличие бляшек со стенозированием сосуда менее 50%, наблюдалось у 3 женщин (при стенокардии и в двух случаях при не Q-ИМ). Кальциноз коронарных сосудов со стенозированием более 70% регистрировался у 2 человек (при Q-ИМ и не Q-ИМ). Среди лиц с АГ, но без ГЛЖ (n=2), наблюдались атеросклеротические бляшки со стенозированием сосуда менее 50% (при стенокардии и Q-ИМ). Отсюда видно, что при сочетании АГ с ГЛЖ наблюдались как минимальные изменения в виде липидных пятен, так и самые тяжелые поражения по типу кальциноза стенок сосудов. На фоне общей тенденции утяжеления атеросклероза при сочетании АГ с ГЛЖ у лиц ИБС такой четкой связи не найдено, что указывает на присутствие «неатеросклеротических» патогенетических механизмов у женщин с ИБС в возрасте до 55 лет.

### **3.4.6 Резюме**

Характер изменений коронарного русла у женщин в возрастном диапазоне от 25 до 55 лет по данным аутопсии зависел от возраста и тесно коррелировал с ним. Помимо этого выявлена достоверная связь изменений коронарного русла с видом заболевания, в частности, с ССЗ в сочетании с АГ. Среди больных этой группы наблюдалась наибольшая частота измененных коронарных сосудов. Тогда как у лиц с ИБС зарегистрировано развитие ИМ на фоне малоизмененных сосудов в трех случаях из десяти. На степень

изменений коронарных сосудов прямое влияние оказывали АГ, ИМТ, ЛН и их сочетания с ГЛ, которые достоверно чаще регистрировались у лиц с ССЗ с АГ. У курящих женщин не получено значимого утяжеления атеросклеротического процесса коронарных сосудов. Не оказывали прямого повреждающего эффекта и такие состояния, как ГИН, АН, ЖКБ, ЩЖ. На фоне патологической менопаузы, ГЛ, ЩЖ наблюдается примерно равное количество нормальных и измененных коронарных сосудов. Выявлено достоверное влияние возраста менопаузы на степень изменений коронарных сосудов, что косвенно доказывает роль половых гормонов в развитии атеросклероза коронарного русла. Следовательно, курение, анемия, ГЛ и патология ЩЖ, часто встречающиеся у больных ССЗ, имеют другие точки приложения во влиянии на сердце.

Частота ГЛЖ достоверно коррелировала с АГ, АГ+ИМТ, ГИН, видом заболевания и характером изменений коронарных сосудов. Лиц с ССЗ без АГ отличала от лиц ССЗ с АГ высокая частота нормальных коронарных сосудов, большая частота АН, большая частота МЕН и меньшая частота ГЛЖ.

Таким образом, среди женщин в возрасте до 55 лет, умерших от ССЗ (в основном ОНМК и ИБС), выявлена высокая частота АГ, ГЛЖ и их сочетаний в сравнении с женщинами, умершими от прочих заболеваний. Найдена высокая прогностическая значимость сочетания АГ с ГЛЖ в развитии атеросклероза коронарных сосудов различной степени тяжести у женщин с ССЗ. Отсутствие такой связи у лиц с прочими заболеваниями возможно связано с симптоматическим характером АГ и ГЛЖ, который исключает их из сердечно-сосудистого континуума (АГ, атеросклероз, ИБС), имеющих единую патофизиологическую основу. Следовательно, вклад исследуемых факторов в атерогенное поражение коронарных сосудов у женщин в возрасте до 55 лет присутствует, но полностью не объясняет развитие острых форм ИБС у женщин, имеющих малоизмененные коронарные сосуды.

### **3.5 Результаты 13-летнего проспективного наблюдения**

#### **3.5.1 Характеристика исследуемой выборки женщин**

Проспективное наблюдение проведено спустя 13 лет за 79 женщинами 1944–1960гг рождения, которым на момент данного исследования исполнилось 40 – 55 лет. Средний возраст исследуемой когорты женщин составил  $45,8 \pm 7,1$  лет. Исходная ситуация состояния здоровья, на первом этапе обследования, в 1987 – 1988гг, в исследуемой когорте женщин была следующей. Здоровых женщин было 48 (60,7%) из 79 человек, изолированная АГ регистрировалась у 19 (24,0%) человек. Лиц с ИБС зарегистрировано 3 (3,8%) человека, из них в сочетании с АГ 1 женщина. У 3 (3,8%) человек имелись ССЗ (ревматический порок сердца, кардиомиопатия, сосудистые заболевания центральной нервной системы) и у 6 (7,6%) человек были прочие заболевания (болезни легких, желудочно-кишечного тракта, почек).

За истекшие годы, при повторном исследовании состояние здоровья женщин было оценено следующим образом. Из группы здоровых лиц ( $n=48$ ) практически здоровыми остались 24 (50,0%) женщины. Из 19 человек с АГ диагноз остался прежним у 17 (89,5%) человек. Выявлено 20 (25,3%) новых случаев АГ: среди здоровых женщин - 18 человек и среди лиц с прочими и ССЗ выявлено по одному случаю. Новых случаев ИБС всего выявлено 6 (7,6%). Из них в сочетании с АГ зарегистрировано 5 и один случай без АГ. Следовательно, среди когорты женщин ( $n=79$ ) при проспективном наблюдении было 9 (11,4%) человек с ИБС, 24 (30,4%) практически здоровые женщины, 37 (46,8%) человек с АГ, 3 (3,8%) человека с ССЗ, 6 (7,6%) человек с прочими заболеваниями.

Таким образом, распространенность ИБС в исследуемой когорте составила 11,4%. Частота новых случаев или заболеваемость ИБС среди

женщин в возрасте от 40 до 55 лет составила 7,9%. Плотность заболевания (плотность частоты новых случаев ИБС) составила соответственно 6 случаев на 1027 человеко-лет (0,006). Заболеваемость АГ найдена равной 33,3%. Плотность заболевания АГ составила 20 случаев на 1027 человеко-лет (0,02).

То есть, в когорте женщин имелась отрицательная динамика здоровья в виде появления новых случаев артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца.

### **3.5.2 Динамика частоты факторов риска у женщин при проспективном наблюдении**

Среди исследуемой когорты женщин на первоначальном этапе исследования частота факторов риска была следующей. Всего ИМТ регистрировалась у 21 (26,6%) человека и курили 9 (11,5%) человек.

Среди женщин без ИБС (n=70) ИМТ имели 16 (22,9%) человек. При настоящем обследовании ИМТ выявлена уже у 22 (31,4%) женщин. Курили 9 (12,9%) человек, при проспективном обследовании курящих лиц увеличилось до 13 (18,6%) человек. У 9 женщин с ИБС исходно была ИМТ у 5 человек, и дополнительно развилась ИМТ еще у 1 женщины. Из лиц с ИБС никто не курил.

При сравнении всех лиц ИБС (n=9) с остальными женщинами из когорты без ИБС (n=70) найдено, что эти лица были старше –  $51,9 \pm 4,5$  лет и  $45,0 \pm 7,0$  лет ( $p=0,005$ ). Среди лиц ИБС регистрировалось достоверное увеличение частоты следующих факторов. ЛН регистрировались у всех 7 (100,0%) обследуемых (среднее значение холестерина у лиц ИБС равнялось  $7,3 \pm 1,3$  ммоль/л) по сравнению с 10 (22,7%) из 44 женщин без ИБС (среднее значение холестерина среди них равнялось  $4,4 \pm 1,2$  ммоль/л) ( $p=0,001$ ). Патологическая менопауза выявлена у 4 (44,4%) женщин с ИБС в сравнении с 10 (14,5%) женщинами без ИБС ( $p=0,04$ ). ИМТ у лиц ИБС имелась у 6 (66,7%)

человек по сравнению с 22 (31,4%) женщинами без ИБС ( $p=0,05$ ). ГИН имелись у 6 (75,0%) человек с ИБС по сравнению с 23 (37,1%) женщинами без ИБС ( $p=0,04$ ). Частота АГ среди лиц с ИБС и без ИБС достоверно не отличалась - 66,7% и 52,9%, Имелась явная тенденция к увеличению частоты гипергликемии - у 3 (33,3%) женщин с ИБС (средний уровень глюкозы составил  $5,5\pm 2,4$  ммоль/л) в сравнении с 9 (15,0%) женщинами из 55 человек без ИБС (средний уровень глюкозы равнялся  $4,6\pm 0,9$  ммоль/л). Частота патологии щитовидной железы у лиц с ИБС была также выше - у 7 (87,5%) женщин в сравнении с 27 (55,1%) из 49 женщин без ИБС ( $p>0,5$ ). Уровень калия крови имел тенденцию к увеличению среди лиц ИБС в сравнении с лицами без ИБС -  $4,7\pm 0,4$  ммоль/л и  $4,3\pm 0,4$  ммоль/л ( $p=0,07$ ). Достоверно реже среди лиц ИБС наблюдалась анемия слабой степени - у 1 (12,5%) женщины по сравнению с 37 (54,4%) женщинами без ИБС ( $p=0,03$ ). Среднее значение гемоглобина у лиц ИБС ( $n=8$ ) составило  $129,0\pm 13,5$  г/л в сравнении с  $119,7\pm 16,0$  г/л у женщин без ИБС. Значимых различий не было в частоте ЖКБ - 16,7% и 14,6% и частоте стресса - 50,0% и 47,5%. У лиц без ИБС курение зарегистрировано у 13 (18,6%) человек.

Рассчитанный показатель ОШ развития ИБС среди лиц с имеющимися факторами риска представлен в табл.22, в убывающей степени влияния. Максимальная величина ОШ развития ИБС была у лиц с ЛН - ОШ=23,1 ( $p=0,001$ ). При наличии патологической менопаузы, гинекологических болезнях и ИМТ наблюдалось достоверное увеличение величины ОШ развития ИБС. «Антириском» при этом являлась анемия (ОШ=0,1  $p=0,028$ ). Таким образом, вся группа женщин с ИБС ( $n=9$ ) достоверно отличалась от лиц без ИБС большой частотой липидных нарушений, патологической менопаузы, ИМТ, ГИН и меньшей частотой анемии.

**Величина отношения шансов развития ИБС у женщин при проспективном наблюдении**

Факторы риска	Величина	Уровень
	отношения шансов	значимости
	ОШ ( 95% ДИ)	P
Липидные нарушения	23,1 (2,5 – 210,9)	p=0,001
Гипертрофия миокарда левого желудочка	8,7 (1,7 – 45,8)	p=0,006
Патология щитовидной железы	5,7 (0,6 – 49,9)	p=0,08
Гинекологические заболевания	5,1 (0,9 – 27,3)	p=0,048
Патологическая менопауза	4,7 (1,1 – 20,6)	p=0,028
Избыточная масса тела	4,4 (1,0 – 19,1)	p=0,046
Гликемия	2,8 (0,6 – 13,4)	p>0,5
Артериальная гипертензия	1,8 (0,4 – 7,7)	p>0,5
Желчнокаменная болезнь	1,2 (0,1 – 11,8)	p>0,5
Стресс	0,9 (0,2 – 5,0)	p>0,5
Курение	0,5 (0,06 – 4,8)	p>0,5
Анемия	0,1 (0,01- 1,0)	p=0,028

### 3.5.3 Динамика

### инструментальных показателей

Результаты ЭКГ в 12 стандартных отведениях при первоначальном осмотре имелись у всех 79 (100,0%) женщин. Данные первой производной ЭКГ зарегистрированы у 62 (78,5%) человек, результаты мониторинга ЭКГ имелись у 72 (91,1%) человек, степень фазового сдвига по ВКГ была определена у 52 (65,8%) человек и данные ЭХОКС оценены у 64 (81,0%) женщин.

Степень изменений ЭКГ у лиц с ИБС ( $n=9$ ) была при первом измерении  $5,56 \pm 3,2$  и в сравнении со степенью при проспективном наблюдении достоверно увеличилась до  $7,89 \pm 1,0$  ( $p=0,05$ ). В целом среди когорты женщин ( $n=70$ ) степень ЭКГ-изменений также достоверно увеличилась с  $3,03 \pm 3,3$  до  $4,3 \pm 3,7$  ( $p=0,034$ ). При сравнении лиц ИБС ( $n=9$ ) с женщинами без ИБС ( $n=70$ ) различия в величине степени изменений ЭКГ были значимы как при первоначальном исследовании, так и при проспективном наблюдении – ( $p=0,005$ ).

Динамические изменения ЭКГ в когорте женщин были разбиты на три группы – отсутствие динамики ЭКГ ( $n=34$ ), отрицательная динамика ЭКГ ( $n=25$ ) и положительная динамика ЭКГ ( $n=20$ ). Среди лиц ИБС ( $n=9$ ) у 5 человек ЭКГ была без динамики и у 4 человек – отрицательная динамика ЭКГ. Среди женщин без ИБС ( $n=70$ ) отсутствие динамики ЭКГ наблюдалось у 29 (41,4%) женщин, отрицательная динамика ЭКГ была у 21 (30,0%) человека и положительная динамика ЭКГ – у 20 (28,6%) человек. Достоверных различий в частоте динамических изменений ЭКГ между лицами ИБС и лицами без ИБС не найдено.

Значимые различия среди этих лиц имелись в частоте ГЛЖ: среди лиц ИБС регистрировалась ГЛЖ у 7 (77,8%) женщин в сравнении с 20 (28,6%) среди женщин без ИБС ( $p=0,003$ ). Величина ОШ развития ИБС при ГЛЖ составила 8,7 ( $p=0,006$ ) (табл.22).

Величина САЖ изменилась в сторону уменьшения во всей когорте женщин. При сравнении величины САЖ среди всех женщин ( $n=79$ ) эта величина снизилась соответственно с  $0,453\pm 0,026$  до  $0,437\pm 0,018$  ( $p=0,001$ ). Исходная величина САЖ среди лиц ИБС ( $n=9$ ) была ниже по сравнению с лицами без ИБС ( $n=70$ ) как при первом измерении ( $0,447\pm 0,042$ ), так и при втором измерении ( $0,427\pm 0,024$ ), но это было не достоверно ( $p>0,05$ ). Также не получено достоверных различий внутри группы ИБС при сравнении величины САЖ в динамике - с  $0,447\pm 0,042$  до  $0,427\pm 0,024$  ( $p>0,05$ ).

При сравнении лиц ИБС, имеющих отрицательную динамику ЭКГ ( $n=4$ ) с лицами без динамики ЭКГ ( $n=5$ ), среди первых выявлена более низкая величина САЖ –  $0,432\pm 0,018$  и  $0,460\pm 0,053$  ( $p=0,027$ ). Значимых различий в частоте изучаемых факторов риска среди электрокардиографических групп среди женщин с ИБС не получено.

Оценены ретроспективные результаты ЭКГ – мониторингования у 72 человек. Среди лиц с ИБС ( $n=9$ ) результаты мониторингования ЭКГ были следующие: средний балл ЭКГ покоя был равен  $6,44\pm 2,45$  в сравнении с женщинами без ИБС ( $n=63$ ) –  $3,46\pm 3,5$  ( $p=0,017$ ). У лиц ИБС из контурных изменений ЭКГ достоверно чаще присутствовала депрессия сегмента ST – у 8 из 9 человек в сравнении с 37 (58,7%) из 63 женщин без ИБС ( $p=0,042$ ). Средний балл ЭКГ при выполнении физических нагрузок у лиц ИБС равнялся  $8,11\pm 0,75$  и соответственно у женщин без ИБС -  $7,16\pm 2,76$  ( $p=0,034$ ). Между группами мониторинговых ЭКГ- изменений было достоверное различие в увеличении частоты заболеваний щитовидной железы среди лиц ИБС, имеющих депрессию сегмента ST ( $p=0,008$ ) по критерию Манна-Уитни. Среди лиц без ИБС с депрессией сегмента ST наблюдались достоверное увеличение частоты ГЛЖ ( $p=0,013$ ) и более низкий уровень калия крови ( $p=0,024$ ).

Патологические изменения ЭХОКС встречались среди лиц ИБС достоверно чаще в сравнении с лицами без ИБС – у 75,0% женщин в

сравнении с 55,1% женщин без ИБС ( $p=0,01$ ).

Данные векторкардиограммы имелись у 52 женщин, из них 4 случая у лиц с ИБС и 48 случаев среди женщин без ИБС. Достоверных различий по фазовому сдвигу (ФС) между ними не было. При сравнении величины ФС среди лиц с факторами риска выявлена его максимальная величина при липидных нарушениях –  $0,462 \pm 0,287$ , гликемии –  $0,457 \pm 0,335$ , патологических изменениях ЭХОКС –  $0,417 \pm 0,408$ , патологической менопаузе –  $0,361 \pm 0,423$ , артериальной гипертензии –  $0,332 \pm 0,337$ . Имелась тенденция к увеличению ФС при ГЛЖ, патологии щитовидной железы и гинекологических заболеваниях, анемии и ожирении. Тенденция к наименьшей величине ФС имела среди лиц без выше указанных факторов риска.

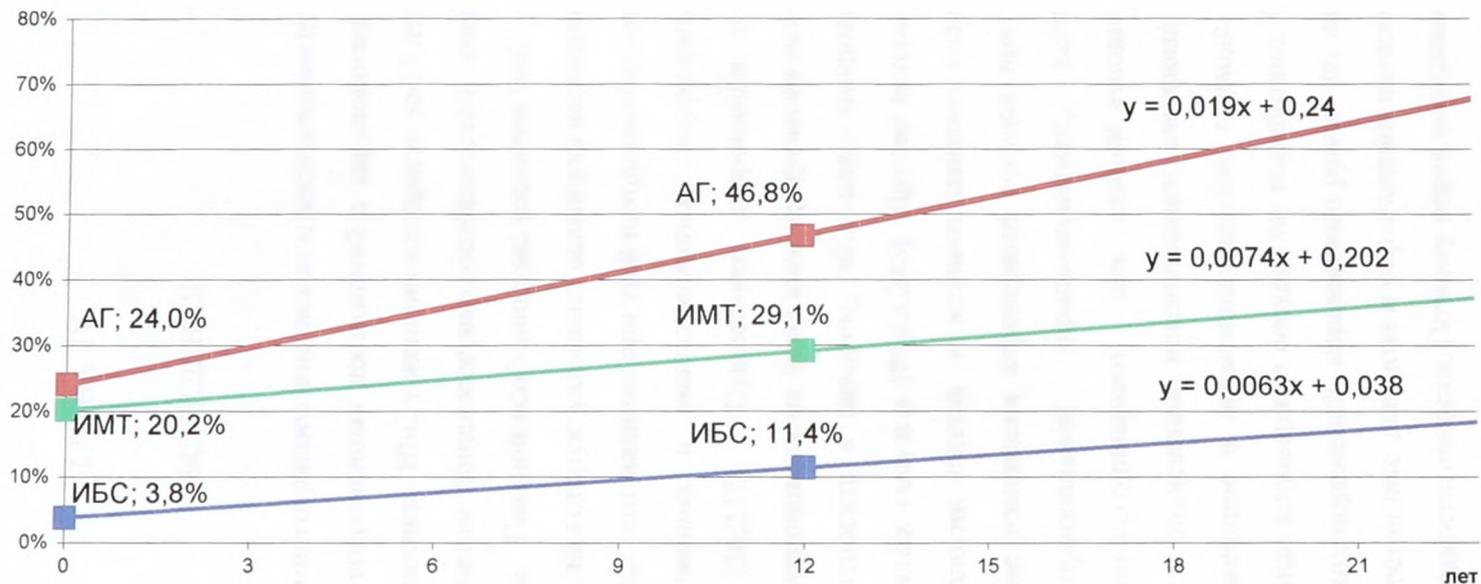
### 3.5.4 Прогностическое значение факторов риска в развитии ИБС

Для определения долгосрочного влияния имеющихся факторов риска на первом этапе исследования на развитие ИБС, проведен дискриминантный анализ. Было проанализировано влияние исходных параметров – наличия АГ, ИМТ, степени изменений ЭКГ и величины САЖ на развитие ИБС в 9 случаях. Получена дискриминантная функция, где эти факторы рассматривались в качестве переменных:  $D=1,593-1,25*ИМТ-0,68*САЖ+0,204*ЭКГ + 0,963*АГ$  где ИМТ и АГ имели два значения – 1 (да) и 2 (нет). Исходный показатель ЭКГ выражался в баллах от 0 до 10; первоначальная величина САЖ указывалась в м/сек. Для лиц, у которых развилась ИБС, среднее значение дискриминантной функции равнялось – (+1,044), при отсутствии ИБС – (-0,171). Степень прогноза составила 79,7% ( $p=0,038$ ). Следовательно, данные факторы оказывали значимое влияние на развитие ИБС в будущем. При проведении пошагового анализа выявлено два фактора риска, значимо влияющих на прогноз: это ИМТ ( $p=0,01$ ) и степень изменений ЭКГ ( $p=0,019$ ). По результатам проспективного исследования был построен график динамического увеличения случаев ИБС и факторов риска. С учетом

существования линейной связи возраста с частотой развития АГ, ИМТ и ИБС, показанной в настоящем исследовании, определены тенденции этих показателей в будущем через 10 лет с помощью аппроксимационных уравнений (рис.30). Полученные данные оказались близкими к результатам, имеющимся в настоящее время, по частоте факторов риска и частоте ИБС у женщин в возрасте старше 55 лет. Прогнозируемая частота ИБС у женщин старше 55 лет, при настоящем исследовании, оказалась примерно одинаковой - 20% и 33,3%; частота АГ составила соответственно - 62% и 54,8%; частота ИМТ - 38% и 43,1%. Следовательно, полученные аппроксимационные уравнения верно отражают тенденцию увеличения частоты АГ и ИМТ с возрастом и могут применяться при долгосрочном прогнозировании.

### 3.5.5 Резюме

Таким образом, при проспективном наблюдении когорты женщин в возрасте 40 – 55 лет выявлена отрицательная динамика здоровья в виде появления новых случаев артериальной гипертензии у 20 (25,3%) женщин и ишемической болезни сердца - у 6 (7,6%) женщин. Заболеваемость ИБС и АГ за истекшие 13 лет составила соответственно 7,9% и 33,3%. В динамике увеличилась частота ИМТ на 7 (8,9%) случаев, курения – на 4 (5,1%) случая. Из инструментальных показателей достоверно ухудшились показатели ЭКГ в виде усугубления степени контурных изменений и уменьшения величины САЖ – с  $0,453 \pm 0,026$  до  $0,437 \pm 0,018$  ( $p=0,001$ ). Вычислена величина ОШ развития ИБС, которая была наибольшей при липидных нарушениях, гинекологических заболеваниях, патологической менопаузе и избыточной массе тела. Из ЭКГ– критериев наибольший риск развития ИБС наблюдался при ГЛЖ. Анемия легкой степени являлась антириском развития ИБС.



Примечание: АГ – артериальная гипертония; ИМТ – избыточная масса тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца.  
Справа приведены уравнения аппроксимации.

**Рис. 30** Динамика частоты ишемической болезни сердца, артериальной гипертонии и избыточной массы тела в когорте женщин в возрасте от 40 до 55 лет за истекшие 13 лет и их аппроксимирующие значения через 10 лет

## ГЛАВА IV

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное нами многогранное комплексное исследование преследовало цель изучить с позиции современных достижений в кардиологии отдельные аспекты этиологии и патогенеза ИБС у женщин в возрасте до 55 лет. Поэтому оно строилось уже с учетом общеизвестных особенностей течения ИБС у женщин данного возраста. Главной особенностью развития ИБС у женщин в репродуктивном периоде, на которую указывает целый ряд исследователей и от которой мы отталкивались – это наличие при этой патологии большой частоты *ангиографически неизменных и малоизмененных коронарных сосудов* [174,175,217,233,307,320,356,237]. Существуют сторонники того, чтобы ангинозные приступы, развившиеся на фоне ангиографически неизменных коронарных сосудов, относить к синдрому «Х» или микроваскулярной стенокардии, болезни малых сосудов [85,63,246]. Другие авторы отрицают наличие серьезной патологии сердца у женщин данного возраста, если отсутствуют органические изменения коронарных сосудов при КАГ, и объясняют это дисгормональной кардиомиопатией, вегетативными нарушениями [156]. И до сегодняшнего дня единой этиологической и патогенетической теории в объяснении ишемического синдрома и развития инфаркта миокарда у женщин в пременопаузальном периоде, имеющих ангиографически интактные коронарные сосуды, не выработано. Отсутствие явных атеросклеротических поражений коронарного русла по данным КАГ создает трудности при постановке диагноза и определении патогенетических механизмов коронарной недостаточности. Поэтому перед исследователем встает сразу несколько проблем:

- I. Верификация ишемической болезни сердца у женщин, включая развитие ее на фоне ангиографически неизменных и малоизмененных коронарных сосудов
- II. Причины полиморфизма коронарных изменений при ишемическом синдроме сердца у женщин в возрасте до 55 лет
- III. Определение патогенетических механизмов развития коронарной несостоятельности у женщин с неизменными и малоизмененными коронарными сосудами

Настоящее исследование, включившее в себя популяционное кросс-исследование, когортное исследование женщин с ИБС, проспективное наблюдение за выборкой женщин в возрасте до 55 лет и секционное исследование сердечно-сосудистой системы женщин нацелено на то, чтобы попытаться решить эти проблемы.

В решении первой проблемы требовались доказательства, подтверждающие наличие ишемии миокарда вследствие несоответствия коронарного кровотока метаболическим потребностям миокарда. Для подтверждения этого постулата у женщин в возрасте до 55 лет проанализирована частота стенокардии и/или инфаркта миокарда, как клинических проявлений этого несоответствия. Для инструментального подтверждения ишемии миокарда использовались электрокардиографические критерии – величина скорости активации желудочков сердца, длительность интервала QT, контурные изменения ЭКГ, результаты нагрузочных электрокардиографических проб, ЭКГ и ЭХОКС - признаки ремоделирования миокарда.

Для решения второй проблемы - выяснения причин полиморфизма коронарных изменений у женщин, мы использовали концепцию факторов риска. Результаты КАГ сопоставлялись с частотой изучаемых факторов риска (АГ, ИМТ, нарушения липидного и углеводного обменов, курение, стресс, заболевания половой сферы, различные эндокринопатии, анемия и др.).

При рассмотрении третьей проблемы – определении патогенетических механизмов формирования коронарной несостоятельности неизмененных коронарных сосудов потребовало от исследователя проведение комплексного анализа взаимосвязей между результатами КАГ и клиническими проявлениями заболевания, факторами риска, показателями электрической активности миокарда, видами контурных изменений ЭКГ, электролитными и другими биохимическими результатами крови. При этом не исключался «миокардиальный» фактор, то есть вероятность того, что анатомическое или метаболическое состояние миокарда могло обуславливать неадекватность коронарного кровотока и, тем самым, приводить к его несоответствию вследствие развития относительной коронарной недостаточности.

В заключение была проведена оценка полученных результатов исследования в соответствии с теоретическими положениями, существующими на сегодняшний день в кардиологии. В результате этого был разработан диагностический алгоритм патоморфологических особенностей коронарного русла, сформулирована концепция и создана модель развития этиологических и патогенетических особенностей ИБС у женщин в возрасте до 55 лет. По отдельным составляющим алгоритма и модели получены авторские свидетельства.

#### **4.1 Верификация ишемической болезни сердца у женщин**

Для верификации ишемии миокарда использовались стандартные показатели, подтверждающие или исключаящие эту патологию:

**КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ**– наличие стенокардии или инфаркта миокарда;

**НАЛИЧИЕ ФАКТОРОВ РИСКА ИБС** – АГ, ЛН, ИМТ, СД и др.;

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ** – величина САЖ, интервал QT, контурные изменения ЭКГ, ЭКГ- критерии ГЛЖ, данные ЭХОКС;

**БИОХИМИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ** – уровни холестерина и глюкозы крови, электролитов крови, гемоглобина, оксида азота;

**Клинические проявления.** За пять лет в Центр неотложной кардиологии госпитализировано всего 255 (17,6%) женщин в возрасте до 59 лет с диагнозом ОИМ (табл.9). Ежегодно процент таких больных составлял 20,3%, 18,5%, 16,8%, 18,5% и 14,3% к общему числу госпитализированных больных с ОИМ. При популяционном исследовании женщин в возрасте 18 – 64 лет (n=463) выявлено 45 (9,7%) случаев ИБС, из них в возрасте 40-55 лет – 22 человека, что составило 12,6% в возрастной группе 40-55 лет и 4,8% во всей популяции женщин. Среди 22 человек с ИБС этого возраста ОИМ перенесли 3 человека (13,6%). В ангиографической группе женщин с ИБС (n=81) среди лиц с неизменными коронарными сосудами (n=24) ОИМ перенесли 12 (50,0%) человек: Q-ИМ – в 2 случаях и не-Q-ИМ – в 10 случаях. При ангиографическом подтверждении атеросклероза коронарных сосудов (n=36) ОИМ имелся в анамнезе у 19 (52,8%) человек: Q-ИМ – у 10 женщин и не-Q-ИМ – у 9 человек. При прочих изменениях коронарного русла (n=21), включавших дистальный тип, извитость сосудов и мышечные мостики ОИМ в анамнезе регистрировался у 9 (42,9%) человек: Q-ИМ – у 1 женщины и не Q-ИМ – у 8 женщин. Следовательно, частота ИМ при различных ангиографических формах поражения коронарного русла, включая неизменные коронарные сосуды, была примерно одинаковой – 50,0%, 52,8% и 42,9% (p>0,05).

При проспективном наблюдении женщин пременопаузального возраста развитие новых случаев ИБС (стенокардии) выявлено в 6 случаях (7,6%) из 79 женщин. Приведенные данные согласуются с литературными данными о распространенности ОИМ у женщин репродуктивного возраста [8,160].

Больничная летальность при ОИМ у женщин в возрасте до 59 лет на протяжении пяти лет по данным Центра неотложной кардиологии составила соответственно: 1,8%, 3,6%, 0%, 0%, 8,7%. Суммарно за пять лет летальность равнялась 2,7% от всех случаев ОИМ у женщин данного возраста. По данным секционного исследования 7 случаев смерти от ОИМ неизменные коронарные

сосуды имелись у 2 женщин и малоизмененные (атеросклеротические бляшки со стенозированием сосуда менее 50%) - у 4 из 7 женщин и только в одном случае имелся кальциноз со стенозированием сосуда более 50% его просвета.

Следовательно, клинические проявления ИБС среди женщин в пременопаузальном возрасте регистрируются примерно в 13% случаев. Заболеваемость ИБС у данного контингента женщин составила по нашим данным 7,6%. Следует подчеркнуть, что частота развития ОИМ у женщин с различными ангиографическими формами поражения коронарного русла, включая неизмененные сосуды, примерно одинакова. Процент летальных случаев от ОИМ у женщин за последний год вырос и составил 8,7%. Среди летальных случаев при ОИМ у большей части лиц выявляются малоизмененные коронарные сосуды.

**Наличие факторов риска ИБС.** При изучении распространенности факторов риска среди популяции женщин в репрезентативной выборке (n=463) нами выявлена большая частота таких факторов риска, как АГ – (21,7 %), ИМТ (20,9 %), ГХС (48,7 %), ГЛ (45,2%), курение (22,8%). Полученные результаты перекликаются с литературными данными о распространенности этих факторов среди женской популяции [49,89,97,103], что позволяет экстраполировать полученные данные на все население. Частота этих факторов, за исключением курения, прогрессивно увеличивалась с возрастом и тесно коррелировала между собой, из чего следовало, что накопление этих факторов риска с возрастом у женщин являлось эволюционным признаком. При отдельном анализе распространенности изучаемых факторов риска в возрастной группе женщин 40 – 55 лет в сравнении с лицами моложе и старше этого возраста выявлено, что эта возрастная группа женщин являлась переломной. Частота АГ и ИМТ среди них была выше, чем среди молодых лиц, но еще ниже, чем в старшей возрастной группе, которым свойственен высокий риск развития ССЗ. Следовательно,

возрастная группа женщин 40-55 лет являлась уязвимой для дебютного развития ССЗ. Частота АГ в этой группе составила 26,5 %, ИМТ – 29,9%, курение регистрировалось у 24,3% человек, липидные нарушения имелись у 54,8% человек и гипергликемия – у 45,2% женщин. При изучении взаимосвязей частоты АГ, ИМТ, липидных и углеводных нарушений с частотой развития ИБС найдено, что ИБС развивалась все же далеко не у всех женщин с исследуемыми факторами и то только после 40 лет. Так, ИБС регистрировалась у женщин, имеющих АГ в возрасте 40 – 55 лет в 31,0 % случаев, а в возрасте старше 55 лет – в 35,0% случаев. То есть, примерно у трети лиц с АГ развивалась ИБС и это не зависело от возраста. Напротив, при ИМТ развитие ИБС наблюдалось в возрасте от 40 до 55 лет в 22,4% случаев, при увеличении возраста – в два раза чаще (46,7% случаев). Так же и при липидных нарушениях ИБС регистрировалась в возрасте от 40 до 55 лет в 12,8% случаев, а старше 55 лет – в два раза чаще (28,6% случаев). У лиц с гипергликемией ИБС развивалась среди лиц 40 – 55 лет в 5,1% случаев и почти в восемь раз чаще у женщин старше 55 лет (43,5% случаев). Таким образом, роль в развитии ИБС таких факторов риска как ИМТ, ЛН и ГЛ росла с увеличением возраста женщин. Следовательно, эти факторы не могут полностью определять причинность развития ИБС у женщин более молодого возраста, среди которых эти факторы встречались значительно реже, чем среди лиц старшего возраста. Это указывает на необходимость поиска новых дополнительных факторов риска.

Тем не менее, различия в частоте АГ, ИМТ и липидных нарушений между лицами с ИБС и без ИБС в аналогичных возрастных группах были достоверны. Частота АГ среди лиц ИБС составила 60,0% и ИМТ – 55,6%, тогда как эти показатели среди лиц без ИБС составили соответственно – 30,4% и 28,7%. Следовательно, тандем этих факторов играет роль в развитии ИБС также, как и в развитии кардиалгий: среди лиц с кардиалгиями частота АГ и ИМТ была также достаточно высокой – 40,5% и 34,1% в сравнении с частотой АГ и ИМТ в

популяции. Из чего можно сделать вывод о фундаментальной роли этих факторов в развитии сердечных заболеваний. Но, по-видимому, присутствуют еще факторы, которые избирательно потенцируют их негативное влияние на ССС женщин, вызывая развитие ИБС.

При отдельном изучении распространенности изучаемых факторов риска в ангиографических группах среди лиц, имеющих неизменные коронарные сосуды ( $n=24$ ), атеросклеротические изменения разной степени ( $n=36$ ) и прочие изменения, включающие дистальный тип, извитость сосудов, мышечные мостики ( $n=21$ ) найдено, что частота АГ в этих группах достоверно не различалась: 86,4%, 69,4%, 84,2% ( $p>0,05$ ), как и частота ИМТ в этих группах, которая составила соответственно: 50,0%, 43,3%, 41,2% ( $p>0,05$ ). Липидные нарушения составили соответственно: 52,2%, 74,3%, 66,7% ( $p>0,05$ ). Частота гипергликемии значимо не различалась между группой неизменных сосудов и группой атеросклероза: 33,3%, 27,6% ( $p>0,05$ ) и достоверно реже регистрировалась среди лиц с прочими поражениями коронарного русла 5,9% ( $p=0,039$ ). Достоверных различий в частоте курения среди женщин с разными ангиографическими изменениями не получено: 5,0%, 15,4%, 30,0% ( $p>0,05$ ).

Следовательно, частота большинства традиционных факторов риска ИБС среди женщин пременопаузального возраста была более высокой по сравнению с контрольной группой и достоверно не отличалась по частоте среди различных ангиографических групп.

**Результаты инструментальных исследований.** Учитывая низкую чувствительность и специфичность ЭКГ в 12 стандартных отведениях в диагностике ИБС у женщин, нами проанализированы величина скорости активации желудочков и особенности контурных изменений ЭКГ, а также отдельные электрокардиографические показатели. Найдено, что наиболее информативным ЭКГ-критерием оценки функционального состояния миокарда была величина скорости активации желудочков – САЖ. Этот показатель был

достоверно ниже среди больных ИБС в сравнении с контрольной группой -  $0,395 \pm 0,048$  мсек и  $0,427 \pm 0,032$  мсек ( $p=0,001$ ). Снижение величины САЖ наблюдалось при всех клинических формах ИБС: при стенокардии -  $0,409 \pm 0,046$  мсек ( $p=0,016$ ), при не-Q-ИМ -  $0,384 \pm 0,047$  мсек ( $p=0,001$ ), при Q-ИМ -  $0,383 \pm 0,047$  мсек ( $p=0,001$ ). Значимое снижение величины САЖ по сравнению с контрольной группой регистрировалось у всех лиц с ИБС и независимо от характера поражения коронарного русла: при атеросклерозе коронарных сосудов -  $0,370 \pm 0,051$  мсек ( $p=0,001$ ), при неизмененных коронарных сосудах -  $0,326 \pm 0,045$  мсек ( $p=0,001$ ) и при прочих изменениях -  $0,380 \pm 0,053$  мсек ( $p=0,05$ ). Напротив, такой электрокардиографический показатель, как длительность QT, находился в более тесной связи с атеросклерозом коронарных сосудов и являлся прогностически достоверным показателем его развития (табл.17).

При исследовательской работе [25] по изучению ЭКГ-изменений среди неорганизованной популяции женщин, нами найдена высокая частота депрессии сегмента ST, как при стандартной регистрации ЭКГ, так и при мониторинговании ЭКГ. В данном исследовании было показано, что этот ЭКГ-признак не являлся специфичным для лиц с ИБС, хотя достоверно чаще регистрировался среди них. В настоящем исследовании нами доказано, что прогностическое значение этого показателя было низким и недостоверным. Тем не менее, мы сопоставили эти ЭКГ-изменения с имеющимися факторами риска, биохимическими показателями, результатами инструментальных исследований при различных клинических формах ИБС. Было найдено, что депрессия сегмента ST находится в тесной связи с такими показателями, как ГЛЖ, АГ, анемия, гипергликемия. Следовательно, большая частота депрессии сегмента ST у женщин с ИБС может быть связана с имеющейся среди них большой частотой этих факторов. Результаты нагрузочных проб показали высокую частоту депрессий сегмента ST у лиц с ИБС - 77,6%. Из них при неизмененных коронарных сосудах - в 80,0% случаев и при атеросклерозе коронарных сосудов - в 78,3% случаев.

достоверно ниже среди больных ИБС в сравнении с контрольной группой -  $0,395 \pm 0,048$  мсек и  $0,427 \pm 0,032$  мсек ( $p=0,001$ ). Снижение величины САЖ наблюдалось при всех клинических формах ИБС: при стенокардии -  $0,409 \pm 0,046$  мсек ( $p=0,016$ ), при не-Q-ИМ -  $0,384 \pm 0,047$  мсек ( $p=0,001$ ), при Q-ИМ -  $0,383 \pm 0,047$  мсек ( $p=0,001$ ). Значимое снижение величины САЖ по сравнению с контрольной группой регистрировалось у всех лиц с ИБС и независимо от характера поражения коронарного русла: при атеросклерозе коронарных сосудов -  $0,370 \pm 0,051$  мсек ( $p=0,001$ ), при неизмененных коронарных сосудах -  $0,326 \pm 0,045$  мсек ( $p=0,001$ ) и при прочих изменениях -  $0,380 \pm 0,053$  мсек ( $p=0,05$ ). Напротив, такой электрокардиографический показатель, как длительность QT, находился в более тесной связи с атеросклерозом коронарных сосудов и являлся прогностически достоверным показателем его развития (табл.17).

При исследовательской работе [25] по изучению ЭКГ-изменений среди неорганизованной популяции женщин, нами найдена высокая частота депрессии сегмента ST, как при стандартной регистрации ЭКГ, так и при мониторинге ЭКГ. В данном исследовании было показано, что этот ЭКГ-признак не являлся специфичным для лиц с ИБС, хотя достоверно чаще регистрировался среди них. В настоящем исследовании нами доказано, что прогностическое значение этого показателя было низким и недостоверным. Тем не менее, мы сопоставили эти ЭКГ-изменения с имеющимися факторами риска, биохимическими показателями, результатами инструментальных исследований при различных клинических формах ИБС. Было найдено, что депрессия сегмента ST находится в тесной связи с такими показателями, как ГЛЖ, АГ, анемия, гипергликемия. Следовательно, большая частота депрессии сегмента ST у женщин с ИБС может быть связана с имеющейся среди них большой частотой этих факторов. Результаты нагрузочных проб показали высокую частоту депрессий сегмента ST у лиц с ИБС - 77,6%. Из них при неизмененных коронарных сосудах - в 80,0% случаев и при атеросклерозе коронарных сосудов - в 78,3% случаев.

Также часто нагрузочная положительная проба регистрировалась у лиц с прочими изменениями коронарного русла – у 72,7% человек. Дополнительно нами выявлена сравнительно большая частота контурных ЭКГ изменений у – 115 (87,8%) человек с ИБС и среди них ЭКГ-признаки, указывающие на преходящую ишемию миокарда - это подъем сегмента ST без последующего формирования патологического зубца Q (см. приложение) – у 22 (19,1%) человек. Среди этой группы лиц (22 случая) найдено достоверное увеличение таких факторов, как курение, липидные нарушения, фибромиома тела матки, патологическая менопауза. Результаты КАГ 6 человек с электрокардиографическим подъемом сегмента ST показали большую частоту среди них неизмененных и малоизмененных коронарных сосудов – из 6 случаев выявлено 4 таких случая и только в 2 случаях было атеросклеротическое поражение коронарного русла. Биохимические показатели у этих лиц указывали на тенденцию к увеличению гемоглобина, что повышало вероятность развития в этих случаях преходящей гиперкоагуляции. Скорость активации желудочков у лиц с подъемом сегмента ST достоверно не отличалась от величины САЖ в контрольной группе. Все эти данные позволяют предположить, что такие изменения ЭКГ в виде преходящего подъема сегмента ST без формирования патологического зубца Q могут быть связаны с преходящей ишемией миокарда и функциональными нарушениями в виде преходящих спазма или стаза крови вследствие нарушения реологии крови, агрегации тромбоцитов.

При изучении распространенности ЭКГ- признаков ГЛЖ среди лиц с ИБС и в контрольной группе найдено, что достоверных различий между ними не было – 40,9% и 29,4% ( $p=0,07$ ). Из чего следовало, что этот признак не был строго специфичным для лиц с ИБС. При сопоставлении частоты ГЛЖ среди лиц с неизмененными коронарными сосудами ( $n=23$ ) и лиц с атеросклерозом коронарных сосудов ( $n=33$ ) достоверных различий не получено: среди первых ГЛЖ была в 40,0% случаев и среди вторых несколько чаще - 53,8% ( $p>0,05$ ).

Группа лиц с прочими изменениями имела значимо меньшую частоту ГЛЖ только в сравнении с лицами с атеросклерозом – 20,0% ( $p=0,03$ ). То есть, ремоделирование миокарда примерно одинаково часто регистрировалось при атеросклерозе коронарных сосудов и ангиографически неизменном коронарном русле. При секционном исследовании лиц с ИБС ( $n=9$ ) у 7 человек имелась ГЛЖ. Именно среди лиц с ГЛЖ наблюдались 2 случая максимально тяжелых проявлений атеросклероза. В остальных 5 случаях выявлены атеросклеротические бляшки со стенозированием сосуда менее 50%. Два случая липидных пятен регистрировались без ГЛЖ. Следовательно, ГЛЖ не только ассоциировалась с атеросклерозом коронарных сосудов, но и достаточно часто регистрировалась у лиц с неизменными коронарными сосудами. Большую частоту ремоделирования миокарда у женщин с ИБС подтвердили и результаты ЭХОКС: частота ГЛЖ при неизменных коронарных сосудах составила 80,0%, а при атеросклеротическом поражении - 73,3%. Поэтому можно предположить, что большая частота ГЛЖ у лиц с неизменным коронарным руслом играет роль «миокардиального» фактора, влияющего на адекватность коронарного кровотока.

Таким образом, инструментальное исследование когорты лиц с ИБС указывало на низкую величину САЖ, большую частоту среди них контурных изменений ЭКГ и положительных ЭКГ - нагрузочных проб, наличие ремоделирования миокарда по данным ЭКГ и ЭХОКС.

**Биохимические результаты.** В целом женщины с ИБС достоверно отличались от лиц контрольной группы повышенным содержанием холестерина ( $5,9\pm 1,8$  ммоль/л и  $4,3\pm 1,2$  ммоль/л,  $p<0,001$ ), глюкозы ( $5,3\pm 1,8$  ммоль/л и  $4,6\pm 1,0$  ммоль/л,  $p=0,004$ ) и тенденцией к повышению калия крови ( $4,5\pm 0,5$  ммоль/л и  $4,3\pm 0,4$  ммоль/л) и гемоглобина ( $123,6\pm 20,5$  г/л и  $119,3\pm 15,9$  г/л) и, напротив, отличались низким уровнем кальция крови ( $1,03\pm 0,10$  ммоль/л и  $1,10\pm 0,10$  ммоль/л,  $p=0,017$ ). Эти показатели носили разнонаправленный характер у лиц с

различными клиническими формами ИБС и различными ЭКГ - показателями. В этом аспекте следует подчеркнуть выявленную тенденцию к увеличению гемоглобина среди лиц с патологическим зубцом Q на ЭКГ -  $124,9 \pm 24,6$  г/л по сравнению с лицами, имеющими нормальную ЭКГ -  $120,3 \pm 15,4$  г/л ( $p=0,037$ ). Для лиц с неизменными коронарными сосудами в сравнении с лицами, имеющими атеросклеротические изменения, содержание калия крови было достоверно более низким, а уровни холестерина и глюкозы крови имели тенденцию к снижению. Корреляционные коэффициенты КАГ - изменений с биохимическими показателями были достоверными только при взаимосвязи с холестерином ( $r=0,317$   $p=0,016$ ), глюкозой крови ( $r=0,265$   $p=0,021$ ) и калием крови ( $r=0,311$   $p=0,006$ ).

**Резюме:** Наши исследования подтверждают статистические данные, указывающие на достаточно большую заболеваемость и смертность от ИБС, не зависящую от характера поражения коронарного русла, у женщин пременопаузального возраста. Среди женщин с ИБС выявляется высокая распространенность факторов риска ИБС, как среди лиц с атеросклерозом коронарных сосудов, так и с неизменным коронарным руслом. Инструментальные данные указывают на признаки ишемии миокарда у женщин с ИБС, связанные с коронарной недостаточностью и, возможно, «миокардиальным» фактором. Результаты биохимического исследования свидетельствуют об однонаправленности изменений у женщин с ИБС с различными ангиографическими изменениями. Подытоживая полученные результаты, можно сделать главный вывод: *женщины с ИБС в возрасте до 55 лет, имеющие различные ангиографические изменения коронарного русла, включая неизменные сосуды, по изученным параметрам имеют однотипные клинические, инструментальные и биохимические данные, которые отличают их от контрольной группы женщин и объединяют их в единую нозологическую группу.*

## 4.2 Причины полиморфизма коронарных изменений у женщин при ИБС

Для объяснения причин полиморфизма поражений коронарного русла у женщин в возрасте до 55 лет мы допускали, что наличие ангиографически неизмененных артерий может быть связано с атеросклеротической бляшкой, расположенной концентрически, которая при этом не изменяет просвет сосуда (S. Glagov, 1987). Но если все ангиографически неизмененные коронарные сосуды объяснить такой анатомической особенностью расположения атеросклеротической бляшки, то развитие ИБС у такой группы лиц не должно иметь какие-либо отличия в этиологии и патогенезе в сравнении с лицами, имеющими ангиографически подтвержденный атеросклероз. То есть, вся группа лиц с ИБС, имеющая как ангиографически неизмененные коронарные сосуды, так и подтвержденный атеросклероз, должна быть однородной:

- по клиническим проявлениям, осложнениям и исходам заболевания
- по имеющейся частоте традиционных факторов риска ИБС
- по однонаправленности инструментальных и биохимических показателей.

В нашем исследовании мы показали, что когорта женщин с ИБС действительно однородна по этим трем признакам. Тем не менее, при сопоставлении лиц, имеющих ангиографически неизмененное коронарное русло и лиц с явным атеросклерозом, нами получены значимые различия в частоте и видах дополнительных факторов риска, а также отдельных инструментальных и биохимических показателях. Изучая распространенность не только традиционных, но и дополнительных факторов риска - гинекологические заболевания, патологию щитовидной железы, анемию, частоту желчнокаменной болезни и указания на острый или хронический стресс, применяя современные статистические методы, нами получена убедительная связь характера поражения коронарного русла с видами факторов и их сочетанием. Для этой цели мы сопоставили виды и частоту всех факторов риска с результатами КАГ у

женщин с ИБС в 81 случае. Оказалось, что все изучаемые факторы оказывали разностороннее избирательное воздействие на состояние коронарного русла, заключающееся в одних случаях в потенцировании атеросклеротических изменений, в других случаях - в развитии только функциональных нарушений. Проведенный статистический дискриминантный анализ показал 100% зависимость многообразия коронароангиографических изменений у женщин с ИБС от воздействия тех или иных факторов риска и/или их сочетаний.

Эта зависимость выражалась в виде дискриминантного уравнения:

$$D = -2,494 + 1,097AG - 0,62АН + 1,777ГИН - 0,242ГЛИК + 1,872ЖКБ - 0,541КУР + 0,17ЛН - 2,889МЕН - 0,953ИМТ + 1,506СТРЕСС + 1,011ЩЖ;$$

Ко всем факторам риска применялись шифрующие коды: код 1 соответствовал «да», код 2 – соответствовал «нет». Среднее значение дискриминантной функции для лиц с атеросклеротическими изменениями коронарных сосудов равнялось (-1,368); для лиц с ангиографически неизменными коронарными сосудами равнялось (+1,710).

Таким образом, избирательность поражения коронарных сосудов у женщин с ишемическим синдромом связана с влиянием различных модифицируемых и немодифицируемых факторов риска. Следовательно, можно сделать вывод, что *тот или иной набор факторов риска определяет характер поражения коронарных сосудов или вероятность развития преимущественно функционального нарушения или потенцирование атерогенеза*. Избирательное изменение только функциональных свойств коронарных сосудов происходит по типу развития гиперреактивности и снижения тромбрезистивности сосудистой стенки. То есть, такие изменения могут быть доклинической стадией развития атеросклероза или самостоятельным признаком, способным вызывать неадекватность коронарного кровообращения, вплоть до развития ОИМ или коронарной смерти. Это подтверждают наши клинические и секционные исследования.

На основе определения величины ОШ развития тех или иных коронароангиографических изменений при воздействии изучаемых факторов, все факторы были сгруппированы. Среди лиц с атеросклерозом коронарных сосудов (n=36) определяющими факторами по величине ОШ в убывающем порядке являлись:

- сахарный диабет (наблюдался только в этой группе)
- желчнокаменная болезнь (ОШ=3,8)
- курение (ОШ=3,5)
- липидные нарушения (ОШ=2,7)
- патологическая менопауза (ОШ=1,8)

В группе лиц с неизменными коронарными сосудами (n=24) ведущими факторами по величине ОШ были следующие:

- стресс (ОШ=7,8)
- артериальная гипертония (ОШ=2,8)
- гинекологические заболевания в виде фибромиомы тела матки и болезней придатков (ОШ=2,6)
- патология щитовидной железы первой и второй групп (ОШ=2,1)
- анемия легкой степени (ОШ=1,2)

Группа лиц с извитостью коронарных сосудов (n=10) имела два отличительных фактора риска при сравнении с группой лиц с неизменными сосудами и с группой лиц с атеросклеротическим поражением сосудов, соответственно:

- гинекологические заболевания в виде экстирпации матки и/или придатков (ОШ=5,3 и ОШ=7,0)
- артериальная гипертония (ОШ=1,1 и ОШ=3,0)

Группа лиц с дистальным поражением коронарного русла (n=8) имела также два отличительных фактора риска при сравнении с группой лиц с неизменными сосудами и группой лиц с атеросклеротическим поражением сосудов, соответственно:

- гинекологические заболевания в виде воспалительных заболеваний придатков (ОШ=2,0 и ОШ=9,3)
- курение (ОШ=19,0 и ОШ=5,5)

Группа лиц с мышечными мостиками (n=3) имела общие отличительные факторы в сравнении со всеми ангиографическими группами:

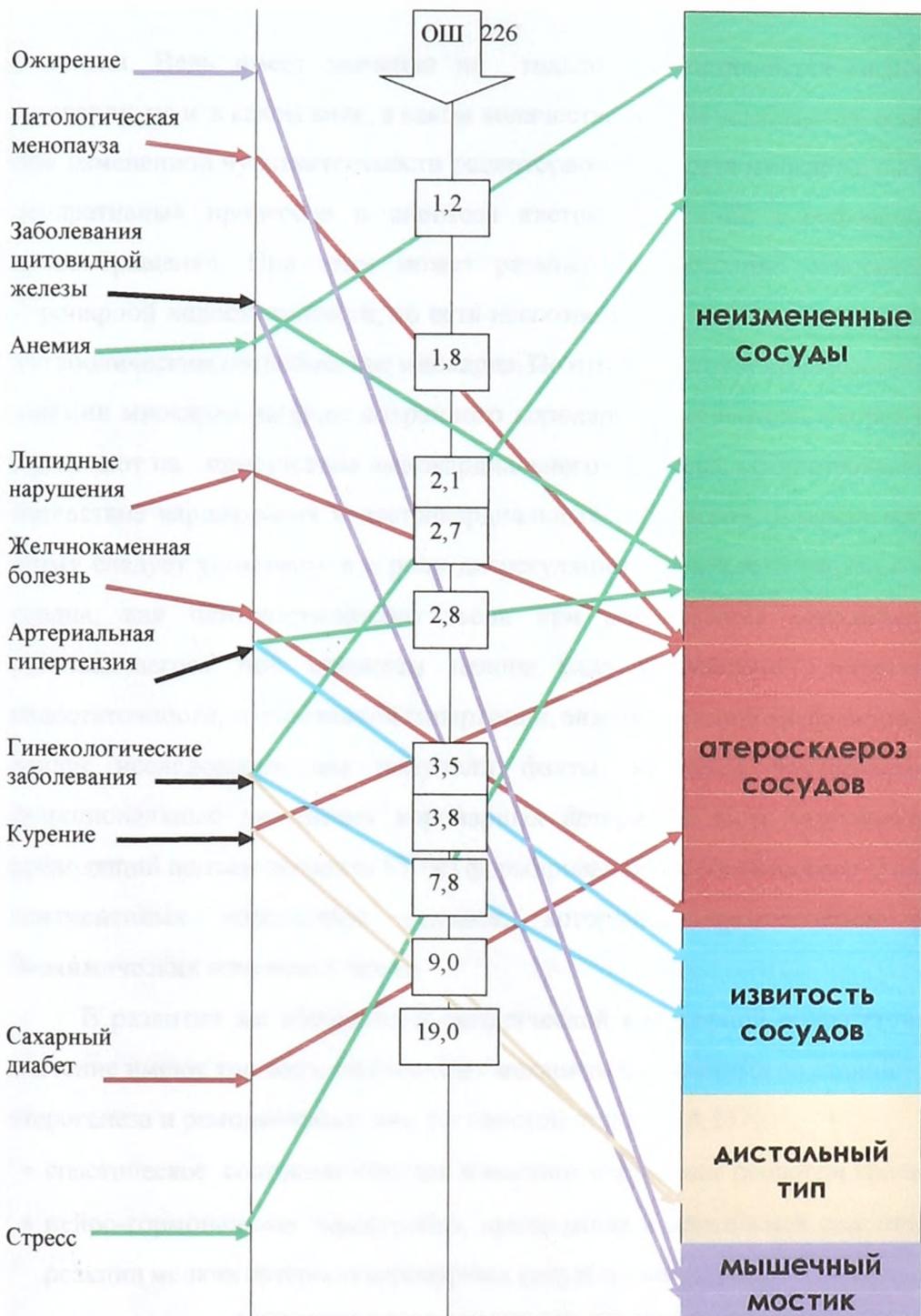
- патология щитовидной железы первой группы (ОШ=5,0)
- ожирение (ОШ=2,6)
- желчнокаменная болезнь (ОШ=2,0)

Выявленная ассоциативная причинно-следственная связь факторов риска и видов коронароангиографических изменений была представлена в виде схемы (рис.31), что позволило наглядно продемонстрировать выявленные взаимосвязи и предложить эту схему в качестве диагностического алгоритма для определения вероятности развития того или иного вида поражения коронарного русла у женщин с ИБС в возрасте до 55 лет.

**Резюме:** Имеющийся полиморфизм коронарных изменений у женщин в возрасте до 55 лет с ишемическим синдромом сердца объясняется избирательным воздействием на коронарное русло традиционных и дополнительных факторов риска и их комбинацией, которые оказывают, по всей видимости, преимущественно атерогенное действие или функциональное нарушение.

#### **4.3 Гипотетические причины коронарной несостоятельности у женщин с ангиографически неизменными и малоизмененными коронарными сосудами**

Общеизвестно, что синдром ишемии миокарда может развиваться при сохраненном коронарном кровотоке. Если исключить воспалительные и дегенеративные поражения миокарда, это наблюдается чаще всего при ремоделировании миокарда, изменении состава крови по типу анемии, гормональных и электролитных нарушениях, гипертиреозе, респираторной



Примечание: ОШ – отношение шансов

**Рис.31 Алгоритм определения состояния коронарного русла у женщин с ИБС в возрасте до 55 лет по имеющимся факторам риска**

гипоксии. Ведь имеет значение не только как доставляется кислород к миокарду, но и в каком виде, в каком количестве, как он усваивается, особенно при измененной чувствительности рецепторного аппарата миокарда, скорости репаративных процессов и апоптоза клеток, состоянии периферического кровообращения. При этом может развиваться состояние относительной коронарной недостаточности, то есть несоответствие коронарного кровотока метаболическим потребностям миокарда. Поэтому, инструментальные признаки ишемии миокарда на фоне сохранного коронарного кровотока, скорее всего, указывают на присутствие «миокардиального» фактора, сформировавшегося вследствие кардиальных и экстракардиальных процессов. Дополнительно к этому следует упомянуть и о роли дисрегуляции сосудистого тонуса сосудов сердца, как патогенетического звена при кардиальном «синдроме X», развивающегося под влиянием целого ряда воздействий: эстрогеновой недостаточности, артериальной гипертензии, эндотелиальной дисфункции. При нашем исследовании мы получили факты, косвенно подтверждающие функциональные нарушения коронарных артерий в виде вазоспазма. Это преходящий подъем сегмента ST без формирования патологического Q на фоне неизменных коронарных сосудов, который сопровождается рядом биохимических изменений крови.

В развитии же абсолютной органической коронарной недостаточности значение имеют три патогенетических механизма, связанных со стадийностью атерогенеза и ремоделированием сосудистой стенки [18,237]:

- спастическое состояние сосудов и местное нарушение реологии крови
- нейро-гормональная перестройка, приводящая к длительной спастической реакции мелких артериол коронарных сосудов с последующей гипертрофией интрамуральной стенки сосуда, потере способности к расслаблению
- уплотнение стенок артерий вследствие пропитывания их холестерином и формированием атеросклеротических бляшек.

Развитие атеросклероза коронарных сосудов у женщин отличается тем, что у женщин до 55 лет этот процесс «тормозят» половые гормоны [142,143,145,148,239] и, можно предположить, что атеросклеротический процесс «задерживается» на первых двух стадиях - на спастическом состоянии и нейро-гормональной перестройке реактивности коронарных сосудов. Вследствие чего женщины с ИБС имеют полиморфную картину изменений коронарного русла из-за различной стадийности атеросклеротического процесса у женщин данного возраста. По-видимому, именно избирательное воздействие различных факторов риска может заставлять «работать» тот или иной механизм из трех стадий поэтапного ремоделирования сосудистой стенки. Сравнительно низкая частота атеросклероза и большой процент неизмененных коронарных сосудов говорит о преимущественном воздействии факторов на первые две стадии процесса. Это доказывают результаты нашего исследования. Результаты КАГ у женщин с ИБС (n=81) показали наличие атеросклероза коронарных сосудов в 44,4% случаев, из них тяжелая форма была у 32,1% женщин из всех обследованных лиц, то есть только в 1/3 случаев. По результатам аутопсии ССС у женщин в возрасте до 55 лет (n=100) развернутый тяжелый атеросклеротический процесс коронарных сосудов (атеросклеротические бляшки со стенозированием сосуда более 50% его просвета и кальциноз) по нашим данным имелся у женщин только после 40 лет (n=78) в 12 (15,4%) случаев, из них 2 человека (16,7%) имели ИБС. Из остальных 7 случаев ИБС регистрировалось стенозирование сосуда менее 50% его просвета - в 5 случаях и в 2 случаях - неизмененные коронарные сосуды.

Факторами, влияющими на первые две стадии ремоделирования сосудистой стенки у женщин пременопаузального возраста, являются стресс, артериальная гипертония, анемия, патология щитовидной железы и заболевания половой сферы. Так как точкой приложения этих факторов как раз являются реактивность сосудистого тонуса и тромбозистивность стенки сосуда.

Реализация негативного воздействия факторов может происходить через вегетативную и центральную нервную системы, через нарушение взаимоотношений между простагландинами (простациклином), вызывающими дилатацию сосудов и тромбоксаном, который является вазоконстриктором и стимулирует к тому же агрегацию тромбоцитов[237].

Ссылаясь на последние достижения в кардиологии, главенствующую роль в нарушении вазодилатирующей функции сосудов и развитии внутрисосудистого тромбоза взял на себя сосудистый эндотелий. О состоянии эндотелиальной функции можно судить по уровню метаболитов оксида азота, продуцируемых клетками сосудистого эндотелия [254,355]. В нашем исследовании было найдено, что при всех клинических формах ИБС имелся низкий уровень нитритов и нитратов крови (табл.21): среди лиц ИБС уровень нитратов составил  $2,405 \pm 0,15$  мкмоль/л, что ниже в сравнении с контрольной группой здоровых женщин –  $3,450 \pm 0,29$  мкмоль/л ( $p=0,001$ ), а уровень нитритов –  $0,214 \pm 0,02$  мкмоль/л, что также было ниже в сравнении с контролем –  $0,295 \pm 0,01$  мкмоль/л ( $p=0,01$ ). Немаловажно, что снижение продукции оксида азота наблюдалось у всех женщин с ИБС, независимо от характера поражения коронарного русла. Следовательно, найденное снижение содержания метаболитов оксида азота в крови у лиц с ИБС свидетельствовало о наличии у них дисфункции эндотелия. Выявленный биохимический признак *дисфункции эндотелия*, по-видимому, можно положить в основу развития гиперреактивности неизмененных ангиографически коронарных сосудов и, тем самым, объяснить местные тромбогенные процессы. Поэтому были проанализированы доступные нам факторы и причины, которые ассоциируются с нарушением функции эндотелиальных клеток и приводят к снижению эндотелийзависимой вазодилатации.

В настоящее время известно, что действенный вклад в развитие эндотелиальной дисфункции вносят целый ряд факторов и причин [2,37,84]:

- ✓ эстрогеновая недостаточность
- ✓ избыток катехоламинов
- ✓ артериальная гипертензия
- ✓ электролитные расстройства
- ✓ курение
- ✓ употребление героина
- ✓ неустановленные факторы.

В нашем исследовании мы получили данные о распространенности у женщин в возрасте до 55 лет большинства этих показателей. Для установления возможной дисфункции половых гормонов была проанализирована частота патологической менопаузы и гинекологических заболеваний. Выявлено, что достоверно чаще у лиц с ИБС в сравнении с контрольной группой регистрировалась патологическая менопауза - 29,9% и 14,9% ( $p=0,01$ ), одинаково часто у лиц с неизменными сосудами и при их атеросклерозе. Частота гинекологических заболеваний у лиц с ИБС имела тенденцию к увеличению по сравнению с женщинами контрольной группы - 45,0% и 33,9% ( $p>0,1$ ). У них чаще всего регистрировалась фибромиома тела матки – 30,5% в сравнении с 24,5%; экстирпация матки с придатками – 18,5% в сравнении с 7,8%; воспаление придатков – 13,2% в сравнении с 9,8%. Применительно к ангиографическим группам среди лиц с неизменными коронарными сосудами наиболее часто встречалась фибромиома тела матки - 21,1% в сравнении с лицами с атеросклерозом - 18,2% и заболевания придатков - 15,8% в сравнении с 4,5%.

О влиянии катехоламинов на реактивное состояние коронарных сосудов мы судили по связи перенесенных тяжелых стрессовых ситуаций у пациентов с развитием той или иной клинической формы ИБС. Так как общеизвестно влияние стрессовой реакции на увеличение продукции катехоламинов, которая может приводить к длительному спазму коронарных сосудов и/или снижению фибринолитических свойств крови с развитием тромбоза. Такие изменения

могут привести к развитию ОИМ на фоне неизменных коронарных сосудов. Также немаловажен факт, подтверждающий влияние стресса на развитие гипоталамической гипозэстрогенемии [272]. Исходя из клинических наблюдений, запуск этого сложного процесса может быть как раз и вызван длительными стрессовыми состояниями при несовершенной реакции вегетативной нервной системы и нарушениях гормонального и эндокринного статуса [265,110,132,139,145]. По нашим данным частота стресса у лиц с ИБС незначительно была выше по сравнению с контрольной группой – 57,4% и 50,0%. Но среди лиц ИБС, имеющих неизменные коронарные сосуды, стресс встречался достоверно чаще в сравнении с лицами, имеющими атеросклеротические изменения коронарных сосудов – 80,0% и 27,8% ( $p=0,003$ ). Следовательно, наличие стресса оказывало прямое влияние на развитие ИБС у лиц с ангиографически неизменными сосудами.

При сопоставлении частоты АГ в разных ангиографических группах было выявлено, что среди лиц с неизменными коронарными сосудами имелась максимальная частота АГ – у 19 (86,4%) из 22 человек в сравнении с частотой АГ среди лиц с атеросклерозом коронарных сосудов – у 25 (69,4%) из 36 женщин. Высокая частота АГ имелась также среди лиц с прочими изменениями коронарного русла – у 16 (84,2%) из 19 человек.

Степень электролитных нарушений мы определяли по уровню калия и кальция крови, а также учитывали влияние на их содержание патологии щитовидной железы [245,114]. Немаловажное значение приобретала эта патология и в своем известном воздействии на гиперреактивность коронарных сосудов [247]. Уровень кальция крови у лиц с ИБС оказался достоверно ниже в сравнении с лицами контрольной группы –  $1,03 \pm 0,10$  ммоль/л и  $1,10 \pm 0,10$  ммоль/л ( $p=0,017$ ). Из клинических форм ИБС максимальное снижение кальция наблюдалось у лиц со стенокардией ( $1,03 \pm 0,10$  ммоль/л) и у лиц с не-Q-ИМ ( $1,02 \pm 0,09$  ммоль/л). При сопоставлении уровня кальция крови с количеством

пораженных коронарных сосудов атеросклерозом, выявлена четкая тенденция к его снижению с увеличением числа пораженных атеросклерозом сосудов – при одном сосуде  $-1,09 \pm 0,11$  ммоль/л; при двух сосудах  $-1,02 \pm 0,08$  ммоль/л; при трех сосудах  $-1,04 \pm 0,06$  ммоль/л; при четырех сосудах  $-0,97 \pm 0,06$  ммоль/л. Частота патологии щитовидной железы среди лиц ИБС достоверно не отличалась от частоты в контрольной группе, но имелась тенденция к ее росту, включая первую, вторую и третью группы. Среди лиц с неизменными коронарными сосудами преобладала частота заболеваний щитовидной железы первой и второй групп по сравнению с лицами, имеющими атеросклероз: первая группа имела соответственно – у 17,6% в сравнении с 9,5% случаев и вторая группа, соответственно – у 35,3% в сравнении с 26,6% случаев. Третья группа поражений щитовидной железы, наоборот, регистрировалась несколько чаще среди лиц с атеросклерозом – 14,3% в сравнении с 11,8%. Найдено достоверное увеличение уровня калия крови в третьей группе патологий щитовидной железы  $4,6 \pm 0,4$  ммоль/л в сравнении с лицами без этой патологии –  $4,3 \pm 0,4$  ммоль/л ( $p=0,042$ ).

Среди женщин с ИБС курение регистрировалось несколько чаще, чем в контрольной группе - у 23,9% человек в сравнении с – 16,2% женщинами. Среди лиц с Q-ИМ частота курения составляла 40,6% по сравнению с контрольной группой – 16,2% ( $p=0,016$ ), что достоверно увеличивало риск развития инфаркта миокарда в 3,5 раза. Особенно значимое влияние курение оказывало в сочетании с гипергликемией и патологической менопаузой, при этом величина ОШ развития Q-ИМ увеличивалась соответственно в 20,4 раза и 11,9 раза. Наши результаты популяционного исследования женщин свидетельствуют о снижении уровней холестерина и глюкозы крови у курящих женщин. Следовательно, негативное воздействие курения проявлялось не через усиление атерогенных процессов, а провоцировало функциональные нарушения в коронарных сосудах на фоне атеросклероза или без него, усугубляя отрицательное действие

гипоэстрогемии на функцию эндотелия сосудов, вызывая их спастическое состояние и местное нарушение агрегации тромбоцитов.

Употребление героина у наших пациентов не наблюдалось. Для дальнейшего поиска факторов, влияющих на эндотелиальную функцию, требуется продолжить исследования в этом направлении. Результаты настоящего исследования позволили сделать выводы, что женщины с ИБС имеют много факторов, которые оказывают негативное влияние на функцию эндотелия:

- большая частота гинекологической патологии и патологической менопаузы, косвенно указывающих на дисфункцию половых гормонов
- большая частота стресса, свидетельствующая о значимом влиянии катехоламинов на сердечно-сосудистую систему и гипоталамическую область мозга
- большая частота артериальной гипертензии, которая ассоциируется с дисфункцией эндотелия
- большая частота курения и сочетаний его с гипергликемией и патологической менопаузой
- нарушения электролитного состава крови в виде снижения уровня кальция и увеличения уровня калия крови, одной из причин которых может быть большая частота эндокринопатий и патологии щитовидной железы

Для определения вклада каждого фактора в развитие эндотелиальной дисфункции необходимо сопоставление уровней половых гормонов и катехоламинов со степенью нарушения эндотелиальной функции. Маркерами этого нарушения могут быть уровни метаболитов оксида азота или степень вазодилатации сосудов на введение ацетилхолина. Несомненно, присутствуют еще не изученные факторы, которые запускают патологический процесс гиперреактивности сосудистой стенки и способны привести к неустойчивости сосудистой системы. Какие это факторы, и через какие патогенетические механизмы они реализуются, покажут будущие исследования.

Таким образом, в качестве возможных причин развития коронарной несостоятельности при отсутствии органических поражений коронарных сосудов могут быть «миокардиальный» фактор или функциональные нарушения тонуса коронарных сосудов и местного тромбообразования под влиянием целого ряда внешних и внутренних причин.

Учитывая имеющийся полиморфизм коронарных изменений у женщин с ИБС, для каждого вида коронарного поражения гипотетически можно предположить преобладание следующих патогенетических механизмов:

- на фоне атеросклеротических поражений коронарного русла возможны все патогенетические механизмы развития коронарной недостаточности – спазм, тромбоз и изъязвление атеросклеротической бляшки с окклюзией сосуда
- на фоне ангиографически неизмененных коронарных сосудов развитие ангинозного приступа сопряжено со спазмом или преходящим нарушением коагулирующих свойств крови, например, из-за усиления адгезии тромбоцитов, нарушения текучести, вязкости при замедлении скорости кровотока
- наличие извитости коронарных сосудов предполагает первоначальное развитие тромбоза, так как при извитости меняется скорость кровотока, а изменение стенки сосуда в виде извитости снижает вероятность спазма
- развитие дистального типа поражения коронарного русла приводит к запустению дистальных участков сосудистого русла, вследствие чего большая нагрузка падает на проксимальные отделы коронарного русла, что может приводить, скорее всего, к функциональным нарушениям в виде генерализованного спазма крупных основных коронарных сосудов
- при развитии мышечных мостиков имеет место склонность к затруднению кровотока из-за сдавления сосуда, что бывает обычно непродолжительным, чаще во время гемодинамической нагрузки на сердце, поэтому низка вероятность развития ОИМ, что и подтверждается нашими исследованиями.

Для предположительного определения патогенетических механизмов развития коронарной недостаточности, нами классифицированы анатомические субстраты, лежащие в основе развития стенокардии, не Q-ИМ и Q-ИМ, которые могут определять сценарий острого коронарного синдрома. При сопоставлении результатов КАГ и клинических форм ИБС у женщин (рис.20) найдено, что анатомическим субстратом при стенокардии являлись: атеросклероз коронарных сосудов - 45%, неизмененные сосуды - 30%, прочие изменения - 25%. При не Q-ИМ – атеросклероз сосудов -35%, неизмененные сосуды - 35%, прочие изменения - 30%. При Q-ИМ – атеросклеротические изменения сосудов - 75%, неизмененные сосуды - 15%, прочие изменения - 10%. То есть, анатомическими субстратами для стенокардии и не-Q-ИМ являлись более чем в половине случаев неизмененные коронарные сосуды и прочие их изменения, а для лиц с Q-ИМ такие изменения имелись в ¼ всех случаев. Следовательно, патогенетический механизм коронарной недостаточности при стенокардии и не Q-ИМ имеет в большей степени «функциональный» характер. Это и создает определенные трудности при постановке диагноза ИБС у женщин с интактными коронарными сосудами.

**Резюме:** Коронарная недостаточность у женщин с ИБС в возрасте до 55 лет, имеющих большую частоту неизмененных и малоизмененных коронарных сосудов, может быть связана с «миокардиальным» фактором, вегетативным нарушением тонуса коронарных сосудов, проявлением первых двух доклинических стадий атеросклероза, развитием эндотелиальной дисфункции под влиянием целого ряда факторов риска. Такие клинические формы ИБС, как стенокардия и не Q-ИМ ассоциируются с «функциональными» патогенетическими механизмами развития коронарной недостаточности.

#### **4.4 Диагностическая модель ИБС у женщин в возрасте до 55 лет**

Создание модели преследовало цель аккумулировать в себе все найденные отличительные категориальные признаки ИБС у женщин в возрасте до 55 лет.

# ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ЖЕНЩИН В ВОЗРАСТЕ ДО 55 ЛЕТ

## ОБЩИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНО-БИОХИМИЧЕСКИЕ

### КРИТЕРИИ:

#### Клинические проявления:

- наличие стенокардии или ее эквивалентов
- развитие инфаркта миокарда, с зубцом Q и без Q
- внезапная кардиальная смерть

#### Факторы риска (основные):

- артериальная гипертония
- избыточная масса тела
- сахарный диабет
- липидные нарушения

#### Инструментальные данные:

- снижение величины скорости активации желудочков (САЖ)
- контурные изменения ЭКГ
- ЭКГ- признаки гипертрофии миокарда левого желудочка
- ЭХОКС – признаки ремоделирования миокарда

#### Биохимические результаты:

- повышение холестерина крови (>5,2 ммоль/л)
- повышение глюкозы крови (>5,5 ммоль/л)
- снижение метаболитов оксида азота крови
- снижение кальция крови

↓  
**ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА**

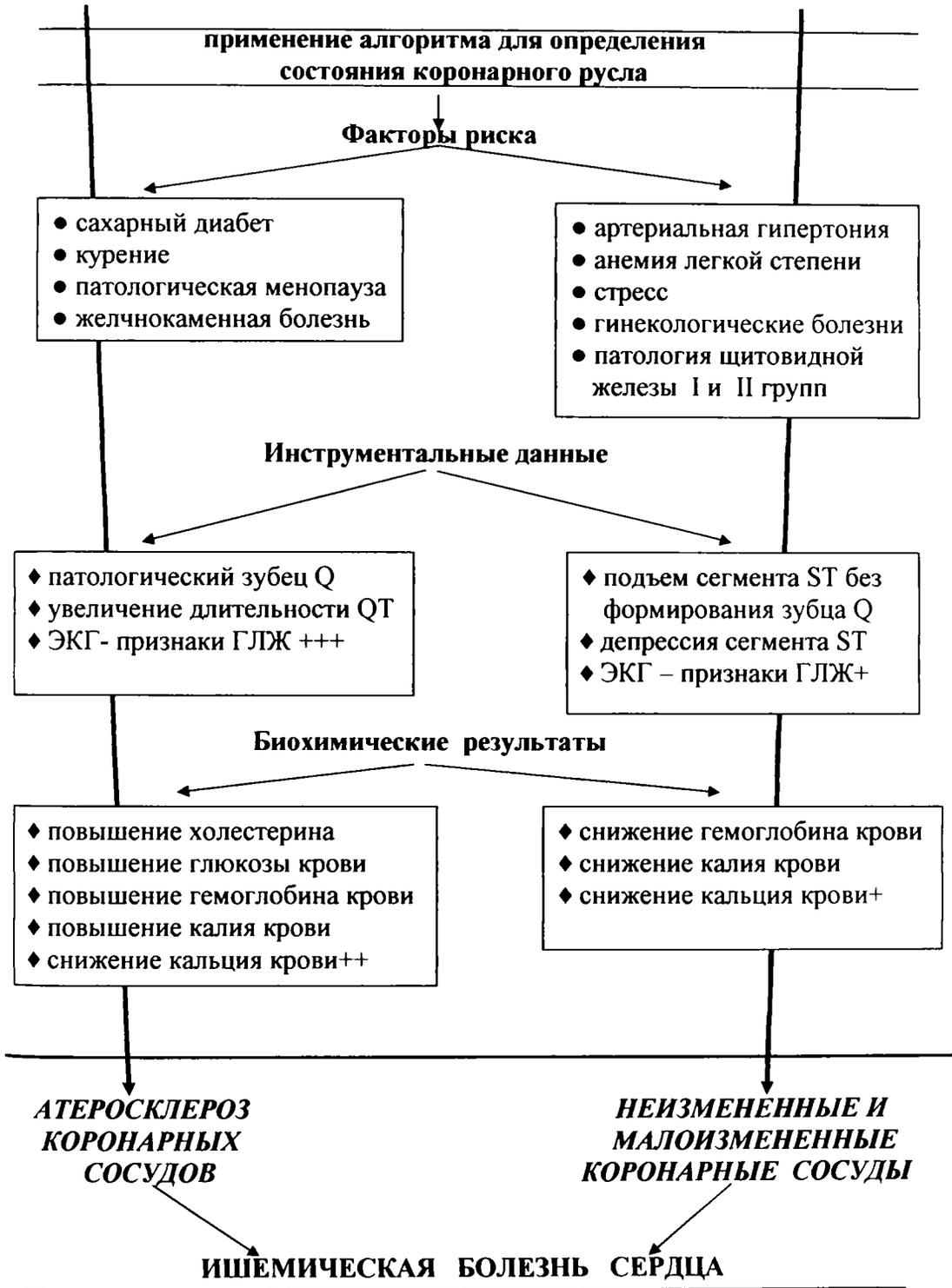
↓  
**Дополнительные факторы риска:**

- анемия
- гинекологические заболевания
- желчнокаменная болезнь
- курение
- патологическая менопауза
- стресс
- патология щитовидной железы

↓  
\_\_\_\_\_ решение дискриминантного уравнения \_\_\_\_\_

(-1,368)

(+1,710)



Таким образом, женщины с ИБС в возрасте до 55 лет являются однородной группой по клиническим проявлениям, традиционным факторам риска, отдельным инструментальным и биохимическим показателям. И гетерогенной по видам коронароангиографических изменений, сформированных под воздействием дополнительных факторов риска. Именно от их наличия, многообразия их комбинаций, полностью зависит характер поражения коронарного русла, его полиморфизм. В нашем исследовании это подтверждено статистическими методами, что позволило составить алгоритм прогнозирования того или иного вида изменений коронарного русла. Воздействие традиционных и дополнительных факторов риска, по-видимому, вызывает нарушение гомеостаза у женщин пременопаузального возраста, приводящее к изменению процессов атерогенеза. Более того, негативное влияние факторов способно вызвать изолированное нарушение эндотелиальной функции, являясь в патогенез коронарной недостаточности «функциональный» компонент. В этих случаях сосудистый эндотелий является «мишенью» большинства факторов риска. Это доказывают наши исследования, свидетельствующие о снижении продуктов сосудистого эндотелия - метаболитов оксида азота в крови женщин с ИБС. Поэтому можно предположить, что эндотелиальная дисфункция у данной когорты женщин генерирована отрицательным воздействием традиционных и дополнительных факторов риска, а не только является проявлением доклинической стадии атеросклероза, то есть, является *самостоятельным признаком*. Это принципиальный момент в концептуальной теории развития и течения ИБС у женщин пременопаузального возраста, так как устранение факторов, вызывающих эндотелиальную дисфункцию, может во многом разрешить проблему развития ИБС у женщин в этом возрасте. Несомненно, существуют и другие факторы, вызывающие синдром ишемии миокарда, как, например, «миокардиальный» фактор, роль которого необходимо еще уточнить, продолжив исследования в этом направлении.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Предложен математический способ определения характера коронарных изменений по имеющимся у пациента традиционным и дополнительным факторам риска, оформленный по типу авторской заявки: «Способ прогнозирования атеросклеротического поражения коронарных сосудов у женщин пременопаузального возраста с клиникой ишемической болезни сердца» (Уведомление о положительном решении формальной экспертизы №2004125115/026981 от 22 сентября 2004г.).
2. Разработан алгоритм для уточнения характера поражения коронарного русла, оформленный по типу авторской заявки: «Способ прогнозирования состояния коронарного русла у женщин в возрасте до до 55 лет с ишемическим синдромом сердца» (Уведомление о положительном решении формальной экспертизы №2004127640/029953 от 15 сентября 2004г.).
3. Предложена модель развития ишемической болезни сердца у женщин в возрасте до 55 лет, обосновывающая клинические и патогенетические особенности развития и течения заболевания и расширяющая клинико-диагностические возможности практического врача

## ВЫВОДЫ

1. Среди женщин с ишемической болезнью сердца в возрасте до 55 лет (по данным репрезентативной выборки из популяции) частота факторов риска встречается достоверно чаще, чем у женщин из этой же выборки аналогичного возраста без ишемической болезни сердца: артериальная гипертония - 59,1% и 21,5% соответственно ( $p=0,01$ ), избыточная масса тела - 50,0% и 26,6% ( $p=0,03$ ) и сочетание этих факторов - 27,3% и 9,1% соответственно ( $p=0,02$ ), липидные нарушения - 56,3% и 19,1% ( $p=0,001$ ).

2. В популяции женщин установлена тесная корреляционная связь между возрастом и артериальной гипертонией ( $r=0,439$ ) ( $p=0,001$ ), избыточной массой тела ( $r=0,482$ ) ( $p=0,0001$ ) и повышением холестерина ( $r=0,514$ ) ( $p=0,0001$ ).
3. В когорте женщин с ишемической болезнью сердца по сравнению с контрольной группой достоверно чаще выявляются такие дополнительные факторы риска, как патологическая менопауза - 29,9% и 14,9% соответственно ( $p=0,01$ ), курение в сочетании с гипергликемией - 7,6% и 0,1% ( $p=0,03$ ), курение в сочетании с патологической менопаузой - 8,2% и 1,5% соответственно ( $p=0,05$ ), низкая частота анемии - 25,3% и 40,8% ( $p=0,05$ ).
4. У женщин с ишемической болезнью сердца, как с измененными, так и неизменными коронарными сосудами, выявляются однотипные изменения биохимических показателей (повышение холестерина и глюкозы крови, снижение метаболитов оксида азота и кальция крови) и инструментальных данных (снижение величины скорости активации желудочков, большая частота ремоделирования миокарда).
5. У женщин с ишемической болезнью сердца в возрасте до 55 лет по данным коронароангиографии имеется полиморфизм коронарных изменений: атеросклеротическое поражение разной степени (44,4%), неизменные коронарные сосуды (29,6%) и прочие изменения по типу извитости сосудов (12,3%), дистального типа (9,9%) и мышечных мостиков (3,7%).
6. Характер поражения коронарного русла ассоциируется с воздействием различных видов основных и дополнительных факторов риска, их многовариантным сочетанием, что подтверждено статистическими методами и, следовательно, может прогнозироваться по типу алгоритма.
7. Определен перечень факторов риска, ассоциированный с ранним атеросклеротическим процессом коронарных сосудов у женщин (сахарный диабет, патологическая менопауза, липидные нарушения) и факторов, оказывающих изолированное негативное влияние на функциональную

способность неизменных коронарных сосудов (анемия, стресс, гинекологические заболевания, патология щитовидной железы).

8. Атеросклеротические поражения коронарных сосудов у женщин в возрастной группе 25 – 55 лет по данным аутопсии тесно коррелируют с возрастом ( $r=0,564$ ) ( $p=0,001$ ) и такими факторами, как артериальная гипертония ( $r=0,301$ ) ( $p=0,002$ ), избыточная масса тела ( $r=0,374$ ) ( $p=0,002$ ), липидные нарушения ( $r=0,424$ ) ( $p=0,039$ ), гипергликемия ( $r=0,257$ ) ( $p=0,033$ ), гипертрофия миокарда левого желудочка ( $r=0,309$ ) ( $p=0,002$ ) и имеют обратную связь с возрастом менопаузы ( $r= - 0,397$ ) ( $p=0,025$ ).
9. По данным проспективного 13-летнего наблюдения в когорте практически здоровых женщин установлено, что заболеваемость ишемической болезнью сердца составила 7,9% или 6 случаев на 1027 человеко-лет (0,006), а распространенность - 11,4%. При этом наибольшей значимостью в развитии этого заболевания обладают исходная избыточная масса тела и ожирение ( $p=0,01$ ) и исходные изменения электрической активности сердца ( $p=0,02$ ).
10. С позиции научно-доказательного подхода, на основании системного анализа частоты основных и дополнительных факторов риска, инструментальных и биохимических данных, результатов секционного материала разработана диагностическая модель развития ишемической болезни сердца у женщин в возрасте до 55 лет.

## БИБЛИОГРАФИЯ

1. Алексеева О.П. Особенности патогенеза, клиники и неинвазивной диагностики ишемической болезни сердца с ангиографически неизменными коронарными артериями [Текст]/ О.П. Алексеева, С.А. Кудрявцев // Топ Медицина.—1998.—№4;
2. Алмазов В.А. Ишемическая болезнь сердца. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни сердца в разном возрасте [Текст] / В.А. Алмазов, О.А. Беркович, М.Ю. Ситникова // Кардиология. —2001.— №5.— С.26-29;
3. Алмазов В.А. Метаболический сердечно-сосудистый синдром [Текст] /В.А.Алмазов, Я.В. Благосклонная, Е.В. Шляхто.—СПб.: СПбГМУ, 1999.— 208с;
4. Андреева С.В. Климактерический синдром [Текст]/С.В.Андреева, Г.К.Лаздане, Н.А.Андреев //Клиническая фармакология и терапия.—1995,— Т.4, №3.—С.71-76;
5. Аничков Д.А. Менопаузальный метаболический синдром (современное состояние проблемы) [Текст]/ Д.А.Аничков, Н.А.Шостак // Артериальная гипертензия.—2004.—Том 10, № 3.—С.143-146;
6. Аничков Н.Н. Заболевания артерий [Текст]/ Н.Н.Аничков.— М.:Знание, 1956.—40с;
7. Антонов В.Н. Спектр скоростных характеристик электрической активности сердца и состояние коронарного кровотока у больных стенокардией [Текст]: автореф. дис...канд.мед.наук / В.Н. Антонов. —Челябинск, 1997.—25с;
8. Антонюк В.В. Смертность от болезней системы кровообращения [Текст] / В.В.Антонюк, С.П.Ермаков, В.Г.Семенова // Государственный комитет Российской Федерации по статистике, 1998;
9. Аронов Д.М. Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний – интерполяция на Россию [Текст]/ Д.М.Аронов // Сердце. Журнал для практикующих врачей.—2002.—Т.1, №3 (3). —С.109-112;

10. Аронов Д.М. Профилактика атеросклероза у лиц с факторами риска и у больных ишемической болезнью сердца [Текст]/ Д.М.Аронов // Русский медицинский журнал.—2000.—Том 8, № 8. —С.351-358;
11. Атеросклероз и инфаркт миокарда: Труды IX научной сессии института терапии совместно с отделом патологической анатомии института экспериментальной медицины, 3-5 февраля 1958г. [Текст] / под ред. Н.Н. Аничкова, А.Л. Мясникова, — М.,1959.—314с;
12. Атеросклероз и коронарная недостаточность: Труды конференции института терапии и отдела патологической анатомии института экспериментальной медицины, 15-17 марта 1956. [Текст] / под ред. Н.Н. Аничкова, А.Л. Мясникова, - М.,1956.—311с;
13. Атеросклероз: Труды конференции отдела патологической анатомии Института экспериментальной медицины АМН СССР и Института терапии АМН СССР, Ленинград, 30/X-1/XI 1952. [Текст] / под ред. Н.Н. Аничкова, А.Л. Мясникова, - М.,1953.—160с;
14. Барт Б.Я. Артериальная гипертония у женщин в постменопаузе: медико-социальная значимость и результаты терапии мозексиприлом в поликлинических условиях [Текст] /Б.Я.Барт, В.Ф.Беневская, Г.М.Бороненков // Кардиология.—2004.—Т.44, №9.—С.92-96;
15. Бахтияров Р.З. Современные методы исследования функции эндотелия [Текст] / Р.З.Бахтияров // Российский кардиологический журнал. —2004.— №2 (46).—С.76-79;
16. Белопасов В.В. Клинические варианты и этиопатогенез нарушений мозгового кровообращения у женщин в репродуктивном периоде [Текст] / В.В. Белопасов, Е.А.Каховский //Неврологический вестник. —1998.—Т. XXX, вып.3, №4.—С.5-7;
17. Бирман Л. Атеросклероз и другие формы артериосклероза [Текст] / Л. Бирман //Внутренние болезни.-Т.5./под ред. Е.Браунвальда.— М.:Медицина,1995.—С.361-384;

18. Бодрова О.В. Атеросклероз [Текст] / О.В. Бодрова.—М.: Крон – пресс, 2000;
19. Бойцов С.А. Что мы знаем о патогенезе артериальной гипертензии [Текст] / С.А. Бойцов // *Consilium medicum*.—2004.—Т.6, № 5. —С.315-319;
20. Бокарев И.Н. Коронарная ишемическая болезнь сердца: состояние проблемы и перспективы [Текст] / И.Н. Бокарев // *Клиническая медицина*. —1997.—№ 4.—С.4–8;
21. Бокерия Л.А. Лекции по кардиологии [Текст] / Л.А.Бокерия, Е.З.Голухова.—М.: НЦССХ им. А.Н.Бакулева, –2001.—Т.1. —С.11-18;
22. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] /В.И. Бувальцев // *Международный Медицинский Журнал*.—2001.—№ 3.—С.202-208;
23. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению [Текст] / С.А. Бутрова // *Русский Медицинский Журнал*.—2001.—Т. 9, № 2;
24. Бююль А. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей [Текст] / А.Бююль, П.Цёфель.—СПб.: ООО «ДиаСофтЮП», 2001.—608с;
25. Вардугина Н.Г. Типологические, скоростные и векторные характеристики электрической активности сердца у здоровых женщин и больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в неорганизованной популяции [Текст]: дис...канд. мед.наук./ Н.Г.Вардугина.— Челябинск,1992. —187с;
26. Ваулин Н.А. Современные рекомендации по профилактике осложнений атеросклероза [Текст] / Н.А.Ваулин // *Consilium Medicum*.—2003.—Т.5, №11.—С. 604-609;
27. Возможности заместительной гормональной терапии при сердечно-сосудистых заболеваниях у женщин: пособие для врачей [Текст] / под ред. В.П.Сметник — М.: 2001.—36с;

28. Волкова Э.Г. Комплексный типологический и картографический анализ ЭКГ и ее первой производной: учебно-методическое пособие для врачей [Текст] / Э.Г. Волкова, О.Ф. Калев.—Челябинск, 1991.—7с;
29. Волкова Э.Г. Изучение скорости процесса деполяризации желудочков сердца у больных сочетанными и изолированными формами ишемической болезни сердца и гипертонической болезни [Текст]: автореф. дис....канд.мед.наук / Э.Г.Волкова, —Челябинск,1976.- 25с;
30. Волкова Э.Г. Клинико-функциональные взаимосвязи и прогностическое значение скоростных детерминант электрической активности сердца у здоровых, больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца. Популяционное, клиническое и экспериментальное исследование [Текст]: автореф..дис...д-ра мед.наук / Э.Г.Волкова.—Челябинск, 1989.— 40с;
31. Волкова Э.Г. Клинико-функциональные маркеры нестабильности мембран миокарда и их роль в диагностике, профилактике и прогнозировании заболеваний сердца. Материалы научно-практической конференции 18-19 ноября 1996 года. [Текст] / Э.Г.Волкова // Новые технологии профилактики, диагностики и лечения в клинике внутренних болезней.- Выпуск 1. — Челябинск, 1996.— С.19-25;
32. Волкова Э.Г. Электрическое ремоделирование миокарда - общая закономерность взаимосвязи и сохранения энергии сердца. Материалы научно-практической конференции 25-26 ноября 1998 года [Текст] / Э.Г. Волкова // Новые технологии профилактики, диагностики и лечения в клинике внутренних болезней. Выпуск 3.—Челябинск,1998.—С. 10-12;
33. Гельман В.Я. Медицинская информатика: практикум [Текст] / В.Я. Гельман.—Спб.: Питер,2002.—480с;
34. Герасименко Н.Ф. Русский крест или демографический кризис в России [Текст]/Н.Ф.Герасименко //Доклад Председателя Комитета Государственной Думы по охране здоровья и спорту.— М.,2000.— 30 мая;

35. Гланц С. Медико-биологическая статистика [Текст] / С.Гланц.—М.: Практика,1999.—460с;
36. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь: основы патогенеза, диагностика и выбор лечения [Текст] / Е.Е. Гогин // Consilium medicum.—2004.—Том 6, № 5.— С.324-330;
37. Голиков П.П. Роль оксида азота в патологии [Текст] / П.П. Голиков, А.П. Голиков //Топ медицина.—1999.—№5.—С.24-27;
38. Гомазков О.А. Эндотелий –эндокринное дерево [Текст] / О.А. Гомазков // Природа. —2000.—№5;
39. Гомеостаз [Текст] / под ред. П.Д. Горизонтова. — М.: Медицина, 1981.— 576с;
40. Горн М.М. Водно-электролитный и кислотно-основной баланс (краткое руководство) [Текст]/ М.М.Горн, У.И. Хейтц, П.Л. Сверинген.— Спб.:«Невский Диалект»,БИНОМ, 2000.—320с;
41. Григорьева И.Н. Математическая диагностическая модель повышенного риска ЖКБ у женщин в возрасте 25-64 лет [Текст] / И.Н.Григорьева, Е.Г. Вережкин, С.К. Малютина // Тезисы участников научно-практической конференции "Инновации в охране здоровья людей".—Здравэкспо-Сибирь, Новосибирск, 2001.—22-24 ноября;
42. Гундаров И. Недостаточная масса тела как фактор геронтологического риска [Текст] / И. Гундаров, С. Матвеева. // Врачебная газета.—2001.—№8;
43. Гуревич М.А. Хроническая ишемическая (коронарная) болезнь сердца: руководство для врачей [Текст] / М.А. Гуревич.—М.:ООО «Компания ДинаЛ», 2003.—192с;
44. Демешко О.Н. Чувствительность к поваренной соли и некоторые показатели кальциевого и натриевого обмена у больных эссенциальной гипертензией [Текст] / О.Н.Демешко, С.К.Чурина // Артериальная гипертензия.— 2003.— Том 9, №2;

45. Диденко В.А. Метаболический синдром X: история вопроса и этиопатогенез [Текст] / В.А. Диденко // Лабораторная медицина.—1999.—№ 2.— С. 49-56;
46. Дисперсия интервала QT и артериальная гипертензия при разных вариантах геометрии левого желудочка (популяционное исследование) [Текст] / И.Пшеничников, Т.Шипилова, Ю.Кайк и др. // Кардиология.—2003.—№3;
47. Дмитриев В.Л. Роль суммарного поражения коронарного русла в ремоделировании сердца у больных стенокардией, сочетающейся и не сочетающейся с артериальной гипертензией [Текст] / В.Л.Дмитриев, Э.Г.Волкова, С.Ю.Левашов // Тер. архив.—2002.—Т.74, №4. —С.53-55;
48. Доборджинидзе Л.М. Роль статинов в коррекции диабетической дислипидемии [Текст] /Л.М.Доборджинидзе, Н.А.Грацианский // Сахарный диабет. —2001.—№2;
49. Доборджинидзе Л.М. Метаболические факторы риска у женщин с преждевременной ишемической болезнью сердца [Текст] / Л.М. Доборджинидзе, А.С.Нечаев, Н.А.Грацианский // Кардиология.—1999.— №9;
50. Довгалевский П.Я. Острый коронарный синдром - патогенез, клиническая картина, аспекты лечения. Что мы знаем и что надо делать? [Текст] / П.Я.Довгалевский // Сердце. Журнал для практикующих врачей.—2002.— Том 1, № 1. —С.13-18;
51. Дупляков Д.В. Неинвазивная диагностика спазма коронарных артерий [Текст] / Д.В. Дупляков // Функциональная и ультразвуковая диагностика.— 2002.—№1.—С.134-136;
52. Дячишин В.И. Понимание проблемы артериальной гипертензии врачами-кардиологами и пути ее преодоления [Текст] / В.И. Дячишин // Провизор.— 1998.—№13 от 10 июля;
53. Емельянова Л. А. Распространенность и прогностическая значимость основных факторов риска и изменений репродуктивной системы для развития атеросклероза и ишемической болезни сердца у женщин

- детородного возраста [Текст] / Л.А.Емельянова, Е.В.Цыбулина, А.Ф.Жаркин // Терапевтический архив.—2000.—№9;
54. Емельянова Л. А. Результаты 15-летнего наблюдения за развитием ишемической болезни сердца у молодых женщин с нарушениями в репродуктивной системе [Текст] / Л.А. Емельянова // Тезисы докладов V Всероссийского съезда кардиологов.— Челябинск, 1996.—С.64;
55. Задионченко В.С. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности [Текст] / В.С.Задионченко, Т.В. Адашева, А.П. Сандомирская // Русский Медицинский Журнал.—2002.— Т.10, № 1.—С.11-15;
56. Заместительная гормональная терапия как средство профилактики сердечно-сосудистых заболеваний: опрометчивое «нет» или взвешенное «да»? [Текст] /В.И.Подзолкова, Н.М.Подзолкова, Л.Г.Можарова, Ю.В.Хомицкая // Кардиология. —2004.—Т.44, №9.—С.67-72;
57. Зимин Ю.В. Метаболические расстройства в рамках метаболического синдрома Х (синдрома инсулинорезистентности): необходимость строгого применения критериев диагностики синдрома [Текст] / Ю.В. Зимин // Кардиология.—1999.—№8.—С.37-41;
58. Зимин Ю.В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома Х [Текст] / Ю.В.Зимин // Кардиология.—1998.—№6.—С.71-81;
59. Зотова И.В. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза [Текст] / И.В.Зотова, Д.А. Затейщиков, Б.А. Сидоренко // Кардиология.—2002.—№4;
60. Как лечить артериальную гипертензию у женщин после менопаузы (круглый стол) [Текст] // Кардиология.—1998.—№5.—С.86-97;
61. Камерер О.В. Перфузионные нарушения миокарда у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом [Текст] / О.В.Камерер, А.И.Кузин, М.Л.Чередникова // Климактерий. —2001.—№3.—С.14-15;

62. Кардиологические аспекты менопаузы [Текст] // Сердце. Журнал для практикующих врачей.—2003.—Т.2, №6.—С.300-303;
63. Карпов Р.С. Синдром Х: клинико-функционально-морфологическое исследование [Текст]/ Р.С.Карпов, Е.Н.Павлюкова, С.В.Таранов //Кардиология.—1999.— №8.—С.19-26;
64. Карпов Ю.А. Воспаление и атеросклероз: состояние проблемы и нерешенные вопросы [Текст] / Ю.А.Карпов, Е.В.Сорокин, О.А.Фомичева // Сердце. Журнал для практикующих врачей.—2003.—Т.2, №4.—С.190-192;
65. Ким З.Ф. Эпидемиология острой субэндокардиальной ишемии миокарда [Текст] / З.Ф.Ким, И.А. Латфуллин // Российский медицинский журнал.— 2003.—№ 2;
66. Кириченко А.Л. Влияние заместительной гормонотерапии на состояние центрального кровообращения и сосудистый тонус у женщин в постменопаузе, страдающих артериальной гипертензией [Текст] / А.Л. Кириченко, Ю.Н.Новичкова, Ж.С.Никулина // Климактерий.—2001.— №3.—С.13;
67. Климов А.Н. Липиды, липопротеиды, атеросклероз [Текст] / А.Н.Климов, Н.Г. Никуличева. — СПб,1995.—258с;
68. Клинико-экономическая оценка заместительной гормональной терапии у женщин с естественной менопаузой [Текст] // Качественная Клиническая Практика.-2003.—№4;
69. Клиническая эндокринология [Текст] / под ред. Н.Т.Старковой.— М.:Медицина,1991.—512с;
70. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST у лиц в возрасте до 55 лет [Текст] / М.Г. Омеляненко, Н.А.Сухойей, С.Б.Назаров, В.Г.Плеханов // Российский кардиологический журнал. —2003.—№4(42).—С.36-40;

71. Кобалава Ж.Д. Артериальная гипертензия и атеросклероз: обзор результатов исследования ELSA [Текст] / Ж.Д.Кобалава, Ю.В.Котовская // Сердце. Журнал для практикующих врачей.—2002.—Том 1.—№ 3(3).—С.144-150;
72. Козлов К.Л. Ишемическая болезнь сердца. Клиническая физиология, фармакотерапия, хирургическое лечение [Текст] / К.Л.Козлов, В.Ю.Шанин.—Спб.: Наука, ЭЛБИ-Спб,2002.—351с;
73. Кондурцев В.А. Клинико-лабораторные особенности инфаркта миокарда на фоне синдрома анемии [Текст] / В.А. Кондурцев, Т.В.Павлова // Кардиология.— 2004.—Т.44,№11.—С.74-75;
74. Коррекция психосоматических расстройств в комплексной терапии артериальной гипертензии у женщин в перименопаузальном периоде [Текст] / В.Д.Пасечников, Т.В.Глухова, И.Ю.Уманская, И.Г.Септа // Южно-Российский медицинский журнал.—2002.—№3;
75. Крякунов К.Н. Диагностика и лечение железодефицитной анемии [Текст] / К.Н. Крякунов // Нов. СПб Ведомости.—1997.—№1.—С.84-94;
76. Кузин А.И. Метаболический синдром: клинические и популяционные аспекты [Текст] / А.И.Кузин, Ю.А. Ленгин.—Челябинск, 2001.— 90с;
77. Левашов С.Ю. Взаимосвязь скоростных детерминант электрической активности сердца с состоянием липидного обмена и морфофункциональными показателями миокарда у больных стенокардией: автореф. дис....канд.мед. наук [Текст]/С.Ю. Левашов, —Пермь, 1996. —25с;
78. Лечение железодефицитной анемии. Международные рекомендации [Текст] // Клин.фарм. и тер.—2001.—№1.—С.40-41;
79. Лечение сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / под ред. С.С. Бараца, Я.И. Коца.— Екатеринбург «СВ-96»,2000.—365с;
80. Липопротеиды и эстрогены [Текст] / под ред. В.Н.Титова // Механизм действия гормонов. — Ташкент,1976;

81. Лупанов В.П. Функциональные нагрузочные пробы в диагностике ИБС [Текст] / В.П. Лупанов // Сердце. Журнал для практикующих врачей.— 2002.—Том 1.№ 6(6). —С.294-305;
82. Лякишев А.А. Коррекция дислипидемий у женщин в периоде постменопаузы [Текст] / А.А.Лякишев // Русский Медицинский Журнал.— 2001.—Т.9, №9. —С.362-365;
83. Лямина Н.П. Нарушение продукции оксида азота у мужчин молодого возраста с артериальной гипертензией и немедикаментозный метод ее коррекции [Текст] / Н.П. Лямина, В.Н. Сенчихин, Д.А. Покидышев // Кардиология.—2001.—№9.—С.17-21;
84. Мазур Н.А. Дисфункция эндотелия, монооксид азота и ишемическая болезнь сердца [Текст] / Н.А. Мазур. // Терапевтический архив.—2003.— №3.—С.84-85;
85. Майчук Е.Ю. Синдром Х [Текст] / Е.Ю. Майчук, А.И.Мартынов, Н.Н.Виноградова // Клиническая медицина 1997.—№3.—С.4-7;
86. Малая Л.Т. Ишемическая болезнь сердца у молодых [Текст] / Л.Т.Малая, В.И.Волков. — Киев: «Здоровье», 1980.—456с;
87. Малкоч А.В. Физиологическая роль оксида азота в организме [Текст] / А.В. Малкоч, В.Г. Майданник, Э.Г.Курбанова // Нефрология и диализ.—2000.— Т.2, № 1;
88. Малышев П.П. Множественные молекулярно-генетические дефекты у женщины со смешанной формой гиперлиппротеидемии и ранней ишемической болезнью сердца [Текст] / П.П.Малышев, Д.В.Стамбольский, А.Н.Мешков. //Терапевтический архив.—2003.— №10;
89. Мамедов М.Н. Эпидемиологические аспекты метаболического синдрома [Текст] / М.Н. Мамедов, Р.Г.Оганов // Кардиология.—2004.—Т.44, №9.— С.4-8;
90. Манойлова Л.А. Заболевания щитовидной железы [Текст] / Л.А.Манойлова // Уральские общественные ведомости.—2003.—№ 143.—5 августа;

91. Марбер М. С. Ишемическая болезнь сердца у женщин: имеются ли различия в подходах к лечению? [Текст] / М.С. Марбер // Сердце и метаболизм.— 2002.—№ 7.—С.1-6;
92. Мартынов А.И. Влияние заместительной гормонотерапии на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и внутрисердечную гемодинамику [Текст] / А.И.Мартынов, В.И.Кулаков, В.П.Сметник // Журнал акушерства и женских болезней. —2000.— Т.XLIX.—Выпуск 4.
93. Масловский Л.В. Профилактика желчнокаменной болезни: решенные и нерешенные вопросы [Текст] / Л.В.Масловский, Е.Г.Бурдина, С.Ю.Хохлова // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 1998.—№ 2;
94. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика [Текст] / Ф.З.Меерсон.— М.: «Наука»,1981.—278с;
95. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. [Текст] / Ф.З.Меерсон, — М.: Медицина, 1984.—270с;
96. Международное руководство по инфаркту миокарда [Текст] /под редакцией Р. Кэмбрелла.— М., 1997. —87с;
97. Мычка В. Б. Артериальная гипертония и ожирение (Избранные публикации для печати) [Текст] / В.Б. Мычка // Consilium provisorum.—2002.—№5. — С.18-21;
98. Назаренко В. Отсутствие различий исходов инфаркта миокарда у мужчин и женщин [Текст] / В. Назаренко // Русский медицинский журнал. —1997.— Том 5, №1;
99. Небиеридзе Д.В. Дисфункция эндотелия как фактор риска атеросклероза, клиническое значение ее коррекции [Текст] / Д.В.Небиеридзе, Р.Г.Оганов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. —2003.—Т.2, №3.—С.86-89;
100. Никитин Ю.П. Ишемическая болезнь сердца, хламидийная и хеликобактерная инфекции (популяционное исследование) [Текст] /

- Ю.П.Никитин, О.В.Решетников, С.А.Курилович // Кардиология.—2000.— №8.—С. 4-7;
101. Нурмухаметова Е. Эстрогены и углеводный обмен [Текст] / Е. Нурмухаметова // Русский Медицинский Журнал. —1996.—№17. —С.15-19;
102. Руюткина Л.Я. О возможной прооксидантной роли инсулинемии в формировании метаболического синдрома у мужчин и женщин [Текст] / Л.А.Руюткина, З.Г.Бондарева, Е.Л.Федорова // Кардиология.—2004.—Т.44, №9.—С.9-12;
103. Оганов Р.Г. Вклад сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в здоровье населения России [Текст] / Р.Г.Оганов, Г.Я.Масленникова // Сердце. Журнал для практикующих врачей.—2003.— Т.2, №2.—С.58-61;
104. Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: возможности практического здравоохранения [Текст] / Р.Г. Оганов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.—2002.—№1.—С.5-9;
105. Оганов Р.Г. Профилактическая кардиология [Текст] / Р.Г.Оганов, А.М.Калинина, Ю.М.Поздняков.—М.,2003.—190с;
106. Основные положения современных рекомендаций по артериальной гипертензии [Текст] / под ред. Ж.Д. Кобалава. —М., 2003.—128с;
107. Особенности вегетативной регуляции и центральной гемодинамики у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей артериальной гипертензией и различными типами гипертрофии левого желудочка [Текст] // Артериальная гипертензия.—2003.—Том 9, №3.—29-34;
108. Особенности клиники и хирургического лечения ишемической болезни сердца у женщин [Текст] / Ю.В.Белов, Б.В. Шабалкин, О.М. Богопольская, Е.А.Терновская // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.—2002.—№1;
109. Особенности коронарной гемодинамики у больных с кардиологическим синдромом Х [Текст] // Кардиология.—2001.—№ 10.—С.10-13;

110. Особенности психовегетативных соотношений и клинического течения ишемической болезни сердца у женщин и мужчин [Текст] / А.М.Вейн, А.Л.Сыркин, А.Д. Ибатов, Е.А.Сыркина //Терапевтический архив.—2003.— №10;
111. Особенности функционального состояния дофаминергической системы у женщин с артериальной гипертонией климактерического периода. Резюме [Текст] / С.Е.Устинова, Е.В.Ярных, В.П. Масенко, Г.Г. Арабидзе // Терапевтический архив. —2000.—№1.—С.35-40;
112. Остроумова О.Д. Удлинение интервала QT [Текст] / О.Д. Остроумова // Русский медицинский журнал.—2001.—Т.9, № 18.—С.750-753;
113. Панченко Е.П. Механизмы развития острого коронарного синдрома [Текст] / Е.П.Панченко // Русский медицинский журнал.—2000.—Т.8, № 8.—С.359-364;
114. Панченкова Л.А. Тиреоидный статус и сердечно-сосудистая система [Текст] / Л.А. Панченкова , Е.А. Трошина // Российские медицинские вести.— 2000.— №1, —С.18-25;
115. Петунина Н.А. Сердечно-сосудистая система при заболеваниях щитовидной железы [Текст] / Н.А.Петунина // Сердце. Журнал для практикующих врачей.—2003.—Т.2, №6.—С.272-279;
116. Попов Д.А. Факторы риска ишемической болезни сердца [Текст] / Д.А. Попов // Русский медицинский журнал,—2001.—Т.9, №9;
117. Постнов Ю.В. О мембранной концепции первичной артериальной гипертензии (К развитию представлений о природе гипертонической болезни) [Текст] / Ю.В. Постнов // Кардиология. —1985.—№10.—С. 63-71;
118. Прогностическое значение длительности и вариабельности интервалов Q-T и R-R в общей популяции Новосибирска [Текст] / Ю.П.Никитин, А.А.Кузнецов, С.К.Малютина, Г.П.Симонова. // Кардиология.—2002.—№3;
119. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации. Первый доклад экспертов Научного общества по

- изучению артериальной гипертонии Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ 1) [Текст] // Русский медицинский журнал.—2000.—Том 8, № 8. —С.318-346;
120. Прохорович Е.А. Атеросклероз, лечение, профилактика (по материалам Первого медицинского научного форума «Кардиология-99») [Текст] / Е.А.Прохорович //Медицинская картотека-АРХИВ. —1999.—№4;
121. Путеводитель читателя медицинской литературы. Рабочая группа по доказательной медицине [Текст] / под ред. Г.Гайятта, Д. Ренни.—М.:Медиа Сфера, 2003.—382с;
122. Ранняя диагностика и прогнозирование ишемической болезни сердца: пособие для врачей [Текст] / под ред. Э.Г.Волковой. — Челябинск,2003.— 23с;
123. Распространенность артериальной гипертонии и избыточной массы тела в городской популяции населения Челябинской области (по результатам репрезентативной выборки) [Текст] // Новые технологии профилактики, диагностики и лечения в клинике внутренних болезней.—Челябинск,2002— С.5-8;
124. Распространенность и факторы риска развития желчнокаменной болезни в женской популяции Новосибирска [Текст] //Терапевтический архив.— 2000.—№2;
125. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA [Текст] / О.Ю.Реброва. — М.:Медиа-Сфера,2002.—234с;
126. Рекомендации по профилактике ишемической болезни сердца в медицинской практике [Текст] // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья.—1999.—Т.2, №6. —С.44-47;

127. Розенберг В.Д. Коронароангиография в патологической морфологии [Текст] / В.Д.Розенберг, Л.М.Непомнящих.—Новосибирск: Наука, сибирское отделение, 1987.—242с;
128. Роль оксида азота и его метаболитов в регуляции сосудистого тонуса при гипертонической болезни [Текст] // Артериальная гипертензия. —2003.— Т.9, №6.—С.202-205;
129. Рябыкина Г.В. Использование холтеровского мониторирования ЭКГ для диагностики ишемии миокарда у больных с различной сердечно-сосудистой патологией [Текст] / Г.В. Рябыкина // Сердце. Журнал для практикующих врачей. —2002.—Т.1, № 6 (6).—С.283-292;
130. Самсий Г. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от гормонального статуса. Данные Большого шведского Когортного исследования.Отделение Акушерства и Гинекологии Университетского госпиталя г. Лунда, Швеция [Текст] / Г. Самсий // Климактерий.—2001.— №3.— С.18;
131. Санкова А.В. Применение гормонозаместительной терапии в профилактике ишемической болезни сердца у женщин с сахарным диабетом II типа в период менопаузы (обзор литературы) [Текст] / А.В.Санкова, О.Р.Григорян, С.Г.Козлов // Проблемы репродукции.—1999.—№5.—С. 19-25;
132. Сауля А. И. Постстрессорные нарушения функции миокарда [Текст] / под ред. Л. Н. Кобылянского. / А.И. Сауля, Ф.З.Меерсон. — Кишинев, 1990.— 160с;
133. Свистов А.С. Особенности факторов риска ишемической болезни сердца, данных велоэргометрических проб, суточного мониторирования ЭКГ и коронарографии у женщин молодого возраста, перенесших инфаркт миокарда [Текст] / А.С. Свистов, Р.Х.Галиуллина, А.Г.Обрезан // Кардиология.—2003.—№ 3;
134. Свистов А.С. Проспективное исследование гипополипидемической терапии у женщин молодого возраста, перенесших инфаркт миокарда [Текст] / А.С.

- Свистов, Р.Х. Галиуллина, А.Г. Обрезан // Клиническая медицина.—2003.— № 1.—С.52– 55;
135. Селвин Э.П. Ишемическая болезнь сердца [Текст] / Э.П.Селвин, Е.Браунвальд // Внутренние болезни. Т.5. / под ред. Е.Браунвальда— М.: Медицина,1995.—С.270-286;
136. Сепетлиев Д. Статистические методы в научных медицинских исследованиях [Текст] / Д. Сепетлиев.—М.: Медицина, 1968.—420с;
137. Сергиенко В.И. Математическая статистика в клинических исследованиях [Текст] / В.И. Сергиенко, И.Б.Бондарева. — М.: ГЭОТАР-МЕД,2001.—256с;
138. Сердечно-сосудистая хирургия [Текст] / под редакцией В.И. Бураковского, А.Бокерия. — М.: Медицина,1989.—750с;
139. Сидоренко Б. А. Психозмоциональное напряжение и ишемическая болезнь сердца [Текст] / Б.А.Сидоренко, В.Н.Ревенко.— Кишинев,1988.—150с;
140. Сидоренко Б.А. ВЭМ-проба в диагностике ИБС у женщин (сравнение с данными селективной коронароангиографии) [Текст] / Б.А.Сидоренко, А.А.Лякишев, Н.М.Ахмеджанов // Кардиология.—1986.— №9.—С.62-67;
141. Сидоренко Б.А. Дисфункция эндотелия в патогенезе атеросклероза и его осложнений [Текст] / Б.А. Сидоренко, Д.А. Затейщиков // Клинический вестник, 2001.—№2;
142. Сметник В.П. Альтернатива заместительной гормонотерапии: фитогормоны и фитоэстрогены [Текст] / В.П. Сметник // Климактерий.—2001.—№ 2.— С.5-10;
143. Сметник В.П. Защитное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему [Текст] / В.П.Сметник. // Consilium medicum (экстравып).—2002.— С.3-6;
144. Соболева Г.Н. Коррекция нарушенной функции сосудистого эндотелия у женщин в период менопаузы: какой препарат лучше? [Текст] / Г.Н.Соболева, Ю.А. Карпов // Русский Медицинский Журнал.—2001.—Т. 9, №9.—С.383-386;

145. Соколов Е.И. Эмоции, гормоны и атеросклероз [Текст] / Е.И.Соколов.— М.: Наука, 1991.—294с;
146. Сорокин В.В. Статины, эндотелий и сердечно-сосудистый риск [Текст] / В.В.Сорокин, Ю.А. Карпов //Русский Медицинский Журнал.—2001.—Т.9, №9.—С.352-353;
147. Сперелакис Н. Физиология и патофизиология сердца [Текст] / Н. Сперелакис.— М.:Медицина, 1990.—Т.1.—С.118-126;
148. Стаут Р.У. Гормоны и атеросклероз [Текст] / Р.У.Стаут.—М.: Медицина, 1985.— 237с;
149. Тульчинский Т.Х. Новое общественное здравоохранение. Введение в современную науку [Текст] / Т.Х.Тульчинский, Е.А.Варавикова.— Иерусалим, 1999.—1049с;
150. Тюленева Л.Г. Кардиологический синдром Х у женщин фертильного возраста [Текст] / Л.Г.Тюленева, Е.Л. Дроздович, А.Б.Антонов. // Российский национальный конгресс кардиологов «От исследований к стандартам лечения». Материалы конгресса. Москва, 7-9 октября, —2003.— 321с;
151. Управление качеством в здравоохранении на 2003—2007 годы [Текст] // Коллегия МЗ РФ: Решение от 21.03.2003.—№ 5;
152. Физиология и патофизиология сердца [Текст]: в 2 т. / под ред.Н.Перепелкина. — М.: Медицина, 1995;
153. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины [Текст]: пер. с англ/ Р.Флетчер, С.Флетчер, Э.Вагнер.—М.: Медиа сфера, 1998.—345с;
154. Функциональное состояние эндотелия коронарных артерий у женщин с кардиальным синдромом Х в период менопаузы [Текст] // Климактерий.— 2001.—№3.—С.13-21;

155. Фуркало Н.К. Клинико-инструментальная диагностика поражений сердца и венечных сосудов [Текст] / Н.К.Фуркало, Г.В.Яновский, И.К.Следзевская.— Киев: «Здоровье»,1990.—190с;
156. Холдрайт Д.Р. Распространенность, этиология и прогноз ишемической болезни сердца у женщин [Текст] / Д.Р. Холдрайт // Сердце и метаболизм.— 2002.—№ 7. —С. 7-12;
157. Циммерман Я.С. Очерки клинической гастроэнтерологии [Текст] / Я.С.Циммерман. —Пермь: Пермский университет, 1992.—336с;
158. Чазова Т. Е. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания: факторы риска, клинические особенности, диагностика [Текст] / Т.Е.Чазова, Ю.Б. Катхурия // Медицинская помощь.—2001.—№5.—С.28-32;
159. Чернов И.И. Ишемическая болезнь сердца у женщин: проблемы хирургического лечения [Текст] / И.И.Чернов, А.Н. Шонбин, О.А.Миролюбова // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.—2001.— №2;
160. Чурина С.К. Особенности патогенеза ишемической болезни сердца у женщин молодого и среднего возраста [Текст] / С.К.Чурина.— Л.: Наука, 1983.—133с;
161. Шевченко Ю.Л. Исследование адренергической иннервации миокарда у больных кардиальным синдромом Х [Текст] / Ю.Л.Шевченко, В.В.Тыренко, А.Э.Никитин // Клиническая медицина.—2001.—№10.—С.14 – 17;
162. Шилов А.М. Диагностика, профилактика и лечение синдрома удлинения QT интервала: методические рекомендации [Текст] / А.М.Шилов, М.В.Мельник, И.Д.Санодзе.—М.:2001.—28с;
163. Шляхто Е.В. Классификация артериальной гипертензии: от болезни Брайта до сердечно-сосудистого континуума [Текст] / Е.В.Шляхто, А.О.Конради //Артериальная гипертензия. —2004.—Т.10, № 2.—С.98-103;
164. Шляхто Е.В. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни [Текст] / Е.В.Шляхто, А.О.Конради // Сердце. – 2002. – Т.1, № 5. – С. 232-234;

165. Шостак Н.А. Метаболический синдром: критерии диагностики и возможности антигипертензивной терапии [Текст] / Н.А.Шостак, Д.А.Аничков// Русский медицинский журнал,—2002.—Т.10,№27;
166. Шункерт Г. Морфологические изменения, сопровождающие регресс гипертрофии левого желудочка [Текст] / Г. Шункерт // Медикография.— 2000.—Т. 22, №4.—С.31–37;
167. Эпидемиологические методы изучения сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / под ред. Д.Роуз.—Женева,1984.—166с;
168. Эпидемиологическое популяционное исследование распространенности основных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний населения Челябинской области [Текст] // Актуальные проблемы медицинской науки, технологий и профессионального образования.— Челябинск,2003.—№5.—С.2-9;
169. Acute myocardial infarction in women: influence of gender on mortality and prognostic variables [Text] // Am J Cardiol .—1988.—Vol.62,—P.1—7;
170. AHA/NHLBI Conference Proceedings Women's Ischemic Syndrome Evaluation Current Status and Future Research Directions: Report of the National Heart, Lung and Blood Institute Workshop: October 2–4, 2002 : Executive Summary [Text] // Circulation.—2004.—Vol.109,—P.805-807;
171. AHA/NHLBI/ADA Conference Proceedings, Clinical Management of Metabolic Syndrome [Text] / A.M.Grundy, B.Hansen, SC.Smith et al., // Circulation. —2004.—Vol.109,—P.551 -556;
172. Albertsson P. The syndrome of angina pectoris with normal coronary angiogram [Text] / P.Albertsson.— Goteborg,1996;
173. Allan R. Hypothyroid heart [Text] / R.Allan // Townsend Letter for Doctors and Patients. —April.—2001;
174. Alpert JS. Myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries [Text] / JS. Alpert // Arch Intern Med.—1994.—№154.—P.265-269;

175. Ammann P. Characteristics and Prognosis of Myocardial Infarction in Patients With Normal Coronary Arteries [Text] / P.Ammann, S.Marschall, M.Kraus // Chest. —2000.— Feb.—Vol.117 (2).—P.333-338;
176. Anemia: a cause of intolerance to thyroxine sodium [Text] / KM.Shakir, D.Turton, BS.Aprill et al. // Clin Proc. —2000.— Feb.—Vol.75(2).—P.189-192;
177. Apolipoprotein AIV Gene Variant S347 Is Associated With Increased Risk of Coronary Heart Disease and Lower Plasma Apolipoprotein AIV Levels (Clinical Research) [Text] // Circulation Research.—2003.—Vol.92.—P.969;
178. Apolipoprotein C-III, metabolic syndrome, and risk of coronary artery disease [Text] // Journal of Lipid Research.—2003.—Vol.44.— P.2374-2381;
179. Arevian M. Risk factors for coronary artery disease (CAD) in Lebanese-Armenian women [Text] / M.Arevian, M.Adra, L.Kubeissi. // Health Care Women Int. — 2004.—Dec, Vol.25(10). – P.933-949;
180. Aronson D. Translated, with permission of the American College of Physicians, from: Mechanisms determining course and outcome of diabetic patients who have had acute myocardial infarction [Text] / D.Aronson, E.J.Rayfield, J.H.Chesebro // Ann Intern Med.—1997. —Vol.126, — P.296—306;
181. Arrivie J. Cardiovascular symptoms and risks of subclinical dysthyroidism. [Article in French] [Text] / J.Arrivie, P.Sbragia, A.Denizot // Rev Med Interne. — 2004.—Mar.—Vol.25, №3.—P.207-216;
182. Arterial dysfunction in syndrome X: results of arterial reactivity and pulse wave propagation tests. [Text] / M.Kidawa, M.Krzeminska-Pakula, JZ.Peruga, JD.Kaspirzak // Heart (Poland). —2003.—Apr.—Vol.89(4).—P.422-426;
183. Ascending aortic blood pressure waveform may be related to the risk of coronary artery disease in women, but not in men [Text] / P.Jankowski, K.Kawecka-Jaszcz, D.Czarnecka, LJ.Bryniarski // J Hum Hypertens.—2004.— Sep 18 (9).— P.643-648;

184. Ashton W. D. Body mass index and metabolic risk factors for coronary heart disease. Abstract [Text] / W.D.Ashton, K.Nanchahal, D.A.Wood //European Heart Journal.—2001.—Vol.22.—P.46-55;
185. Auer J. Thyroid function is associated with presence and severity of coronary atherosclerosis [Text] / J.Auer, R.Berent, T.Weber // Clin Cardiol.— 2003.— Dec.—Vol.26(12).—P.569-573;
186. Barbagallo M. Vascular effects of progesterone: role of intracellular calcium metabolism [Text] / M.Barbagallo, J.Shan, P.K.Pang // Am. J. Hypertens. — 1995.—Vol.8,№4.—P.66A;
187. Bedinghaus J. Coronary Artery Disease Prevention [Text] / J.Bedinghaus, L.Leshan, S. Diehr //Am J Med.—2004.—Vol.116,—P.145-150;
188. Bittner V. Hypertension. In: Douglas PS (ed). Cardiovascular health and disease in women [Text] / V.Bittner, S.Oparil. —Philadelphia: Saunders, 1993.—63p;
189. Bittner V. Women and coronary heart disease risk factors [Text] / V.Bittner // J Cardiovasc Risk.—2002.— Dec.—Vol.9(6).—P.315-322;
190. Blood pressure and menopausal transition: the Atherosclerosis Risk in Communities study (1987-95) [Text] / R.Luoto, AR.Sharrett, P.Schreiner et al. // J Hypertens.—2000.—Vol.18 (1).—P.27-33;
191. Blood Pressure and Risk of Secondary Cardiovascular Events in Women. The Women's Antioxidant Cardiovascular Study (WACS) [Text] // Circulation. — 2004.— Mar 15.—Vol.109(13).—P.1623-1629;
192. Blood Pressure, LDL Cholesterol, and Intima-Media Thickness: A Test of the “Response to Injury” Hypothesis of Atherosclerosis [Text] // American Heart Association, Inc. 2000.—Vol.20(8).—August.—P.2005-2010;
193. Body weight and mortality among women [Text] // N Engl J Med. —1995.— Sep 14.—Vol.333( 11).—P.677-685;
194. Bolego C. Cardiovascular risk in diabetic women [Text] / C.Bolego, A.Poli, R.Paoletti // Curr Atheroscler.—2003.—Vol.5,—P.79-81;

195. Brochier M.L. Coronary heart disease risk factors in women [Text] / M.L.Brochier, P.Arwidson // *Europ. Heart J.* —1998.—Vol.19.—P. A45-A52;
196. Cannon R.O. Cause of chest pain patients with normal coronary angiograms. The eye of the beholder [Text] / R.O. Cannon // *Am.J Cardiol.* —1988.—Vol.62.—P. 306-308;
197. Cardiac risk factors, medication, and recurrent clinical events after acute coronary disease. A prospective cohort study [Text] // *European Heart Journal.*—2001.—Vol.22.—№4.—P.307-313;
198. Cardioprotective effects of ovarian hormones [Text] / GM.Rosano, SL.Chierchia, F.Leonardo et al. // *Eur Heart J.*—1996.—Vol.17(D)—P.15-19;
199. Cardiovascular Disease risk factors and menopausal status in midlife women from the former Soviet Union [Text] / AM.Miller, J.Wilbur, PJ.Chandler, O.Sorokin // *Women Health.*—2003.—Vol.3.—P.19-36;
200. Cardiovascular Disease in Women: An Update [Text] / S.Hunter, TA.Nicklas, SR.Srinivasan , GS.Berenson // *J La State med. Soc.* —1991.—Vol.143,№5.—P.23-30;
201. Chan N.N. Cardiovascular risk factors as determinants of endothelium-dependent and endothelium-independent vascular reactivity in the general population [Text] / N.N.Chan, H.M.Colhoun, P.Vallance // *JACC.* —2001.—Vol.38.—P.1814-1820;
202. Chen G. Noninvasive diagnostic testing of coronary artery disease in women [Text] / G.Chen, RF.Redberg // *Cardiol Rev* —2000.—Vol. 8(6).—P.354-360;
203. Chest pain in women: clinical, investigative, and prognostic features [Text] / AK.Sullivan, DR.Holdright, CA.Wright et al., // *BMJ*—1994.—Apr 2.—Vol.308(6933).—P.883-886;
204. Cibula D. Risk factors of development of an insulin - independent diabetes, arterial hypertension and illnesses of coronary arteries at women in perimenopause with presence in the anamnesis of a syndrome ovary polycystic [Text] / D.Cibula, R.Cifkova, M.Fanta // *Hum. Reprod.*—2000 Apr.- Vol.15(4).—P.785-790;

205. Clinical Management of Metabolic Syndrome AHA/NHLBI/ADA Conference Proceedings 2004 American Heart Association, Inc [Text] // *Circulation*. — 2004.—Vol.109.—P.551-556;
206. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease [Text] / PW.Wilson, WB.Kannel, H.Silbershatz, RB. D 'Agostino // *Arch Intern Med* .—1999.—V.159.—P.1104-1109;
207. Collins P. Oestrogen as a calcium channel blocker [Text] / P.Collins, CM.Beale, G.Rosano. // *Eur Heart J*.—1996.—Vol.17.—P.27-31;
208. Comparison of clinical outcomes for women and men after acute myocardial infarction. The Thrombolysis in Myocardial Infarction Investigators [Text]// *Ann Intern Med*.—1994.—Vol.120.—P.638—645;
209. Comparisons of characteristics and outcomes among women and men with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. GUSTO-I Investigators [Text] // *JAMA* .—1996.—Vol.275.—P.777—782;
210. Comparison of clinical status and long-term outcome of patients with angina pectoris and normal coronary vessels in coronary angiography or insignificantly narrowed coronary arteries [Text] / *Przegl Lek*.—2001.—Vol.58(1).—P.5-10;
211. Concept and usefulness of cardiovascular risk profiles [Text] / WB.Kannel, RB.D'Agostino, L.Sullivan, PW.Wilson // *Am Heart J*.—2004.— Jul.—Vol.148(1).—P.16-26;
212. Coronary angiographic features in 2234 patients with clinical suspicion of coronary heart disease without modifiable risk factors [Text] / A.Loaldi, L.Annoni, A.Apostolo et al. // *Jap. Heart J*.—1993.—Vol.34, №1.—P.11-21;
213. Coronary artery spasm in patients with normal or near normal coronary arteries [Text] / M.Bory, F Pierron, D. Panagides et al. // *Europ Heart J*. —1996.—Vol.17.—P.1015–1021;
214. Coronary artery surgery in women compared with men: analysis of coronary risk factors and in-hospital mortality in a single centre. Cardiac Surgical Unit,

- Harefield Hospital, Middlesex [Text] // *Br Heart J.* —1994.— May.— Vol.71(5).—P.408-412;
215. Coronary artery tone in patients with chest pain and normal or near normal coronary arteries [Text] / I.Pershoukov , A.Samko, N.Pavlov et al. // 70th EAS Congress, Geneva,1998.—P. 151;
216. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1,764 patients [Text] // *J Am Coll Cardiol.* —2001.— Feb.—Vol.37(2).—P.451-457;
217. Detailed angiographic analysis of women with suspected ischemic chest pain (pilot phase data from the NHLBI- sponsored Womens ischemia Syndrome Evaluation [WISE] Study Angiographic Core Laboratory [Text] / BL.Sharaf, CJ.Pepine, RA.Kerensky et al. // *Am J Cardiol.* —2001.—Apr 15.—Vol.87(8).—P.937-941;
218. Diagnosis and Treatment of Acute Cardiac Ischemia: Gender Issues [Text] // *Circulation.* —2004.—Vol.109.—P.50-52;
219. Effect of cigarette smoking on outcome after thrombolytic therapy for myocardial infarction [Text] // *Circulation.* —1995.—Vol.91.—P.298—303;
220. Effect of exposure to secondhand smoke on markers of inflammation: the ATTICA study [Text] // *Am J Med.* —2004.— Feb 1. —Vol.116(3).—P.145-150;
221. Effects of acute psychological stress on serum lipid levels, hemoconcentration, and blood viscosity [Text] // *Arch Intern Med.*—1995.—Vol155.—P.615-620;
222. Effects of gender and race on prognosis after myocardial infarction: adverse prognosis for women, particularly black women [Text] // *J Am Coll Cardiol.*—1987.—Vol.9.—P.473-482;
223. Effect of obesity on endothelium-dependent, nitric oxide-mediated vasodilation in normotensive individuals and patients with essential hypertension [Text] // *Amer. J. Hypertens.*—2001.—Vol.14, №10.—P.1038-1045;

224. Endothelial dysfunction in patients with chest pain and normal coronary arteries [Text]./ AA.Quyyumi, RO.Cannon, JA.Panza et al. // *Circulation*.—1992.—Vol.86.—P.1864-1876;
225. Evaluation of the paradoxical beneficial effects of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: mechanism of the "smoker's paradox" from the GUSTO-I trial, with angiographic insights. Global Utilization of Streptokinase and Tissue-Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries [Text] // *J Am Coll Cardiol* .—1995.—Vol.26.—P.1222-1229;
226. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms [Text] / K.Egashira, T.Inou, Y.Hirooka et al. // *New Engl. J. Med*.—1993.—Vol.328.—P.1659-1664;
227. Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women. AHA Scientific Statement 2004 American Heart Association [Text] // *Circulation*.—2004.—Vol.109.—P.672-693;
228. Ferrari R. Pathophysiology of coronary artery disease [Text] / R.Ferrari // XIX Congress of the European Society of Cardiology Stockholm satellite session coronary artery disease: from symptomatic to preventive treatment.—Stockholm, 1997;
229. Fiebach N.H. Differences between women and men in survival after myocardial infarction. Biology or methodology? [Text] / N.H. Fiebach, CM.Viscoli, RI.Horwitz // *JAMA*.—1990.—Vol.263—P.1092—1096;
230. Fung T.T. Dietary patterns and the risk of coronary heart disease in women [Text] / TT.Fung, WC.Willett, MJ.Stampfer // *Arch Intern Med*.—2001.—Aug 13-27.—Vol. 161(15).—P.1857-1862;
231. Giligan D.M. Effects of physiological levels of estrogen on coronary vasomotor function in postmenopausal women [Text] / D.M.Giligan, AA.Quyyumi // *Circulation*.—1994.—Vol.89.—P.2545-2551;
232. Godsland I.F. The metabolic syndrome in postmenopausal women [Text] /

- I.F.Godsland // Hypertension after Menopause /ed. by M. Stimpel.— Berlin, 1997.—P.43-53;
233. Gurevitz O. Clinical profile and long-term prognosis of women < or = 50 years of age referred for coronary angiography for evaluation of chest pain [Text] / O.Gurevitz // Am. J Cardiol .—2000.—Apr 1.—Vol.85(7).—P.806-809;
234. <http://archive.1september.ru/zdd/2003/22/1.htm> Статья В.Таточенко «Щитовидная железа». —2003;
235. <http://banner.kiev.ua/> Статья авторов М.П. Бойчак, Е.Н. Амосовой, Я.И. Медведь и др. «Структурно-функциональные изменения желудочков сердца у больных с гипотиреозом».—2001;
236. <http://cardioline.ru/show> Статья авторов В.Д.Першукова, А.Н.Самко, Н.А.Павлова и др. «Состояние эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой функций неизмененных и малоизмененных коронарных артерий у больных с болевым синдромом в грудной клетке». Кардиология.—2000.—№1;
237. <http://cardiology.narod.ru/risk.htm> Статья Д.А. Попова «Факторы риска ишемической болезни сердца». – 2002;
238. [http://e-petersburg.narod.ru/health/nsp/gastro\\_1.htm](http://e-petersburg.narod.ru/health/nsp/gastro_1.htm) Статья С.Н. Грищенко «Желчнокаменная болезнь». –Спб.,2002;
239. [http://medgazeta.rusmedserv.com/2001/12/article\\_468.html](http://medgazeta.rusmedserv.com/2001/12/article_468.html) Статья авторов Г.Чижовой, Т.Алтуховой «Гормональная профилактика и терапия менопаузальных расстройств». Медицинская газета (электронная версия),2001.—21февраля.—№12;
240. <http://medi.ru/doc/051500.htm> Статья М. Кохен « Сахарный диабет - краткое руководство по лечению». –2001;
241. <http://medi.ru/doc> Статья П.Х.Джанашия, В.А. Назаренко, С.А. Николенко «Дислипотеидемии: клиника, диагностика, лечение». –2001;
242. <http://medi.ru/doc/663024.htm> Статья авторов Л.А.Панченковой, Т.Е.Юрковой, М.О.Шелковниковой, А.И. Мартыновой «Физическая

работоспособность больных ишемической болезнью сердца с субклинической дисфункцией щитовидной железы». Российский кардиологический журнал.—№2;

243. <http://mediasphera.aha.ru/cardio/99/1/r1-99ref.htm#3> Статья «Роль дисфункции эндотелия в развитии ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца с неизмененными и малоизмененными коронарными артериями». Кардиология.—1999.—№1;
244. <http://mediasphera.aha.ru/mjtmp/98/3/r3-98-23.htm> Статья Д.Аронсон, Э.Дж. Райфилд «Механизмы, определяющие течение и исходы острого инфаркта миокарда у больных с сахарным диабетом». Международный журнал медицинской практики.—1998.—№3;
245. <http://nauka.relis.ru/08/0310/08310066.htm> Статья Н.Свириденко «Микроэлемент интеллекта»;
246. [http://rmj.ru/main.htm/specpril/t2/n1/1\\_3.htm](http://rmj.ru/main.htm/specpril/t2/n1/1_3.htm) Обзор «Особые подгруппы: синдром Х». Русский медицинский журнал.—1998.— Т.2, №1;
247. [http://rustamsamedov.narod.ru/physlib/thyr\\_diseases.html](http://rustamsamedov.narod.ru/physlib/thyr_diseases.html) Статья авторов В.М.Провоторова, Т. И. Грековой, А. В. Будневского «Тиреоидные гормоны и нетиреоидная патология». Кафедра факультетской терапии Воронежской государственной медицинской академии им. Н. Н. Бурденко. – 2002;
248. <http://rusvrach.ru/journals/vrach/2002/7> Аналитический обзор «Диеты и отказ от курения защищают американок от инфаркта». –29.08.2000;
249. <http://sigarets.ru/ohealth/heard2.html> Статья Г.Н. Евтушенко «Курение и сердечно-сосудистая система». М.,2000;
250. <http://www.aafp.org/afp/20010401/1393.html> «Coronary Artery Disease Prevention: What's Different for Women?». American Family Physician;
251. [http://www.ahajournals.org/cgi/bbtBrowse?subdir\\_name=ahajournals\\_bbt](http://www.ahajournals.org/cgi/bbtBrowse?subdir_name=ahajournals_bbt) «Risk factors and coronary heart disease». American Heart Association. Inc 2000;
252. <http://www.apteki.nnov.ru/docs/331/txt/3-7-1.txt> Статья О.В. Занозиной «Ожирение как хроническое заболевание в цифрах и фактах». М.,2000;

253. [http://www.cardio-burg.ru/magazin/2000\\_1/2000\\_1s9.htm](http://www.cardio-burg.ru/magazin/2000_1/2000_1s9.htm) Статья Иофиной Е.А. «Клинико-коронароангиографические параллели при ИБС и нормальных и малоизмененных коронарных артериях». Уральский кардиологический журнал.—2000.—№1;
254. <http://www.cardioline.ru/2002> Статья Першукова В.Д., Соболева Г.Н., Самко А.Н. «Анализ роли факторов риска атеросклероза в развитии дисфункции эндотелия коронарных артерий и возникновении ишемии миокарда». НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова РКНПК МЗ Российской Федерации.— Москва,2002;
255. <http://www.cardiosite.ru/articles/article> Статья Д.В. Дуплякова «Избранные публикации». —М.,2003;
256. <http://www.cardiosite.ru> Статья «Пассивное курение повышает уровни ряда маркеров воспаления, связанных с развитием атеросклероза». М., 2004;
257. <http://www.cdc.gov/nchs/products/pubs/pubd/hestats/3and4/sedentary.htm> National Center for Health Statistics. Retrieved December 2000;
258. <http://www.ecg.ru> Статья авторов Е.Ю.Майчук, И.В.Воеводиной, Н.Г.Пиляевой, Н.Н.Виноградовой «Суточное мониторирование ЭКГ и проба с нагрузкой в оценке изменений сегмента ST при кардиалгиях различного генеза у женщин». Международный Симпозиум. ЭКГ-конференции. Секция 4. Функциональные пробы в электрокардиографии;
259. <http://www.ecg.ru> Статья Л.И.Вассермана, Ермилова Л.Л., Кулешова Э.В. «Атипичные боли в левой половине грудной клетки как проявление психосоматической патологии». Интернет-журнал «Ломоносов».— 2000.;
260. [http://www.ecg.ru/conf/simp\\_xxi/text/s5t45.htm](http://www.ecg.ru/conf/simp_xxi/text/s5t45.htm) Статья А.В.Зорина, Е.А.Ноевой, Н.Б.Хаспековой и др. «Состояние механизмов вегетативной регуляции при различных формах ишемии миокарда по данным спектрального анализа вариабельности ритма сердца». М.,2000;

261. <http://www.edc.pitt.edu/wise> «Women's Ischemic Syndrome Evaluation Current Status and Future Research Directions». Report of the National Heart, Lung and Blood Institute Workshop. —2002.—October 2–4;
262. <http://www.edc.pitt.edu/wise> «WISE (Womens Ischemia Syndrome Evaluation.), Women's Ischemia Syndrome Evaluation». Copyright 2004.—Epidemiology Data Center University of Pittsburgh;
263. <http://www.g-richter.ru/magazines/n2-2000.htm> Аналитический обзор «Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузе». Гедеон Рихтер в СНГ.—2000.—№ 2;
264. <http://www.g-richter.ru/magazines/st3-2.htm> Аналитический обзор авторов Е.П.Барановой, Н.П. Масловой, Е.В. Лебедевой и др. «Обзор исследований, посвященных влиянию постменопаузальных изменений в организме женщины на риск развития артериальной гипертензии». Гедеон Рихтер в СНГ,—2002.—№2;
265. <http://www.mediasphera.ru/cardio/99/9/r9-99ref.htm> Статья Гаврилова Е. А. «Роль поведенческого типа А и психического стресса в развитии ишемической болезни сердца, возможности психопрофилактики и психотерапии». Кардиология.—1999.—№9;
266. <http://www.mediasphera.ru/mjmp/2000/6/r6-00-18.htm> Статья А.М. Запруднова, Л.А.Харитоновой «Желчнокаменная болезнь у детей: итоги многолетнего наблюдения и перспективы дальнейшего изучения». Российский государственный медицинский университет, Москва,2001;
267. <http://www.medlink.ru/conferences/smdsss-28.6.2000/106.html> Статья И.Н.Григорьевой, А.В. Тихонова, М.В. Ивановой и др. «Липиды сыворотки крови при артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и желчнокаменной болезни у женщин». Институт терапии СО РАМН, г. Новосибирск.—2000;
268. <http://www.medscape.com/SMA/ClinicalReviews/2000/spring00/> Bittner V. «Heart Disease in Women». Clin Rev Spring.-2000.-P.62—66;

269. <http://www.osp.ru/doctore/2002/06/026.htm> Статья П.Я. Григорьева, И.П. Солуянова, А.В. Яковенко «Желчнокаменная болезнь и последствия холецистэктомии: диагностика, лечение и профилактика». Лечащий врач.—2002.— №6;
270. <http://www.rambler.ru/db/news/msg.html?mid=1261400> Статья В.И.Маколкина «Артериальная гипертензия - фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний». ММА имени И.М.Сеченова.—01-01-2003;
271. [http://www.rg.ru/oficial/from\\_min/gd/404.htm](http://www.rg.ru/oficial/from_min/gd/404.htm) Демографический ежегодник России 1997 (электронная версия). ГК РФ по статистике. Госкомстат Российской Федерации: М., 2000;
272. <http://www.rmj.ru/rmj/t3/n3/inter.htm> Статья «Психический стресс усиливает воздействие известных факторов риска атеросклероз». Русский Медицинский Журнал.—1996.—Т.3, №3;
273. [http://www.rql.kiev.ua/cardio\\_j/cont3all.htm](http://www.rql.kiev.ua/cardio_j/cont3all.htm) Статья М.Г. Ильяш, Е.Г. Несукай «Артериальная гипертензия после менопаузы». Артериальная гипертензия.—1999.—№ 2;
274. [http://www.rql.kiev.ua/cardio\\_j/2004/1/lutay.htm](http://www.rql.kiev.ua/cardio_j/2004/1/lutay.htm) Статья М.И. Лутай «Атеросклероз: современный взгляд на патогенез». —2004;
275. <http://www.rvh.khv.ru/people/smoke/index4.htm> Статья «Факторы риска для здоровья, связанные с курением». —2004;
276. <http://www.sci.aha.ru/ATL/ra00.htm> Статья Комиссии Межобщества для Сердечных Ресурсов. —2003;
277. <http://www.slavmir.ru> Статья Н.Ф. Герасименко «О демографической ситуации в России и мерах Правительства Российской Федерации по ее оптимизации». Москва,2000;
278. <http://www.solvay-pharma.ru/doctors/cardiology/new.asp?pr=1&id=3306>: Медицинские новости Солвей Фарма. Источник - BBC News.19.07.2002;
279. <http://www.solvay-pharma.ru/doctors/new>.—<http://climax.solvay-pharma.ru/doctors/new.asp?id=10192>: Климактерий. М.,—2003;

280. <http://www1.nvartovsk.wsnet.ru/~nikitas/spaststen.htm> Статья  
Д.В.Преображенского, Б.А.Сидоренко «Ангоспастическая стенокардия: диагностика, течение и медикаментозная терапия». Медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации, Москва;
281. Hyperhomocysteinemia and hypercholesterinemia associated with hypothyroidism in the third US National Health and Nutrition Examination Survey (Multiple Risk Factor Intervention Trial) [Text] // *Atherosclerosis*.—2001.—Mar.—Vol.155(1).—P.195-200;
282. Hypertension after Menopause [Text] / ed. by M. Stimpel.—Berlin,1997.—123p;
283. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from Women's Health Initiative [Text] / S.Wassertheil-Smoller, G.Anderson, BM.Psaty et al. // *Hypertension*.—2000.—Vol.36.—P.780-789;
284. Hypertension in postmenopausal women [Text] / ed. F. Messerti. —New York: Marcel Dekker,1996.—298p;
285. Impact of Diabetes on Coronary Artery Disease in Women and Men [Text] / LL.Warren, AM. Cheung, D.Cape, B.Zinman.- *Diabetes Care*. —2000.—July;
286. Incidence and clinical characteristics of the metabolic syndrome in patients with coronary artery disease [Text] // *Coron Artery Dis*. —2003.—May.—Vol.14(3).—P.207-212;
287. Increased risk of atherosclerosis in women after the menopause [Text] / JC.Wittelman, DE.Grobbee, FJ.Kok et al. // *Br Med J*. —1989.—Vol.298.—P.642–644;
288. In-hospital and 1-year mortality in 1,524 women after myocardial infarction. Comparison with 4,315 men [Text] / P.Greenland, H.Reicher-Reiss, U.Goldbourt, S.Behar // *Circulation*.—1991.—Vol.83.—P.484—491;
289. Kahaly GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. Department of Medicine and Endocrinology [Text] / GJ.Kahaly // *Thyroid*.—2000.— Aug.—Vol.10(8).—P.665-679;

290. Kannel W.B. Perspectives of systolic Hypertension: the Framingham study [Text] / WB.Kannel, TR.Dawber //Circulation.—1986.—Vol.61,№11.—P.79-82;
291. Kannel WB. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and risk of coronary heart disease. The Framingham Study [Text] / WB.Kannel, T.Gordon, JR.Margolis //Ann Intern Med.—1970.—Vol.72.—P.813–822;
292. Kannel WB. Incidence and prognosis of myocardial infarction in women: The Framingham Study [Text] / WB.Kannel, RD.Abbott // Coronary heart disease in women. —New York: Haymarket-Doyma, 1987.—P.208-214;
293. Kannel WB. Natural history of angina pectoris in the Framingham Study. Prognosis and survival [Text] / WB.Kannel, M.Feinleib // Am J Cardiol.—1972.—Vol.29(2).—P.154-163;
294. Kesani M. Prevalence of multivessel coronary artery disease in patients with diabetes mellitus plus hypothyroidism, in patients with diabetes mellitus without hypothyroidism, and in patients with no diabetes mellitus or hypothyroidism. Cardiology Division, Westchester Medical Center/New York Medical College [Text] / M.Kesani, WS.Aronow, MB.Weiss // J Gerontol A Biol Sci Med Sci.—2003.— Sep.—Vol.58(9).—P.857-858;
295. Kwok E. Grady Review: Exercise tests to detect CAD in women have moderate sensitivities and specificities (Abstract) [Text] / E.Kwok, C.Kim // J Club.—1999.—Vol.130.—P.21;
296. Lie K.I. Stepped care therapy in chronic coronary artery disease [Text] / KI.Lie . // XIX - Congress Europa, —Stokholm, 1997;
297. Lobo R.A. Cardiovascular disease in women: influence of hormonal replacement therapy [Text] / RA.Lobo // Hypertension in postmenopausal women. Eds. M.Safar, M.Stimpel, A.Zanchetti — Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 1994.— P. 27-44;
298. Madias JE. The Role of «Ischemic ST-Segment Counterpoise» in Rendering the Response of Exercise Electrocardiogram Falsely Negative [Text] / JE.Madias, M.Khan, B.Manyam // Clin. Cardiol.—1997.—Vol.20.—P.489-492;

299. Marital stress worsens prognosis in women with coronary heart disease: The Stockholm Female Coronary Risk Study [Text] // JAMA .—2000.—Dec 20.—Vol.284(23).—P.3008-3014;
300. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X [Text] / A.Maseri, F.Crea, C.KaskiJ, T.Crake // J Am Coll Cardiol .—1991.—Vol.17.—P.499-506;
301. Menopause and the risk of coronary heart disease in women [Text] / G.Colditz, W.Willett, M.Stampfer et al. // N Engl J Med .—1987.—Vol.316.—P.1105–1110;
302. Messerli FH. Left ventricular hypertrophy, arterial hypertension and sudden death [Text] / FH.Messerli // J Hypertens.—1990.—Vol.8.—P.181–186;
303. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women [Text] / Y.Kwok, C.Kim, D.Grady et al., // Am J Cardiol.—1999.—Vol.83.—P.660 -666;
304. Metabolic syndrome and coronary angiographic disease progression: the Women's Angiographic Vitamin & Estrogen trial [Text] / J.Hsia, V.Bittner, M.Tripputi, BV.Howard // Am Heart J.—2003.—Sep.—Vol.146(3).—P.439-445;
305. Mielke CH. Risk factors and coronary disease for asymptomatic women using electron beam computed tomography [Text] / CH.Mielke, JP.Schiels, LD.Broemeling // J Cardiovasc Risk .—2001.—Apr.—Vol.8(2).—P.81-86;
306. Miller Joseph I. [Text] // J Am Coll Cardiol .—2003.—Vol.41.—P.521-531;
307. Myocardial infarction in young adults: angiographic characterization, risk factors and prognosis (coronary artery surgery study registry) [Text] / FH.Zimmermann, A.Cameron, LD.Fisher et al. // J Am Coll Cardiol.—1995.—Vol.26.—P.654-661;
308. Navas-Nacher E. Risk Factors for Coronary Heart Disease in men 18 to 39 years of age [Text] / E.Navas-Nacher, L.Colangelo, C.Beam // Ann Intern Med. —2000.—Vol.134.—P.433-439;
309. Nielsen NE. Fibrinolytic variables in postmenopausal women with unstable coronary artery disease [Text] / NE.Nielsen, E.Logander, EJ.Swahn // Thromb Thrombolysis. —2001.—Dec.—Vol.12(3).—P.217-223;

310. Njolstad I. Smoking, serum lipids, blood pressure and sex differences in myocardial infarction [Text] / I.Njolstad, E.Arnesen, PG.Lund-Larsen. // *Circulation*.—1996.—Vol.93.—P.450-456;
311. Oparil S. Cardiovascular disease in women: an overview [Text] / S. Oparil, Yiu-Fai Chen // *Hypertension after Menopause*.—Germany, 1997.—123p;
312. Pelzer T. Sex specific mechanisms of cardiovascular disease [Text] / T.Pelzer, L.Neyses // *Hypertension after Menopause*.—Berlin, 1997.—P.93-101;
313. Perk M. The effect of thyroid hormone therapy on angiographic coronary artery disease progression. Department of Medicine, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia [Text] / M.Perk, BJ.O'Neill // *Can J Cardiol*.—1997.—Mar.—Vol.13(3).—P.273-276;
314. Plasma insulin, glucose and lipid levels, and their relations with corrected TIMI frame count in patients with slow coronary flow [Text] // *Anadolu Kardiyol Derg*. —2003.—Sep.—Vol.3(3).—P.222-226;
315. Posner B.M. Diet, menopause and serum cholesterol levels in women: the Framingham Study [Text] / BM.Posner, LA.Cupples, DR.Miller // *Am. Heart J*.—1993.—Vol.125.—P.483-489;
316. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle [Text] / MJ. Stampfer, FB. Hu, JE.Manson et al. // *N Engl J Med*.—2000.—Vol.343.—P.16-22;
317. Prognostic implication of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study [Text] / D.Levy, RJ.Garrison, DD.Savage et al. // *N Engl J Med*.—1990.—Vol.322.—P.1561-1613;
318. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension [Text] // *JAMA*. —2004.— Nov 7.—Vol.292(19).—P.2350-2356;
319. Quantitative coronarography in estimation of endothelium dependent vasodilation in patients with syndrome X / I.Pershoukov, A.Samko, N.Pavlov et al. [Text] // *European Radiology*. —1999.—Vol.9.—P.311-312;

320. Radtke S. Coronary risk profile in Women with angiographically normal coronary arteries or initial coronary atherosclerosis [Text] / S.Radtke , R.Wolf.// Zeitschrift fur Kardiologie. —2001.—Vol. 90, №5.—P.352-358;
321. Raitakari O.T. Imaging of subclinical atherosclerosis in children and young adults [Text] / OT.Raitakari // Ann Med.—1999.—Vol.31;
322. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension [Text] / MJ.Koren, RB.Devereux, PN.Casale et al. // Ann Intern Med .—1991.—Vol.114.—P.345–352;
323. Relationship between abdominal fat compartments and glucose and lipid metabolism in early postmenopausal women [Text] / M.Rendell, UL.Hulthen, C.Tornquist et al. // J Clin Endocrinol Metab.—2001.—Vol.86.—P.744-749;
324. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism [Text] / R.Luboshitzky, A.Aviv, P.Herer, L.Lavie. Endocrine Institute, Medical Center, Afula, Israel // Thyroid.—2002.— May.—Vol.12(5).—P.421-425;
325. Roberts CG. Hypothyroidism [Text] / CG.Roberts, PW.Ladenson. // Lancet.— 2004.—Mar 6.— Vol.363(9411).—P.793-803;
326. Rosental T Hypertension in women [Text] / T.Rosental, S.Oparil. // J Hum Hypertens.—2000.—Vol.14.—P.691-704;
327. Schenck - Gustafsson K. Risk factors for cardiovascular disease in women: assesment and management [Text] / K.Schenck - Gustafsson // Eur Heart J.— 1996.—Vol.17.—P.2-8;
328. Segal M. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women [Text] / M.Segal, R.Redberg. // Am J Cardiol .—1999.—Vol.83.—P.660-666;
329. Seven year survival of patients with normal and near normal coronary arteriograms: a CASS registry study [Text] / HG.Kemp, RA.Kronmal, RE.Vliestra, RL.Frye. // J Am Coil Cardiol .—1986.—Vol.7.—P.479-483;

330. Severity of coronary artery disease in diabetic patients mellitus. Angiographic study of 34 diabetic and 120 nondiabetic patients [Text] // *Am Heart J* —1980.—Vol.100(6 Pt 1).—P.782—787;
331. Sex and time trends in cardiovascular disease incidence and mortality the Framingham Heart: Study, 1950-1989 [Text] / PA.Sytkowski, RB.Agostino, A.Belanger, WB.Kannel // *Am J Epidemiol.*—1996.—Vol.143.—P.338-349;
332. Sex differences in mortality after myocardial infarction. Is there evidence for an increased risk for women? [Text] / V.Vaccarino, HM.Krumholz, LF.Berkman, RI.Horwitz. // *Circulation.* —1995.—Vol.91.—P.1861—1871;
333. Sex differences in the pharmacological treatment of hypertension: a review of population-based studies [Text] / OH.Klungel, A.de Boer, A.H.Paes et al. // *J. Hypertens.*—1997.—Vol.15.—P.591-600;
334. Sex, age, cardiovascular risk factors and coronary heart disease: A prospective follow-up study of 14,786 middle-aged men and women in Finland [Text] / P.Jousilahti, E.Vartiainen, J.Tuomilehto, P.Puska. // *Circulation.*—1999.—Vol. 99(9).—P.1165-1172;
335. Sex, conical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes [Text] / JS.Hochman, JE.Tamis, TD.Thompson et all. // *The New England Journal of Medicine.*—1999.—July 22;
336. Sex-based differences in early mortality after myocardial [Text] / V.Vaccarino, L. Parsons, NR.Every, HV.Barron // *The New England Journal of Medicine.*—1999.—Vol. 341.—P.217-225;
337. Smoking cessation and time course of decreased risks of coronary heart disease in middle-aged women [Text] / I. Kawachi, MB.Colditz, MJ. Stampfer et al. // *Arch Intern Med.*—1994.—Vol.154.—P.169-175;
338. Sowers JR. Diabetes mellitus and cardiovascular disease in women [Text] / JR.Sowers // *Arch Intern Med.*—1998.—Vol.158.—P.617-621;
339. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study [Text] / A.E Hak,

- HA.Pols, T.J.Visser et al.// *Ann Intern Med* – 2000.— Vol.132, №4.—P.270 – 278;
340. Sugiishi M. Cigarette smoking is a major risk factor for coronary spasm [Text] / M.Sugiishi, F.Takatsu // *Circulation*.—1993.—Vol.87, № 1.—P.76—79;
341. Sullivan J.M. Estrogens, menopause and coronary artery disease [Text] / JM.Sullivan, LP. Fowlkers // *Cardiol. Clin.* —1996.—Vol.14.—P.105-116;
342. Sullivan J.M. Coronary arteriography in estrogen-treated postmenopausal women [Text] / JM.Sullivan // *Prog. Cardiovasc.Dis.*—1995.—Vol.38.—P.211 -222;
343. Syndrome X in women is associated with oestrogen deficiency [Text]// *Eur Heart J.*—1995.—Vol.16.—P.610-614;
344. Tecce MA. Heart disease in older women: gender differences affect diagnosis and treatment [Text] / M.A. Tecce, I.Dasgupta, J.U. Doherty // *The Heart Geriatrics*.— 2003.—Dec;
345. The effect of menopause on the relation between weight gain and mortality among women [Text] / PN.Singh, E.Haddad, SF.Knutsen, GE.Fraser // *Menopause*.—2001.—Sep-Oct.—Vol.8(5).—P.314-320;
346. The epidemiology of menopause and associated cardiovascular disease [Text] / JA.Staessen, L.Bieniaszewski, I.Brosens, R.Fagard. // *Hypertension after Menopause*.—Berlin, 1997.—P.21-31;
347. The Primary Care Management of Stable Angina. Evidence Based Clinical Practice Guidelines [Text] // *British Medical Journal*.—1996.—Mar.— Vol.30,312(7034).—P.827-832;
348. Thrombolytic therapy for women with myocardial infarction: is there a gender gap? Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group [Text] // *J Am Coll Cardiol* .—1993.—Vol.22.—P.1780—1787;
349. Tonstad S. A high risk score for coronary heart disease is associated with the metabolic syndrome in 40-year-old men and women [Text] / S.Tonstad, I.Hjermann // *Coron Artery Dis*. —2003.—May.—Vol.14(3).—P. 207-212;

350. Translated, with permission of the American College of Physicians, from Clinical guideline. Part 1. Guidelines for using serum cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and triglyceride levels as screening tests for preventing coronary heart disease in adults [Text] // *Ann Intern Med.*—1996.—Vol.1124.—P.515-517 ;
351. Translated, with permission of the American College of Physicians, from Clinical guideline. Part 1,2. Cholesterol screening in asymptomatic adults [Text] / A.M. Garter, W.S. Browner, S.B. HuHey et al. // *Ann Intern Med.*—1996.—Vol. 1124.—P.518-531;
352. Treatment of acute myocardial infarction and 30-day mortality among women and men [Text] // *N Engl J Med.*—2000.—Vol.343.—P.8-15;
353. Trends in the incidence of myocardial infarction and in mortality due to coronary heart disease 1987 to 1994 [Text] / WD.Rosamond, LE.Chambless, AR.Folsom et all. // *The New England Journal of Medicine*, —September 24. —1998.—Vol.339,№13;
354. Usefulness of the Framingham risk score and body mass index to predict early coronary artery calcium in young adults (Muscatine Study) [Text] / LT.Mahoney, TL.Burns, W.Stanford et al. // *Am J Cardiol* .—2001.—Sep 1.- Vol.88(5).—P.509-515;
355. Vogel R.A. Coronary risk factors, endothelial function, and atherosclerosis: a review [Text] / RA.Vogel // *Clin Cardiol* .—1997.—Vol.20.—P.426-432;
356. Volkova E.G. Results of coronarangiographies in women with ischemic heart disease [Text] / E.G. Volkova, NG. Vardugina // *Womens health and menopause; 4th International Symposium, Washington*. —D.C. (USA), 2001.—May 19-23;
357. Wender N.K. Cardiovascular health and disease in women [Text] / NK.Wender, L.Speroff, B. Packer // *N. Engl. J. Med.*—1993.—Vol.329.—P. 247-256;
358. What's Different for Women? [Text] / *American Family Physician*.—2001.—April 1.— Vol.63,-№7;
359. WISE Study Group Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women: a report from the NHLBI-sponsored

- WISE study [Text] // J Am Coll Cardiol. —2003.—Vol.5.—P.413-419;
360. Women's Ischemic Syndrome Evaluation //Circulation.—2004. —Vol.109.—P.44-46;
361. Women's Ischemic Syndrome Evaluation [Text] /AHA/NHLBI Conference Proceedings 2004, American Heart Association, Inc // Circulation. —2004.—Vol.109.—P.47-49;
362. Women's Ischemic Syndrome Evaluation [Text]/AHA/NHLBI Conference Proceedings 2004 American Heart Association // Circulation.—2004.—Vol.9.—P.51-63;
363. Women's early warning symptoms of acute myocardial infarction [Text] // Circulation.— 2003.— Nov 25.—Vol.108.—P.2619-2623;

ПРИЛОЖЕНИЕ

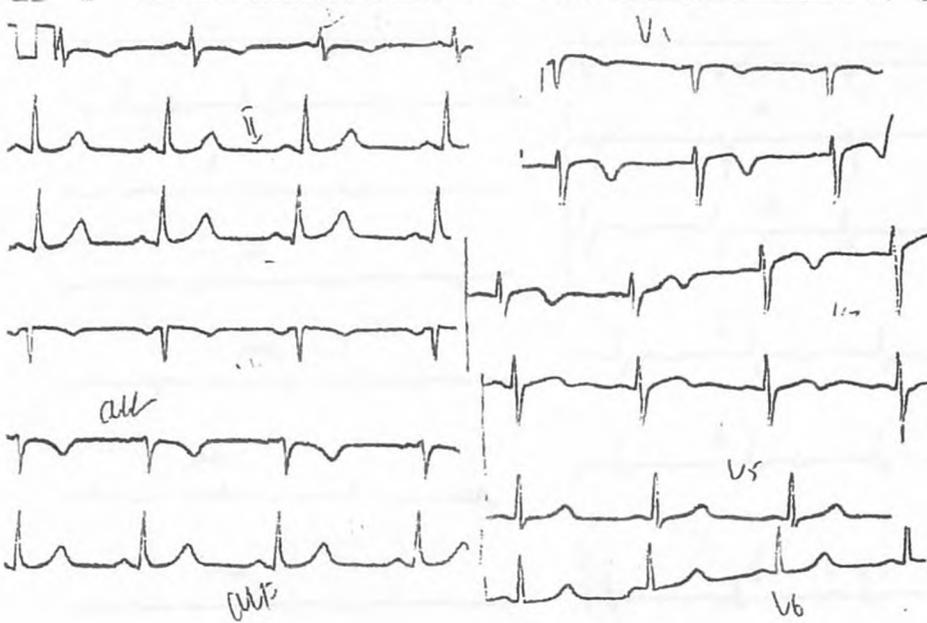


Рис.1 ЭКГ больной Б., 1954 г.р.

Ds: ИБС: не Q-ИМ. Факторы риска: артериальная гипертония с 35 лет, менопауза с 46 лет, курение с 30-летнего возраста, стресс (алкоголизм мужа), холестерин крови – 4,5 ммоль/л, глюкоза крови – 4,8 ммоль/л, гемоглобин крови – 148 г/л. Вес тела нормальный.

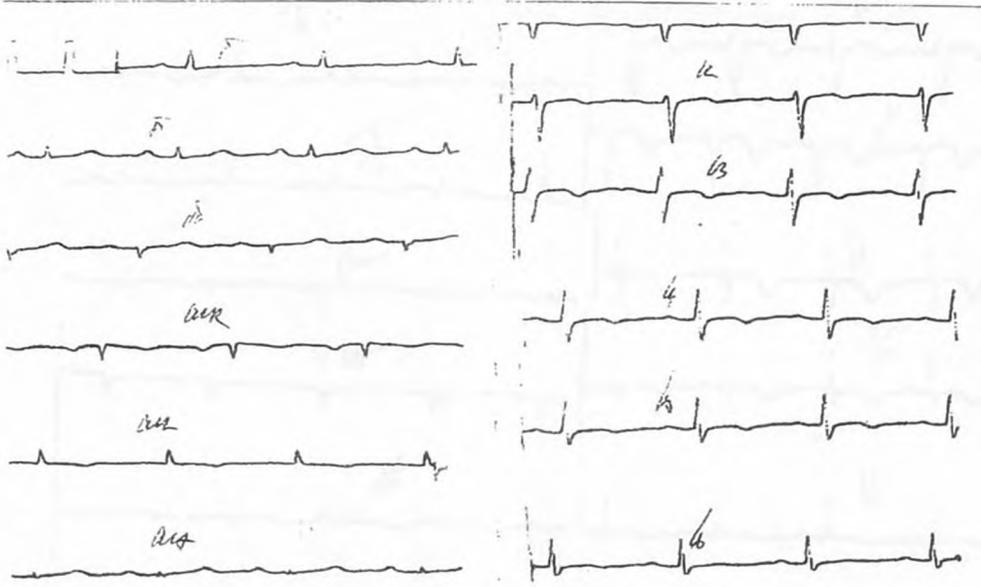


Рис.2 ЭКГ больной К., 1953 г.р.

Ds: ИБС: не Q-ИМ. Факторы риска: артериальная гипертония с 32 лет, менопауза с 49 лет, патология щитовидной железы первой группы, стресс (алкоголизм мужа), не курит, вес тела нормальный, уровень холестерина крови – 4,9 ммоль/л, глюкоза крови – 3,2 ммоль/л, гемоглобин крови – 125 г/л.

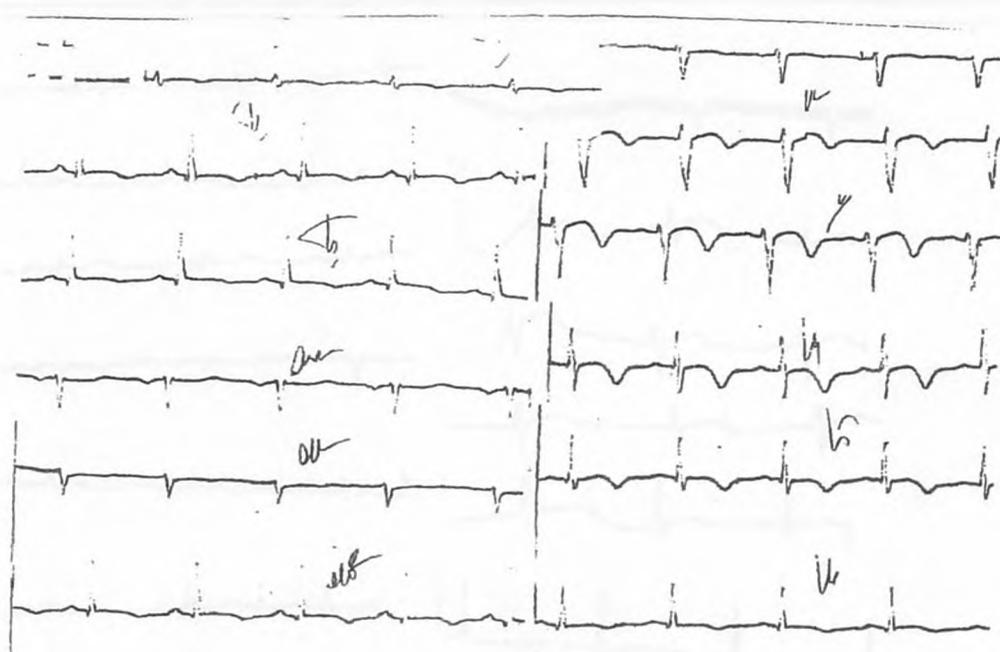


Рис.3 ЭКГ больной О., 1958 г.р.

Ds: ИБС: не Q-ИМ. Факторы риска: артериальная гипертония с 43 лет, не курит, патология щитовидной железы с 22 лет, вес тела нормальный, стресс (крах бизнеса, болезнь детей, развод), холестерин крови – 3,8 ммоль/л, глюкоза крови – 3,4 ммоль/л., гемоглобин крови – 122 г/л, тромбоцитоз, по данным коагулограммы – гиперкоагуляция.

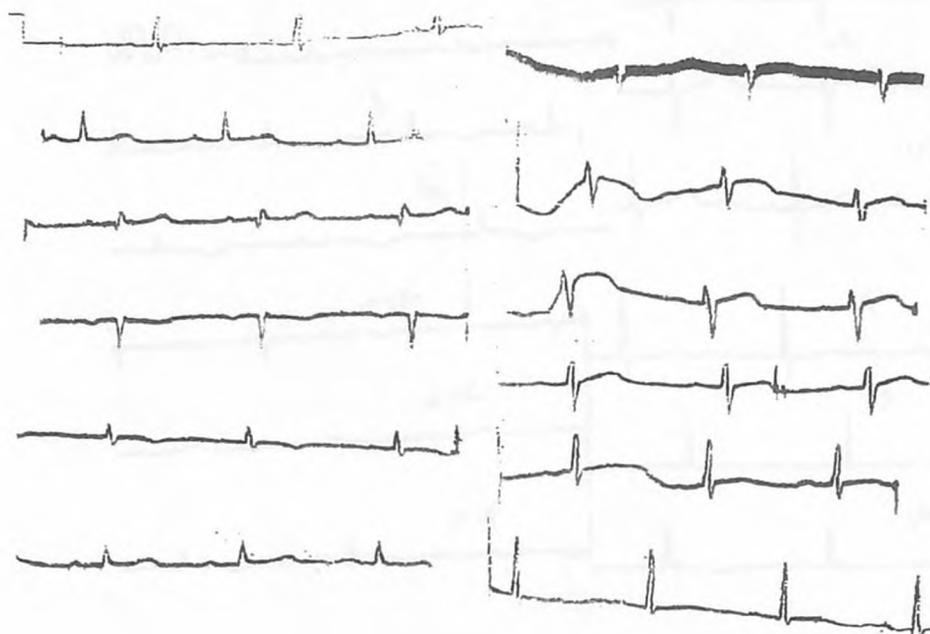


Рис.4 ЭКГ больной В., 1947 г.р.

Ds: ИБС: не Q-ИМ. По данным коронароангиографии – извитость коронарных сосудов, подозрение на дистальное поражение.

Факторы риска: артериальная гипертония, менопауза с 45 лет, курит, вес тела нормальный, страдает желчнокаменной болезнью, холестерин крови – 5,8 ммоль/л, глюкоза крови – 6,0 ммоль/л, гемоглобин крови – 115 г/л.

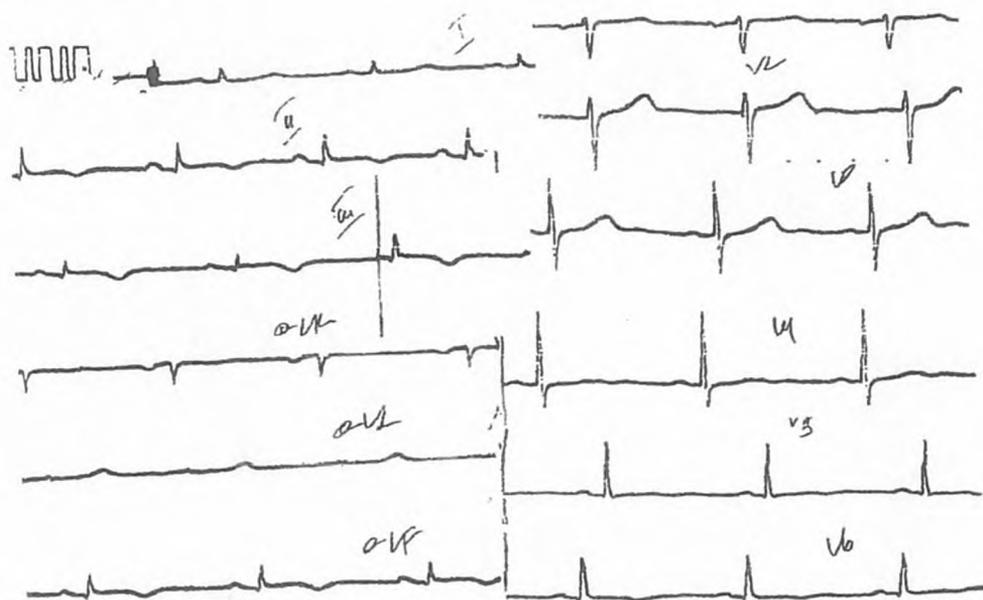


Рис.5 ЭКГ больной Б., 1952 г.р.

Ds: ИБС: не Q-ИМ. Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей, ампутация левой ноги. По данным ангиографии стенозирующих поражений коронарного русла нет, атеросклеротическая облитерация подвздошных и бедренных артерий. Факторы риска: артериальная гипертензия с 50-летнего возраста, курение с 20 лет по настоящее время, вес тела нормальный. Стресс (смерть дочери, инвалид детства). Менопауза с 48 лет. Глюкоза крови 5,6 ммоль/л.