

На правах рукописи

ВАРДУГИНА
НАДЕЖДА ГЕОРГИЕВНА

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

14.00.06. – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание
ученой степени доктора медицинских наук

Екатеринбург – 2005

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении
дополнительного профессионального образования
«Уральская государственная медицинская академия дополнительного
образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному
развитию» (ГОУ ДПО УГМАДО РОСЗДРАВА), на кафедре терапии,
функциональной диагностики, профилактической и семейной медицины

Научный консультант:

доктор медицинских наук,
профессор

Волкова Эмилия Григорьевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор

Мареев Вячеслав Юрьевич

доктор медицинских наук,
профессор

Оранский Игорь Евгеньевич

доктор медицинских наук,
профессор

Белов Вячеслав Владимирович

Ведущая организация: Государственный научно-исследовательский центр
профилактической медицины Росздрава (ГУ ГНИЦ ПМ РОСЗДРАВА), 101953,
г.Москва, Петроверигский пер., 10.

Защита диссертации состоится "17" _октября_ 2005 г. в 10 часов на заседании

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В России показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди женщин в два раза превысили среднеевропейские показатели и заняли ведущее место в структуре причин смертности (ВОЗ, 2000). Среди них ишемическая болезнь сердца (ИБС) составила 47% (Демографический ежегодник России, 2002). На примере Челябинской области за последние пять лет стандартизованный показатель смертности от ССЗ среди женщин вырос с 170,4 до 255,7, а смертность от ИБС среди женщин увеличилась с 64,5 до 90,9 (Э.Г.Волкова и др., 2003). Эта проблема коснулась и женщин пременопаузального возраста, до 55 лет. Распространенность ИБС среди женщин молодого и среднего возраста, по данным ряда исследований, достигла 10%-16% (Р.Г.Оганов, 2003, В.Ю.Мареев, 2004, D.R.Holdreit, 2002). Статистика показывает, что в настоящее время общеизвестная «эстрогеновая» защищенность женщин «не препятствует» развитию ИБС, женщины заболевают и умирают от острого инфаркта миокарда (ОИМ) и его осложнений, сохраняя при этом морфологически малоизмененные коронарные сосуды, не доживая до возрастных атеросклеротических поражений сосудистого русла (О.П.Алексеева, 1998, А.С.Свистов, 2003, P.Albertsson, 1996, B.L.Sharaf et al., 2001, S.Radtke, 2001). В целом ряде исследований показано, что у женщин при ИБС помимо атеросклеротического поражения коронарного русла часто встречаются ангиографически неизмененные и малоизмененные коронарные сосуды. Большинство авторов при этом указывают на гетерогенность и большую вариабельность основных механизмов развития коронарной недостаточности. До недавнего времени причинами преждевременной ИБС у женщин считались те же факторы риска, что и среди мужчин – липидные и углеводные нарушения, а также артериальная гипертензия (АГ), ожирение (ИМТ), курение. Однако, исследования показали, что вклад этих факторов в развитие ИБС у женщин и у мужчин различный. 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, а также различные эндокринопатии. Несомненно, изменившиеся условия жизни вызвали нарушение процесса саморегуляции и изменение гомеостаза клеточных систем, то есть дезадаптацию женского организма. Это при-

вело к ослаблению защитной роли половых гормонов и раннему развитию ССЗ, в частности, ИБС. Следовательно, «омоложение» ИБС у женщин является назревшей актуальной проблемой сегодняшнего времени, требующей ее разрешения. Для этого необходимо комплексное всестороннее исследование причин формирования ИБС, а также стратификация риска развития ИБС с учетом традиционных и появившихся новых, дополнительных факторов риска.

Цель исследования. На основе системного анализа, с использованием методов клинической эпидемиологии, проспективного наблюдения, комплекса современных клинико-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 гипертензия, 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, 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.

1. Впервые с позиции научно-доказательных подходов на репрезентативной выборке женщин из популяции и контролируемых когортных исследований установлены:

- типовые и особенные характеристики ишемической болезни сердца в зависимости от факторов риска
- структурно-функциональные параметры сердца и сосудов.

2. Впервые показано, что ишемическая болезнь сердца у женщин в возрасте до 55 лет ассоциирована не только с морфологическими, но и функциональными нарушениями неизменных коронарных сосудов.

3. Впервые выявлено снижение метаболитов оксида азота крови и снижение величины скорости активации желудочков при неизменных и малоизмененных коронарных сосудах у женщин с ишемической болезнью сердца в возрасте до 55 лет.

4. Впервые у женщин с неизменными коронарными сосудами стратифицирован риск развития ишемической болезни сердца.

5. Впервые установлены и представлены в виде диагностического алгоритма ассоциативные взаимосвязи факторов риска с коронароангиографическими вариантами поражения коронарного русла у женщин с ишемической болезнью сердца.

6. 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.

Положения, выносимые на защиту:

1. У женщин перименопаузального и раннего менопаузального периода при развитии ишемической болезни сердца отмечается типовая реакция по ассоциативным связям с основными факторами риска и особый 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 статистическую 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.

Практическая значимость работы.

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 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

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 ГКБ № 3 г. Челябинска; участием в создании методического пособия в диагностике ишемической болезни сердца, подготовленного на кафедре под руководством заведующей кафедрой, профессора, д.м.н. Э.Г.Волковой; получением двух положительных решений на изобретение

Апробация работы. Материалы и результаты диссертации доложены на заседаниях межрегиональной ассоциации кардиологов (Челябинск, 1998, 2000, 2003); Всероссийском съезде кардиологов (Челябинск, 1996); Областной научно-практической конференции «Новые технологии профилактики, диагностики и лечения в клинике внутренних болезней» (Челябинск, 2002); Третьей Всероссийской научно-практической конференции (Челябинск, 12-13 февраля 2004г.).

Структура и объем диссертации. Работа состоит из введения, пяти глав, библиографии и приложения. Объем диссертации составляет 286 страниц, содержит 31 рисунок и 22 таблицы. Список используемой литературы состоит из 363 источников, включая 168 отечественных и 195 иностранных авторов.

Материал и методы исследования

Характеристика материала. Для решения поставленных задач проведено четыре типа исследования: одномоментное кросс-секционное изучение популяции женщин ($n=463$) в возрасте 18-64 лет, которое позволило на репрезентативной выборке сравнить частоту факторов риска у женщин с ИБС и без таковой; когортное контролируемое исследование женщин с ИБС в возрасте 40-55 лет ($n=160$) проводилось для детально-го углубленного анализа состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) женщин; проспективное 13-летнее наблюдение за 79 женщинами в возрасте 40-55 лет; выборочное репрезентативное секционное исследование 100 случаев смерти женщин в возрасте 25-55 лет (87% от числа аутопсий женщин данного возраста за три года) для детального изучения состояния коронарного русла. Всего клинический материал составил 781 женщину. Первый вид исследования – *популяционное исследование репрезентативной выборки* женщин было спланировано и проведено на

кафедре УГМАДО, руководимой профессором, д.м.н. Э.Г.Волковой, с целью получения данных о распространенности ССЗ и частоты основных факторов риска, включая уровни холестерина и глюкозы крови. *Когортное исследование* женщин с ИБС проводилось в Центре неотложной кардиологии. Для этого на протяжении более пяти лет исследовались все женщины в возрасте 40-55 лет, поступившие в Центр с острым коронарным синдромом. В половине случаев этим женщинам ($n=81$) в ангиографическом отделении клиники была проведена селективная коронароангиография (КАГ). Исследование *неорганизованной популяции женщин* с проспективным наблюдением проведено в два этапа. На первом этапе были обследованы женщины ($n=366$) в возрасте 18 лет и старше для изучения электрической активности сердца, которое включало в себя регистрацию ЭКГ с её первой производной, векторкардиограмму (ВКГ) и мониторинг ЭКГ. На втором этапе, при проспективном наблюдении, из популяции были скринированы все женщины в возрасте 40-55 лет (отклик составил 47,0% или 79 женщин данного возраста). Всем этим лицам было повторно проведено клиническое и инструментальное, а также биохимическое обследование для выявления ССЗ. После исключения среди них ИБС и других заболеваний сердца (миокардиты, кардиомиопатии) эта возрастная группа послужила в качестве контрольной ($n=68$). При *секционном исследовании* 100 случаев смерти женщин изучались частота и виды факторов риска, инструментальные и биохимические данные по архивным историям болезни и протоколам патологоанатомического вскрытия.

Основные критерии определения клинических форм ИБС. При всех видах исследований диагноз ИБС выставлялся на основании рекомендаций ВОЗ (1984) и института профилактической кардиологии ВКНЦ АМН (Л.В.Чазова, И.С.Глазунов, 1985). При постановке диагноза ИБС учитывались ответы по вопроснику, составленному по стандартной схеме на выявление стенокардии и её эквивалентов на основе анкеты Дж.Роз (1984). Анкетирование включало вопросы на выявление дополнительных факторов риска. Диагноз Q-ИМ устанавливался на основании ангинозного приступа, обозначенных нами изменениях ЭКГ III группы, ферментемии (повышение аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, креатинфосфаткиназы, её мышечной фракции), положительной реакции на тропонин. Диагноз не-Q-ИМ выставлялся при измене-

ниях на ЭКГ I и/или II групп, развившихся остро, с последующей динамикой ST и T без формирования патологического зубца Q на фоне ангинозного приступа, появлении ферментемии.

Факторы риска. Среди женщин (n=781) определялась частота основных и дополнительных факторов риска при каждом виде исследования (табл.1). АГ оценивалась по критериям ВОЗ (1989). ИМТ регистрировалась по величине индекса (вес/рост² x 100%) равной или более 29. Факт курения оценивался по ежедневному выкуриванию сигарет или нерегулярному выкуриванию 100 сигарет на протяжении жизни (ВОЗ, 1990). Сахарный диабет (СД) выставлялся при повышении глюкозы крови более 7,8 ммоль/л натощак, осмотре эндокринолога, анамнестическим данным. В гинекологическом анамнезе учитывались три вида 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 патологическим

Таблица 1
Число обследованных женщин для выявления факторов риска

Изучаемые факторы	Виды исследований				
	Популяционное	Когортное	Проспективное		ВСЕГО
	n (%)	n (%)	1 этап	2 этап	n (%)
АГ	432 (93)	160 (100)	79 (100)	79 (100)	750 (96)
ИМТ	443 (96)	160 (100)	79 (100)	79 (100)	761 (97)
курение	460 (99)	136 (85)	79 (100)	79 (100)	754 (96)
СД	454 (98)	152 (95)	79 (100)	79 (100)	764 (98)
гинекологический анамнез	-	124 (77)	-	56 (71)	180 (23)
менопауза	-	140 (87)	-	67 (85)	207 (26)
состояние ЩЖ	-	121 (76)	-	47 (60)	168 (21)
ЖКБ	-	123 (77)	-	39 (49)	162 (21)
стресс	-	110 (69)	-	38 (48)	148 (19)
Всего	463 (100)	160 (100)	79 (100)	79 (100)	781 (100)

кой менопаузе (МЕН) относили раннюю менопаузу, до 45 лет, а также искусственную вследствие экстирпации матки и/или придатков. Патология щитовидной железы (ЩЖ) была классифицирована на три группы: 1 группа – диффузное или узловое увеличение ЩЖ различной степени без нарушения функции; 2 группа – патология ЩЖ с иммунным воспалением и/или нарушением функции, требующей гормонозаместительной терапии; 3 группа – оперативные вмешательства на ЩЖ с заместительной гормонотерапией или без. Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) устанавливалась по анамнестическим данным, перенесенному приступу желчной колики, клинической картине заболевания, результатам ультразвукового исследования брюшной полости. Роль острого или хронического стрессов в развитии ИБС принималась во внимание, если эти состояния предшествовали заболеванию с указанием на это самим пациентом при опросе.

Инструментальные исследования. Электрокардиография. Все-го инструментальное исследование проведено в 318 (40,7%) случаях (табл. 2). Контурные изменения ЭКГ определялись по Миннесотскому коду. К 0 группе относили нормальную ЭКГ. I группа включала в себя изменения зубца Т (коды 5-1, 5-2, 5-3), включающие в себя инверсию зубца Т > 1 мм 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 сегмента ST более 1,0 мм и 2 подгруппа – лица с подъемом сегмента ST. К III группе отнесены изменения желудочкового комплекса QRS. Величина длительности QT определялась по ЭКГ и сопоставлялась с таблицей Базетта. Полученные данные группировались по проценту увеличения QT от должной величины: 0 подгруппа – не было увеличения длительности QT от должного значения или было увеличение менее 10%; 1 подгруппа – увеличение длительности QT более 10%, но менее 15%. 2 подгруппа – увеличение длительности QT более 15%. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) устанавливалась по соответствующим критериям Миннесотского кода.

Первая производная ЭКГ. Показатель величины САЖ оценивался при сопоставлении ЭКГ в 12 стандартных отведениях с ее первой производной по методике Э.Г.Волковой (1989, 1996). За норму принималась величина САЖ, определенная для женской популяции и равная

Таблица 2

Объем инструментальных исследований

Инструментальные исследования	Виды исследований				
	Популяци- онное	Проспективное		Когортное	ВСЕГО
		1 этап	2 этап		
	п (%)	п (%)	п (%)	п (%)	п (%)
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)
мониторирование	-	-	-	-	-
ЭКГ	-	72 (91)	-	-	72 (23)
ВСЕГО	-	79 (100)	79 (100)	160 (100)	318 (100)

Примечание: ЭХОКС – эхокардиоскопия; ВЭМ – велоэргометрия;
ВКГ – векторкардиография; КАГ – коронароангиография;

0,460 мсек±0,002 (50% перцентиль). Нижнее значение (25% - 10% пер-
сентили) равнялось соответственно 0,443 мсек - 0,430 мсек, высокое
значение (75% и выше персентиль) равнялось 0,476 мсек - 0,485 мсек.

Эхокардиоскопия. ЭХОКС проводилась на аппаратах
«ULTRAMARC- 9» фирмы ATL (США) в В и М модальных режимах из
парастернального доступа в положении больного на спине. В М-мо-
дальном режиме определялись конечно-систолический размер (КСР) и
конечно-диастолический размер (КДР) левого желудочка, толщина меж-
желудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка
(ЗСЛЖ), наличие фиброзных изменений миокарда и клапанного аппара-
та сердца. За норму принимались следующие значения: КСР – 4,0см;
КДР – 5,0см; МЖП и ЗСЛЖ – 0,8 – 0,9 см.

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) совместно с врачами специализированного ангиографического отделения ГКБ №3. Атеросклеротическое поражение коронарных сосудов группировалось по количеству пораженных сосудов (1, 2, 3, 4). Выделялись отдельно дистальный тип поражения (устанавливался при сужении нижней трети артерии менее 1,5 мм), извитость сосудов, мышечные мостики.

Прочие инструментальные исследования. К ним отнесены исследования, которые применялись при изучении неорганизованной популяции женщин на первом этапе. При проспективном наблюдении изучалось прогностическое значение таких показателей, как наличие и степень фазового сдвига по ВКГ (патент №2012223 от 02.1991г). Результаты ВЭМ оценивались как «положительная проба» при появлении положительных критериев нагрузочной пробы.

Биохимические исследования. Объем биохимических исследований приведен в табл.3. Липидные нарушения (ЛН) устанавливались при уровне холестерина в крови более 5,2 мг/л. Уровень глюкозы крови оценивался согласно рекомендациям ВОЗ (1985): содержание глюкозы

Таблица 3

Объем биохимических исследований

Биохимические исследования крови	Виды исследований			
	Популяционное	Проспективное	Когортное	ВСЕГО
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
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)
ВСЕГО	463 (100)	79 (100)	160 (100)	702 (100)

до 5,6 ммоль/л относили к норме; более 5,7 ммоль/л, но менее 6,7 ммоль/л оценивалось как снижение толерантности к глюкозе (ГЛ), более 7,8 ммоль/л - СД. Уровень гемоглобина оценивался по критериям, предложенным Л.И. Дворецким (1994). При снижении гемоглобина ниже 120 г/л, регистрировалась анемия легкой степени. При снижении гемоглобина меньше 100 г/л регистрировалась анемия средней степени. Из электролитов крови определялись уровни калия и кальция. За нормативы электролитов принимался уровень калия в пределах 3,5–5,5 ммоль/л, а уровень ионизированного кальция – в пределах 0,95–1,3 ммоль/л. Среди 32 (39,5%) человек из 81 женщины с ИБС, имеющих результаты КАГ, было проведено исследование крови на содержание метаболитов оксида азота (NO). Содержание основных конечных продуктов оксида азота, нитритов и нитратов, изучалось по методике Емченко Н.Е. и др., 1994г. Эталонным нормативом содержания метаболитов NO в крови послужило определение их 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.

Секционные данные. Все случаи секции были классифицированы по нозологическим формам заболеваний по МКБ X пересмотра и систематизированы по причинам смерти на пять групп (ССЗ+АГ; ССЗ без АГ; ХЗ (хронические прочие заболевания); опухоли; метаболические причины). Объем секционного исследования представлен в табл.4. Степень атеросклеротического поражения коронарного русла оценива-

Таблица 4

Данные секционного исследования (по архивным историям болезни)

Факторы риска	Биохимические исследования		Инструментальные исследования	
	n (%)	n (%)	ЭКГ	n (%)
АГ	100 (100)	Гемоглобин 81 (81)	ЭКГ	59 (59)
ИМТ	100 (100)	Глюкоза 70 (70)		
Курение	11 (11)	Липиды 37 (37)		
ГИН	100 (100)			
ЖКБ	100 (100)			
Менопауза	33 (33)			
Патология ЩЖ	99 (99)			
Всего	100 (100)	100 (100)		100 (100)

лась врачами-патологоанатомами визуально по классификации Г.Г.Автандилова (1997). Выявленные изменения коронарного русла нами оценивались 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 атеросклеротические бляшки со стенозированием сосуда менее 50%. IV степень изменений соответствовала атеросклеротическим сужениям сосудов больше 50% и их кальцинозу. ГЛЖ устанавливалась при толщине миокарда левого желудочка более 1,5 см.

Статистическая обработка данных. Статистический анализ проводился с помощью прикладной статистической программы SPSS (USA), версия 11,0. Для оценки межгрупповых различий применялся t-критерий Стьюдента. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы оценивался при $p < 0,05$, односторонней и двусторонней значимости. Использовались линейный и частичный корреляционный анализы, критерии Спирмена и Пирсона. При множественном сравнении применялись критерии Scheffe и Duncan. Средние величины выражались в виде выборочного среднего (M), стандартного отклонения (σ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Величина отношения шансов (ОШ) и относительный риск (ОР) определялись по четырехпольной таблице по критерию Фишера. Точность прогноза, чувствительность и специфичность высчитывалась при построении кривой ROC (Receiver Operating Characteristic), при нулевой гипотезе равной 0,5 истинного значения площади с 95% ДИ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

I. Результаты исследования репрезентативной выборки. Среди популяции женщин ($n=463$) (средний возраст $40,4 \pm 13,2$ лет) указания на ИБС имелись у 45 (10,1%) женщин (средний возраст $54,9 \pm 7,6$ лет). 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) имели клинику стенокардии.

Распространенность факторов риска в популяции. В популяции АГ зарегистрирована у 94 из 432 (21,7%) женщин. При корреляционном анализе в популяции выявлена прямая достоверная связь АГ с возрастом $r=0,439$ ($p=0,001$). ИМТ в популяции у женщин найдена у 94 (20,9%) из 450 женщин. Коэффициент корреляции ИМТ с возрастом в популяции

составил $r=0,482$ ($p=0,0001$), а с АГ - $r=0,372$ ($p=0,001$). СД зарегистрирован всего у 22 (4,8%) из 461 женщины. Частота СД коррелировала с возрастом - $r=0,187$ ($p=0,008$) и ИМТ - $r=0,238$ ($p=0,001$). Число курящих женщин в популяции составило 105 (22,8%) человек из 461 женщины. Выявлена достоверная обратная связь частоты курения с возрастом в популяции - $r=-0,208$ ($p=0,001$), что указывало на уменьшение курения с увеличением возраста. Распространенность изученных факторов риска в возрастных группах популяции женщин представлена на рис. 1. Средний уровень холестерина крови в популяции женщин составил $5,2 \pm 1,1$ ммоль/л. С увеличением возраста достоверно увеличивался уровень холестерина. Корреляционный анализ показал сильную связь уровня холестерина крови с возрастом - $r=0,514$ ($p=0,0001$). Частота таких факторов риска, как АГ и ИМТ также увеличивалась с возрастом и поэтому достоверно чаще они регистрировались среди 3 и 4 квартилей значений холестерина (табл.5). Среднее содержание глюкозы крови в популяции женщин составило $5,6 \pm 1,5$ ммоль/л. Корреляционная связь между содержанием глюкозы крови и возрастом в популяции была слабее и равнялась $r=0,177$ ($p=0,012$). Уровень глюкозы в популяции коррелировал в основном только с ИМТ - $r=0,266$ ($p=0,001$). Среднее содержание в крови глюкозы и холестерина достоверно коррелировало между собой - $r=0,211$ ($p=0,003$). Дополнительно проведено изучение рас-

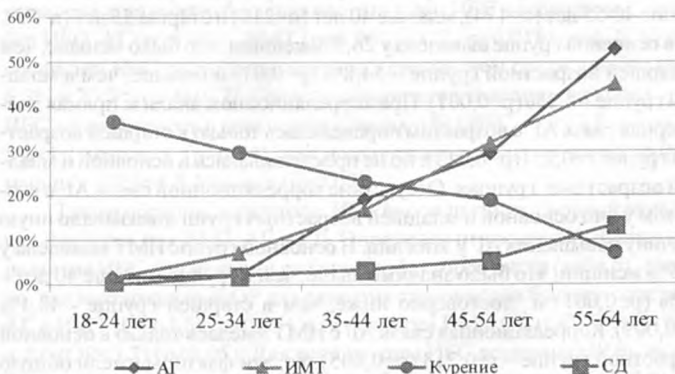


Рис.1 Распространенность факторов риска среди популяции женщин

Таблица 5

Частота факторов риска в квартильных группах по уровню холестерина

	1 квартиль холестерина	2 квартиль холестерина	3 квартиль холестерина	4 квартиль холестерина
	ммоль/л	ммоль/л	ммоль/л	ммоль/л
Холестерин	(2,9 – 4,3)	(4,4 – 5,2)	(5,3 – 6,0)	(>6,1)
Возраст	36±11,9 лет	41±12,2 лет	49±11,4 лет*	52±7,5 лет *
АГ	8,2%	20,4%	36,7%*	32,0%*
ИМТ	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% *
СД	4,1%	2,0%	10,0%	16,0%
Всего	n=49	n=50	n=50	n=50

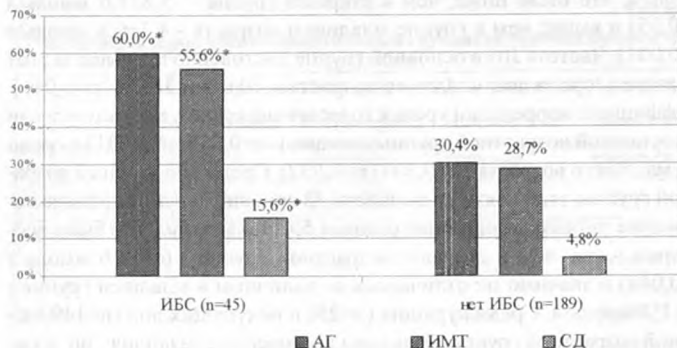
Примечание: * - $p < 0,01$ в сравнении с 1 квартилем

пространенности факторов риска в трех возрастных группах: основной группе 40-55 лет ($n=174$), младше 40 лет ($n=216$) и старше 55 лет ($n=73$). АГ в основной группе выявлена у 26,5% женщин, что было меньше, чем в старшей возрастной группе – 54,8% ($p=0,01$) и больше, чем в младшей группе – 5,2% ($p=0,001$). 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. Отсутствие корреляционной связи АГ с возрастом у лиц основной и младшей возрастных групп доказывало иную причину повышения АГ у этих лиц. В основной группе ИМТ выявлена у 29,9% женщин, что было значимо выше, чем в группе младше 40 лет – 5,4% ($p=0,001$) и достоверно ниже, чем в старшей группе – 43,1% ($p=0,001$). Корреляционная связь АГ с ИМТ имела только в основной возрастной группе – $r=0,213$ ($p=0,005$), т.е. эти факторы имели общую патофизиологическую основу только после 40 лет. В основной возрастной группе среднее содержание холестерина крови было равно $5,4 \pm 1,1$

ммоль/л, что было ниже, чем в старшей группе - $5,8 \pm 1,0$ ммоль/л ($p=0,05$) и выше, чем в группе младшего возраста - $4,3 \pm 0,8$ ммоль/л ($p=0,001$). Частота ЛН в основной группе достоверно превышала этот показатель среди лиц 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. В основной группе 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 группе - $5,2 \pm 1,2$ ммоль/л. Среди курящих ($n=25$) и некурящих лиц ($n=149$) основной возрастной группы выявлены достоверные различия по уровню холестерина: среди курящих женщин холестерин 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 $28,0\%$ женщин при сравнении с некурящими - $64,7\%$ ($p=0,002$). Эти различия наблюдались только в основной из трех рассматриваемых возрастных групп. При корреляционном анализе получена достоверная обратная связь курения с уровнем холестерина в основной возрастной группе - $r=-0,244$ ($p=0,018$).

При сравнительном анализе распространенности факторов риска среди лиц ИБС ($n=45$) и лиц без ИБС ($n=189$) аналогичного возраста выявлена достоверно большая частота у лиц ИБС в сравнении с лицами без ИБС АГ ($p=0,001$), ИМТ ($p=0,001$) и СД ($p=0,018$) (рис. 2). Курили среди лиц ИБС достоверно меньше женщин, чем среди лиц без ИБС - $6,7\%$ и $20,7\%$ ($p=0,017$). Среднее содержание холестерина крови у лиц ИБС не отличалось в сравнении с лицами без ИБС - $5,7 \pm 1,1$ ммоль/л и $5,6 \pm 1,1$ ммоль/л ($p=0,54$), как и содержание глюкозы крови - $6,0 \pm 1,4$ ммоль/л и $5,6 \pm 1,5$ ммоль/л ($p=0,07$).

Таким образом, в развитие ИБС вносили существенный вклад такие факторы, как ИМТ, АГ и СД. Определен относительный риск (ОР) развития ИБС при наличии различных факторов риска (табл. 6). Найдено, что максимальный ОР для развития стенокардии был при сочетании АГ с ИМТ (ОР=3,5) ($p<0,05$), для развития ИМ - СД (ОР=5,9) ($p<0,05$) и АГ (ОР=3,7) ($p<0,05$). Для всей группы ИБС величина ОР была наибольшей при наличии АГ и ИМТ, особенно их сочетании (ОР=2,8).



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

Рис. 2 Частота факторов риска среди лиц с ИБС

Таблица 6

Относительный риск развития инфаркта миокарда и стенокардии при наличии традиционных факторов риска (популяционное исследование)

Факторы риска	Ишемическая болезнь сердца					
	стенокардия		инфаркт миокарда		всего ИБС	
	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

Примечание: * – $p < 0,05$; ОР – относительный риск.

II. Когортное исследование женщин с ИБС

Группа лиц с ИБС ($n=160$) со средним возрастом $48,9 \pm 4,2$ лет сопоставлялась с контрольной группой женщин ($n=68$) со средним возрастом $44,0 \pm 7,2$ лет, которые не имели клинических и электрокардиографических признаков ИБС.

Факторы риска. У лиц ИБС в сравнении с контрольной группой имелось достоверное увеличение АГ ($p=0,001$), МЕН ($p=0,01$), ЛН ($p=0,001$). Из сочетаний различных факторов среди больных ИБС наблюдалось увеличение частоты КУР+ГЛ ($p=0,01$) и КУР+МЕН ($p=0,05$). По результатам частоты всех изучаемых факторов риска определена величина ОШ развития ИБС (табл. 7). Максимальная величина ОШ для развития Q-ИМ была при курении в сочетании с МЕН (ОШ=20,4) и СД (ОШ=12,9). На развитие не Q-ИМ значимое влияние оказывали курение в сочетании с ГЛ (ОШ=8,4) и ЛН (ОШ=5,1). На развитие стенокардии наибольшее влияние оказывали ЛН (ОШ=4,6). В целом для всей группы женщин с ИБС были значимы такие факторы, как курение в сочетании с МЕН (ОШ=6,0), ЛН (ОШ=5,5) и курение в сочетании с ГЛ (ОШ=4,7).

Электрокардиография и факторы риска. Частота нормальной ЭКГ в контрольной группе составила 43,1%, а среди лиц ИБС - 12,2%. Частота же депрессии сегмента ST достоверно не отличалась среди контрольной группы и лиц с ИБС - 56,9% и 52,7%. Среди лиц ИБС патологический зубец Q регистрировался в 18,3%, а подъем сегмента ST без формирования патологического зубца Q - в 16,8% случаях. Лица ИБС с нормальной ЭКГ отличались от контрольной группы с подобной ЭКГ большей частотой ЛН - 61,5% и 7,1% ($p=0,003$) и отсутствием МЕН - 0% и 25,0% ($p=0,04$). Лица с ИБС, имеющие депрессию сегмента ST значимо отличались от лиц контрольной группы с депрессией сегмента ST большей частотой ЛН - 58,0% и 22,7% ($p=0,005$), большей частотой МЕН - 26,8% и 9,1% ($p=0,04$) и преобладанием стресса - 60,5% и 29,4% ($p=0,03$). Внутри группы ИБС лица с депрессией сегмента ST имели достоверно большую частоту по сравнению с нормальной ЭКГ ГЛ (25,8%) ($p=0,05$) и МЕН (26,8%) ($p=0,05$). Лица с патологическим зубцом Q отличались от лиц с нормальной ЭКГ большей частотой МЕН (47,8%) ($p=0,011$). Подъем сегмента ST без формирования патологического зубца Q достоверно отличался от нормальной ЭКГ увеличением частоты ГЛ (45,5%) ($p=0,006$) и МЕН (31,8%) ($p=0,046$). При сравнении

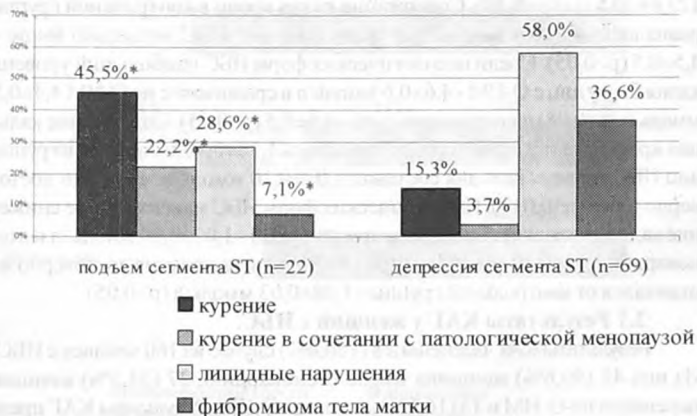
Таблица 7

**Величина отношения шансов развития ИБС при факторах риска
(когортное исследование)**

Факторы риска	Q-ИМ	Не Q- ИМ	стенокардия	Всего ИБС
	ОШ (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)
АГ	2,9* (1,1-7,3)	4,0* (1,7-9,6)	2,1* (1,0-4,1)	2,7* (1,5-4,9)
ИМТ	1,8 (0,8-4,4)	1,0	1,5 (0,7-2,9)	1,3 (0,7-2,5)
Курение	3,5* (1,4-9,2)	1,6 (0,6-4,1)	0,8 (0,3-2,2)	1,6 (0,7-3,4)
ЛН	9,1* (2,8-29,7)	5,1* (1,9-13,7)	4,6* (1,8-12,1)	5,5* (2,3-12,9)
ГЛ	2,9* (1,0-8,6)	4,4* (1,7-11,2)	0,6 (0,2-1,9)	2,0 (0,9-4,7)
СД	12,9* (1,4-117,7)	3,5 (0,3-40,3)	3,3 (0,3-30,7)	5,1 (0,6-40,5)
ЩЖ 1 группы	1,0	0,9 (0,3-2,6)	1,1 (0,4-2,8)	1,0
ЩЖ 2 группы	2,1 (0,6-7,6)	2,0 (0,6-6,4)	2,0 (0,7-6,3)	2,1 (0,8-5,4)
ЩЖ 3 группы	2,8 (0,5-14,9)	1,9 (0,3-9,6)	1,0	1,7 (0,4-6,8)
МЕН	3,4* (1,3-9,1)	2,2 (0,9-5,7)	2,1 (0,9-5,2)	2,4* (1,1-5,2)
Фибромиома матки	0,6 (0,2-2,0)	2,2 (0,8-5,8)	1,4 (0,5-3,5)	1,4 (0,6-3,0)
Воспаление придатков	0,4 (0,1-4,2)	1,0	2,4 (0,6-9,0)	1,4 (0,4-4,8)
Экстирпация матки и/или придатков	1,2 (0,2-7,6)	3,4 (0,7-15,9)	3,6 (0,9-15,1)	2,8 (0,8-10,3)
Курение +ГЛ	11,9* (1,3-107,0)	8,4* (0,9-74,8)	-	4,7* (0,9-37,4)
Курение + с МЕН	20,4* (2,4-174,7)	3,6 (0,3-41,3)	1,3 (0,1-21,1)	6,0* (0,7-47,8)
ЖКБ	2,1 (0,6-6,9)	1,3 (0,4-4,1)	1,5 (0,5-4,6)	1,6 (0,7-3,4)
АН первой степени	0,8 (0,3-2,3)	1,5 (0,6-3,7)	0,6 (0,2-1,4)	0,9 (0,4-1,8)
АН второй степени	0,5 (0,2-1,4)	0,5 (0,2-1,4)	0,5 (0,2-1,1)	0,5* (0,2-1,0)
Стресс	1,9 (0,7-5,1)	1,3 (0,5-3,3)	1,0	1,4 (0,6-2,8)

лиц ИБС с подъемом сегмента ST без формирования зубца Q ($n=22$) с депрессией сегмента ST ($n=69$) получены достоверные различия по курению ($p=0,016$) и сочетанию курения с МЕН - ($p=0,032$). А такие факторы, как ЛН и фибромиома тела матки выявлялись достоверно реже (рис.3).

Интервал QT и факторы риска. Среднее процентное увеличение интервала QT в когорте больных ИБС составило $8,5 \pm 7,9\%$. У лиц со стенокардией средний процент увеличения интервала QT в виде $M \pm \sigma$, составил $7,0 \pm 7,3\%$. В группе лиц с не Q-ИМ процент увеличения длительности QT составил $7,8 \pm 7,7\%$. А среди лиц с Q-ИМ процент увеличения длительности QT от должной величины равнялся $11,9 \pm 8,5\%$, что было достоверно выше в сравнении с лицами со стенокардией ($p=0,02$). 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 ЩЖ. При патологии ЩЖ 1 группы увеличение интервала QT было меньшим в сравнении с лицами без этой патологии – $5,7 \pm 6,6\%$ и $9,2 \pm 6,8\%$ ($p=0,038$). При патологии ЩЖ 3 группы, напротив, увеличение интервала QT от должного было большим – $14,3 \pm 10,2\%$ и $9,2 \pm 6,8\%$ ($p=0,05$).



Примечание: * - в сравнении с группой депрессии сегмента ST

Рис. 3 Частота факторов риска в ЭКГ – группах у женщин с ИБС

Величина САЖ. Среднее значение САЖ среди лиц ИБС равнялось $0,395 \pm 0,048$ мсек, что было достоверно ниже, чем среди контрольной группы - $0,427 \pm 0,032$ мсек ($p=0,001$). Значимое снижение САЖ наблюдалось при всех клинических формах ИБС: среди лиц с не Q-ИМ - $0,384 \pm 0,047$ мсек ($p<0,001$); среди лиц с Q-ИМ - $0,383 \pm 0,047$ мсек ($p=0,001$) и среди лиц со стенокардией - $0,409 \pm 0,046$ мсек ($p=0,016$). Корреляционный коэффициент между клиническими формами ИБС и величиной САЖ составил $r=0,400$ ($p=0,0001$). На снижение величины САЖ оказывали влияние такие факторы, как ГЛ ($p=0,026$), МЕН ($p=0,016$), курение с ГЛ ($p=0,009$), АН легкой степени ($p=0,034$). Увеличивала величину САЖ патология ЩЖ 1 группы ($p=0,007$). А патология ЩЖ 3 группы вызывала тенденцию к снижению величины САЖ.

Биохимические результаты. Среднее содержание холестерина крови у больных ИБС ($n=108$) в сравнении с контрольной группой ($n=42$) было достоверно выше - $5,9 \pm 1,8$ ммоль/л - $4,3 \pm 1,2$ ммоль/л ($p<0,001$). Уровень глюкозы крови у больных ИБС составил $5,3 \pm 1,8$ ммоль/л, что было значимо выше в сравнении с контрольной группой - $4,6 \pm 1,0$ ммоль/л ($p=0,004$). Содержание гемоглобина в контрольной группе составило $119,3 \pm 15,9$ г/л, а среди лиц с ИБС выявлена тенденция к его повышению - $123,6 \pm 20,5$ г/л ($p=0,10$). Содержание калия крови в контрольной группе равнялось $4,3 \pm 0,4$ ммоль/л, а среди больных ИБС несколько выше - $4,5 \pm 0,5$ ($p>0,05$). Среди нозологических форм ИБС наибольший уровень калия был у лиц с Q-ИМ - $4,6 \pm 0,6$ ммоль/л в сравнении с не Q-ИМ $4,4 \pm 0,5$ ммоль/л ($p>0,05$) и со стенокардией - $4,5 \pm 0,5$ ($p>0,05$). Содержание кальция крови в контрольной группе равнялось $1,10 \pm 0,10$ ммоль/л, а в группе лиц ИБС уровень кальция составил $1,03 \pm 0,10$ ммоль/л, что было достоверно ниже ($p=0,017$). Из клинических форм ИБС максимальное снижение кальция крови наблюдалось при не-Q-ИМ - $1,02 \pm 0,09$ ммоль/л и стенокардии $1,03 \pm 0,10$ ммоль/л, а при Q-ИМ уровень кальция достоверно не отличался от контрольной группы - $1,08 \pm 0,03$ ммоль/л ($p>0,05$).

2.1 Результаты КАГ у женщин с ИБС.

Результаты КАГ оценены в 81 (50,6%) случае из 160 человек с ИБС. Из них 41 (50,6%) женщина имела стенокардию, 27 (33,3%) женщин перенесли не-Q-ИМ и 13 (16,0%) женщин - Q-ИМ. Результаты КАГ представлены на рис. 4.

Среди лиц с разными клиническими формами ИБС результаты КАГ были следующими (рис. 5). Неизмененные сосуды у лиц с Q-ИМ, не Q-



Примечание: один сосуд, два сосуда, три сосуда, четыре сосуда - атеросклеротическое поражение соответствующего числа сосудов.

Рис. 4 Результаты коронароангиографии у женщин



Рис. 5 Результаты КАГ при различных клинических формах ИБС у женщин до 55 лет

ИМ и со стенокардией наблюдались соответственно в 15,4%, 37,0% и 29,3% случаях; атеросклеротические изменения – у 76,9%, 33,3% и 41,5% случаях. Дистальный тип регистрировался только у лиц с не Q-ИМ и стенокардией, а мышечные мостики – только у лиц со стенокардией.

КАГ и факторы риска. Среди лиц с неизмененными сосудами (n=24) при сравнении с лицами с атеросклеротическими изменениями сосудов (n=36) выявлена достоверно большая частота стресса – 80,0% и 27,8% (p=0,003). Также чаще у лиц с неизмененными сосудами регистрировалась АН слабой степени – 64,7% и 33,3% (p=0,047) и имела тенденция к увеличению частоты АГ – 87,0% по сравнению с 69,4% (p=0,1). Курение же среди лиц с атеросклеротическими изменениями регистрировалось несколько чаще – у 15,4% и 5,0% (p>0,2). С целью прогнозирования атеросклеротического поражения сосудов сердца, проведен дискриминантный анализ. Получена следующая дискриминантная функция: $D = -2,494 + 1,097АГ - 0,62АН + 1,777ГИН - 0,242ГЛ + 1,872ЖКБ - 0,541КУР + 0,17ЛН - 2,889МЕН - 0,953ИМТ + 1,506СТРЕСС + 1,011ЩЖ$; Точность прогноза составила 100% (p=0,05).

КАГ и инструментальные исследования. Сопоставлены контурные изменения ЭКГ и результаты КАГ в 66 случаях. Среди лиц нормальной ЭКГ (n=6) у 4 женщин были атеросклеротические изменения, неизмененные сосуды и прочие изменения по одному случаю (рис.6). Среди лиц с депрессией сегмента ST (n=43) атеросклеротические изменения регистрировались у 46,5% женщин, неизмененные сосуды у 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 с патологическим зубцом Q (n=11) атеросклеротические изменения сосудов были у 7 человек, неизмененные сосуды у 3 женщин и в одном случае – извитость сосудов. Среди лиц подъемом сегмента ST без формирования патологического зубца Q (n=6) у 2 человек были неизмененные сосуды, у 2 человек – атеросклероз сосудов, по одному человеку имели мышечный мостик и дистальный тип. Достоверных различий в ЭКГ-группах по частоте различных КАГ-изменений не выявлено. Следовательно, контурные изменения ЭКГ у женщин с ИБС не отражали степень и вид коронарных поражений. В группе лиц с неизмененными сосудами (n=15) положительный результат ВЭМ регистрировался у 80,0% человек, среди лиц с атеросклеротичес-



Рис. 6 Частота КАГ-изменений в ЭКГ- группах среди женщин с ИБС

кими изменениями ($n=23$) – у 78,3% женщин, среди лиц с прочими поражениями коронарного русла ($n=11$) – у 72,7% женщин. Значимых различий в частоте положительных результатов ВЭМ в группах с различными ангиографическими изменениями коронарных сосудов не найдено. Сопоставлена величина САЖ с результатами КАГ в 40 случаях. В группе лиц с неизмененными сосудами САЖ составила $0,362 \pm 0,045$ мсек, а у лиц с атеросклеротическими изменениями – $0,370 \pm 0,051$ мсек. Среди лиц с прочими изменениями – $0,380 \pm 0,053$ мсек. Значимо все эти группы между собой по величине САЖ не отличались, но по сравнению с результатом в контрольной группе – $0,427 \pm 0,032$ мсек САЖ достоверно была ниже во всех ангиографических группах ($p < 0,001$). При сравнении информативности в диагностике ИБС таких показателей, как депрессия сегмента ST и величина САЖ найдено, что последний был значимым (табл. 8).

Длительность интервала QT сопоставлена с КАГ в 59 случаях. Увеличение интервала QT выявлено у 78,0% женщин. 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 $10,8 \pm 7,9\%$, из них наибольшее при поражении четырех коронарных сосудов – $19,4 \pm 5,0\%$, что было до-

Таблица 8

Сравнительная информативность депрессии сегмента ST и величины САЖ в диагностике ишемической болезни сердца у женщин в возрасте до 55 лет (диагностический стандарт – контрольная группа)

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

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

стверно больше в сравнении с неизменными сосудами ($p=0,0001$). При прочих изменениях коронарных сосудов ($n=10$) показатель равнялся $10,3 \pm 11,4\%$. 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 $2,5\%$) ($p=0,05$). Коэффициент корреляции процентного увеличения QT с ангиографическими данными составил $r=0,293$ ($p=0,024$). Чувствительность и специфичность увеличения интервала QT в прогнозе атеросклеротического поражения коронарного русла составила соответственно 82% и 25% ($p=0,05$) (табл.9).

По результатам ЭХОКС при неизменных коронарных сосудах ($n=20$) нормальные показатели имелись у $20,0\%$ человек. Ремоделирование миокарда по типу концентрической ГЛЖ регистрировалось у $45,0\%$ женщин, дилатация ЛЖ – у $30,0\%$ человек и фиброзные изменения миокарда – у $5,0\%$. У лиц с атеросклеротическими изменениями сосудов ($n=30$) нормальные параметры ЭХОКС выявлены у $26,7\%$ человек. Признаки ГЛЖ среди лиц с атеросклеротическими поражениями сосудов зарегистрированы у $40,6\%$ женщин. Дилатация ЛЖ наблюдалась у $26,7\%$ человек, преимущественно с поражением четырех сосудов. Фиброзные изменения миокарда выявлены в 1 случае с поражением 3 сосудов. Среди лиц с прочими поражениями коронарных сосудов ($n=20$) нормальная ЭХОКС имела у $55,0\%$ женщин, ГЛЖ – у $35,0\%$ и дилатация ЛЖ – у

Таблица 9

**Сравнительная информативность (РОС – тест) ЭКГ – изменений
в диагностике атеросклеротических поражений коронарного русла
(диагностический стандарт – коронароангиография)**

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

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

10,0% человек. При сравнении результатов ЭХОКС у лиц с разным типом изменений коронарного русла найдено, что ремоделирование миокарда достоверно чаще наблюдалось у лиц с неизмененными сосудами ($p=0,018$) и их атеросклерозом ($p=0,027$) в сравнении с лицами, имеющими прочие изменения.

КАГ и биохимические показатели крови. Среди лиц с неизмененными 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. В группе лиц с извитостью сосудов - $6,2 \pm 1,5$ ммоль/л; при дистальном типе - $5,9 \pm 1,7$ ммоль/л; при мышечном мостике - $5,0$ ммоль/л. Достоверных различий в уровне холестерина между ангиографическими группами не получено. Уровень глюкозы среди лиц с неизмененными сосудами составил $5,3 \pm 1,2$ ммоль/л. Среди лиц с атеросклеротическими изменениями сосудов - $5,9 \pm 2,3$ ммоль/л, из них максимальный уровень при поражении четырех сосудов - $7,5 \pm 3,4$ ммоль/л. Среди лиц с извитостью сосудов - $4,9 \pm 0,4$ ммоль/л, при дистальном типе - $5,3 \pm 1,7$ ммоль/л. При мышечном мостике - $4,4 \pm 0,2$ ммоль/л. Достоверных различий в уровне глюкозы между ангиографическими

группами не выявлено. Уровень гемоглобина среди лиц с неизмененными сосудами был равен $121,5 \pm 15,8$ г/л; у лиц с атеросклеротическими изменениями - $122,0 \pm 21,5$ г/л, из них максимальное содержание при поражении четырех сосудов - $133 \pm 13,0$ г/л. При извитости сосудов - $138 \pm 17,0$ г/л; дистальном типе - $120 \pm 16,0$ г/л. При мышечном мостике - 137 г/л. Значимых различий в уровне гемоглобина между группами не получено. Среднее содержание калия крови у лиц с неизмененными сосудами в сравнении с атеросклерозом сосудов было меньшим - $4,3 \pm 0,6$ ммоль/л и $4,6 \pm 0,5$ ммоль/л ($p=0,038$). При извитости сосудов уровень калия был равен $4,4 \pm 0,3$ ммоль/л; при дистальном типе - $4,2 \pm 0,2$ ммоль/л; при мышечном мостике - $4,3 \pm 0,2$ ммоль/л. Содержание кальция крови у лиц с неизмененными сосудами равнялось $1,06 \pm 0,1$ ммоль/л, а при атеросклерозе сосудов - $1,04 \pm 0,1$ ммоль/л ($p>0,5$). При поражении одного сосуда - $1,09 \pm 0,11$ 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. При извитости сосудов - $1,07 \pm 0,03$ ммоль/л; при дистальном типе - $1,01 \pm 0,07$ ммоль/л; при мышечном мостике - $1,02$ 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. Выявлена достоверная обратная корреляционная связь между числом пораженных атеросклерозом сосудов и уровнем кальция крови - $r = -0,414$ ($p=0,044$). 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 ($r=-0,311$ $p=0,006$).

КАГ и метаболиты оксида азота крови. При сопоставлении метаболитов NO с результатами КАГ (табл. 10) установлено, что среди лиц с неизмененными сосудами их содержание было достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p=0,001$). У лиц с атеросклеротическими изменениями уровни нитритов и нитратов были максимально низкими в сравнении с контрольной группой ($p=0,001$). Среди 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 связь линейного характера: коэффициент Спирмена составил: $r = -0,900$. Чувствительность коэффициента - $0,549$ ($p=0,037$).

Таблица 10

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

Метаболиты оксида азота	Контроль	Результаты коронароангиографии			
		Неизмененные сосуды	Прочие изменения	Атеросклероз сосудов	Всего ИБС
	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$
Нитрит (NO ₂)	0,295±0,01	0,224±0,02*	0,213±0,02*	0,209±0,02*	0,214±0,02*
Нитрат (NO ₃)	3,450±0,29	2,453±0,17*	2,388±0,11*	2,385±0,16*	2,405±0,15*
	n=35	n=9	n=6	n=17	n=32

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

* – $p < 0,001$ в сравнении с контрольной группой

III. Проспективное наблюдение за выборкой женщин 40–55 лет

Характеристика выборки женщин. Распространенность ИБС в исследуемой когорте ($n=79$) составила 11,4%. Частота новых случаев или заболеваемость ИБС равнялась 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, при динамическом наблюдении в когорте женщин имела отрицательная динамика здоровья в виде появления новых случаев АГ и ИБС. Рассчитанный показатель ОШ развития ИБС среди лиц с имеющимися факторами по убывающей его величине представлен в табл. 11. При наличии ЛН, ГЛЖ, ГИН, МЕН, и ИМТ наблюдалось достоверное увеличение величины ОШ развития ИБС. «Антириском» при этом являлась анемия (ОШ=0,1).

Динамика инструментальных показателей. В целом среди когорты женщин ($n=70$) степень ЭКГ-изменений достоверно увеличи-

Таблица 11

Величина ОШ развития ИБС у женщин при проспективном наблюдении

Факторы риска	Величина отношения шансов	Уровень 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
Гипергликемия	2,8 (0,6 – 13,4)	p>0,5
Артериальная гипертония	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

лась $3,03 \pm 3,3$ 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 обследовании, так и при проспективном наблюдении – ($p=0,005$). Степень изменений ЭКГ у лиц с

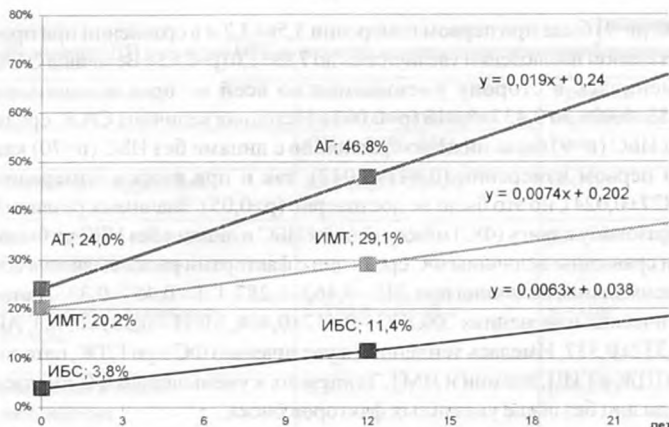
ИБС ($n=9$) была при первом измерении $5,56 \pm 3,2$ и в сравнении при проспективном наблюдении увеличилась до $7,89 \pm 1,0$ ($p=0,05$). Величина САЖ изменилась в сторону уменьшения во всей когорте женщин - с $0,453 \pm 0,026$ до $0,437 \pm 0,018$ ($p=0,001$). Исходная величина САЖ среди лиц ИБС ($n=9$) 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 ($p>0,05$). Значимых различий по фазовому сдвигу (ФС) между лицами ИБС и лицами без ИБС не было. При сравнении величины ФС среди лиц с факторами риска выявлена его максимальная величина при ЛН - $0,462 \pm 0,287$, ГЛ - $0,457 \pm 0,335$, патологических изменениях ЭХОКС - $0,417 \pm 0,408$, МЕН - $0,361 \pm 0,423$, АГ - $0,332 \pm 0,337$. Имелась тенденция к увеличению ФС при ГЛЖ, патологии ЩЖ и ГИН, анемии и ИМТ. Тенденция к уменьшению ФС имела среди лиц без выше указанных факторов риска.

Прогностическое значение факторов риска в развитии ИБС.

Для определения долгосрочного влияния имеющихся факторов риска 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: $D = 1,593 - 1,25 * \text{ИМТ} - 0,68 * \text{САЖ} + 0,204 * \text{ЭКГ} + 0,963 * \text{АГ}$, где ИМТ и АГ имели два значения - 1 (да) и 2 (нет), степень ЭКГ выражалась в баллах от 0 до 10; первоначальная величина САЖ указывалась в м/сек. Степень прогноза составила 79,7% ($p=0,038$). 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 наблюдения 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. 7).

IV. Результаты аутопсии. Характеристика материала.

Патоморфологические изменения коронарных сосудов. Нормальные сосуды выявлены у 25,0% женщин и атеросклеротические изменения различной степени тяжести у 75,0% человек. Липидные пятна на интима коронарных сосудов имелись у 26,0% человек, атеросклеро-



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

Рис. 7 Динамика частоты ИБС, АГ и ИМТ в когорте женщин за истекшие 13 лет и их аппроксимирующие значения через 10 лет

тические бляшки без стенозирования сосуда - у 13,0%, бляшки со стенозированием сосуда менее 50% - у 24,0%, со стенозированием сосуда более 50% - у 4,0% и развитие кальциноза и стенозирования сосуда более 70% - в 8,0% случаев. У лиц до 40 лет ($n=22$) зарегистрированы преимущественно нормальные коронарные сосуды – у 90,9% человек. После 40 лет ($n=78$) нормальные коронарные сосуды регистрировались у 39,7% женщин и атеросклеротические поражения коронарных сосудов наблюдались у 60,3% женщин: бляшки сосудов – у 15,4% человек, бляшки со стенозированием сосуда менее 50% - у 29,5% человек, бляшки со стенозированием сосуда более 50% - у 5,1% человек и кальциноз и стенозирование более 70% - у 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 $r=0,564$ ($p=0,001$). Частота атеросклеротических поражений коронарного русла в нозологических группах за-

болеваний среди лиц ССЗ с АГ достоверно была больше по сравнению со всеми другими группами – 67,5% в сравнении с ССЗ без АГ – 8,3% ($p=0,001$), ХЗ – 48,1% ($p=0,001$), группа опухолей – 46,2% ($p=0,012$), метаболические причины – 25,0% ($p=0,007$) (рис. 8).

При исследовании частоты атеросклероза сосудов 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 без ИМТ 41,0% ($p=0,045$); у лиц с ЛН – 80,0% и без ЛН 40,7% ($p=0,034$). Наличие ЖКБ ассоциировалось с тяжелыми атеросклеротическими поражениями 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.

Получены достоверные коэффициенты корреляции степени поражения коронарных сосудов с АГ $r=0,407$ ($p=0,001$), с ЛН $r=0,383$ ($p=0,019$) и с ИМТ $r=0,214$ ($p=0,033$). Отдельно рассмотрена группа курящих



Рис. 8 Виды коронарных изменений среди женщин с различными нозологическими формами заболеваний (по данным аутопсии)

женщин ($n=11$). Среди лиц младше 44 лет все 6 женщин имели нормальные сосуды. У лиц 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 человек регистрировалась АГ. ИМТ зарегистрирована у 4 человек (по два случая в разных возрастных группах). ГЛ имелась у 2 женщин молодого возраста. ЛН среди курящих женщин не выявлено.

Изучение взаимосвязи ГЛЖ с коронарными изменениями показало, что частота атеросклероза коронарных сосудов была тесно связана с ГЛЖ. Среди лиц с ГЛЖ ($n=55$) атеросклероз коронарных сосудов наблюдался в 63,7% случаев в сравнении с лицами, не имеющими ГЛЖ ($n=45$) – в 31,1% ($p=0,002$). В возрастной группе 30-39 лет у лиц с ГЛЖ ($n=22$) атеросклероз коронарных сосудов регистрировался у 20,0% 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 56,5% человек в сравнении с 22,2% без ГЛЖ ($p=0,03$). Среди лиц в возрасте 50-55 лет при ГЛЖ ($n=22$) атеросклероз коронарных сосудов имелся у 90,9% человек в сравнении с лицами без ГЛЖ – 66,7% ($p=0,08\%$). При корреляционном анализе выявлена связь ГЛЖ с характером коронарных изменений – $r=0,341$ ($p=0,001$).

В группе лиц с ССЗ ($n=43$) прогностическая значимость возраста и сочетания АГ с ГЛЖ была достоверно выше, чем в общей группе: 0,895 (0,798-0,992) ($p=0,004$) и 0,811 (0,535-1,086) ($p=0,025$). Для группы прочих заболеваний ($n=57$) прогностическое значение в развитии атеросклероза коронарных сосудов имел только возраст – 0,783 (0,663-0,903) ($p=0,0001$).

Отдельно изучено состояние коронарных сосудов у лиц с ИБС ($n=9$). АГ имелась у всех 9 человек, а ГЛЖ регистрировалась у 7 из 9 человек, за исключением 1 случая стенокардии при заболевании ЦНС и 1 случая Q-ИМ на фоне АГ. На фоне сочетания АГ с ГЛЖ ($n=7$) в 2 случаях регистрировались липидные пятна (при Q-ИМ и не-Q-ИМ). Наличие бляшек с умеренным стенозированием сосуда менее 50% наблюдалось у 3 женщин. Кальциноз коронарных сосудов со стенозированием более 70% регистрировался у 2 человек. Среди лиц с АГ, но без ГЛЖ ($n=2$), наблюдались атеросклеротические бляшки со стенозированием сосуда менее 50% (при стенокардии и Q-ИМ).

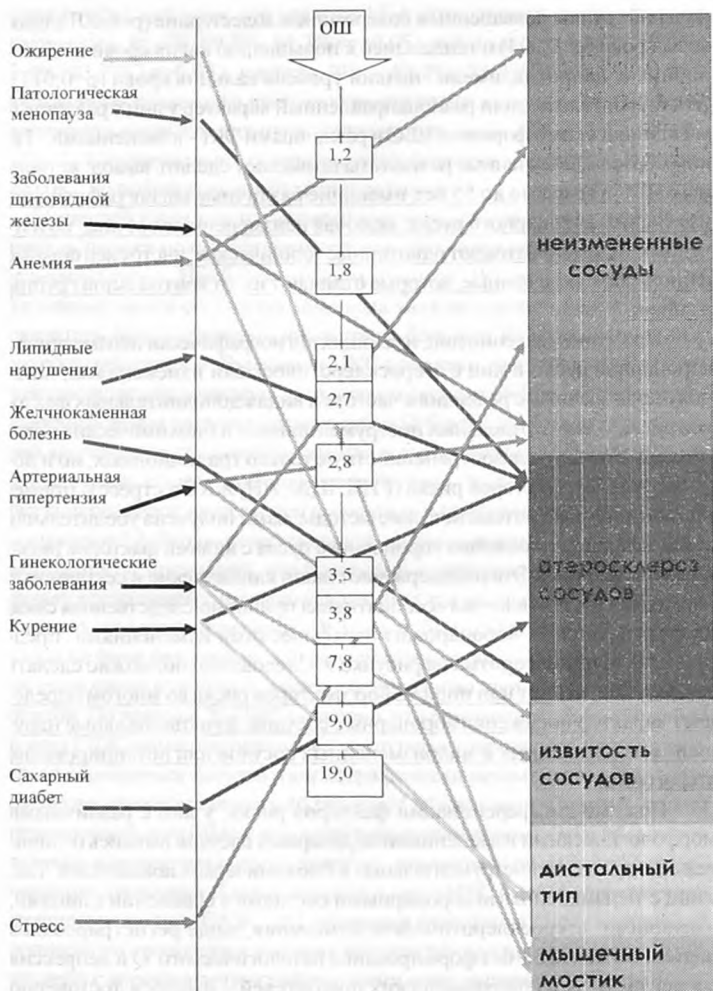
Обсуждение. Для определения особенностей развития и течения ИБС у женщин в возрасте до 55 лет результаты КАГ были сопоставлены с такими критериями, как клинические проявления заболевания, частота факторов риска ИБС, инструментальные исследования и биохимические данные. *Клинические проявления.* В ангиографической группе женщин с ИБС 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% ($p>0,05$). По данным секционного исследования 7 случаев смерти от ОИМ неизменные коронарные сосуды имелись у 2 женщин и малоизмененные – у 4 человек и только в 1 случае имелся кальциноз со стенозированием сосуда более 50% его просвета. Таким образом, клинические проявления ИБС по типу ОИМ и летальных исходов наблюдались при всех формах поражения коронарных сосудов, то есть, не были тесно связаны с видом коронароангиографических изменений. *Основные факторы риска.* При исследовании репрезентативной выборки женщин ($n=463$) нами показано, что частота таких факторов риска, как АГ и ИМТ достоверно росла с увеличением возраста женщины и они тесно коррелировали между собой. Из чего следовало, что накопление этих факторов риска у женщин являлось эволюционным признаком. Тем не менее, различия в частоте АГ и ИМТ между лицами ИБС в возрасте 40-55 лет и без ИБС в аналогичной возрастной группе были достоверны. Следовательно, появление этих факторов у женщин ИБС нельзя объяснить только возрастным фактором. Это заставляет предположить их иной генез, возможно наследственный или приобретенный вследствие нарушения приспособительных механизмов. При изучении распространенности факторов риска среди лиц ИБС, имеющих неизменные коронарные сосуды ($n=24$), атеросклеротические изменения разной степени ($n=36$) и прочие изме-

нения ($n=21$) найдено, что частота АГ в этих группах достоверно не различалась: 86,4%, 69,4%, 84,2% ($p>0,05$), как и частота ИМТ - 50,0%, 43,3%, 41,2% ($p>0,05$), частота ЛН - 52,2%, 74,3%, 66,7% ($p>0,05$). Достоверных различий в частоте курения среди женщин с разными ангиографическими изменениями также не получено: 5,0%, 15,4%, 30,0% ($p>0,05$). Следовательно, сочетание этих факторов играет роль в развитии ИБС, но полностью не объясняет ее развития и ее ангиографических особенностей у женщин изучаемого возраста. Это указывает на необходимость поиска новых дополнительных факторов риска. *Инструментальные данные.* Наиболее информативным ЭКГ-критерием оценки функционального состояния миокарда являлась величина САЖ. Этот показатель был достоверно ниже среди больных ИБС в сравнении с контрольной группой. Выявлены ЭКГ-признаки, указывающие на преходящую ишемию миокарда - это подъем сегмента ST без последующего формирования патологического зубца Q. Среди этой группы лиц найдено достоверное увеличение курения и его сочетания с МЕН. Результаты КАГ у лиц с электрокардиографическим подъемом сегмента ST показали большую частоту неизмененных и малоизмененных коронарных сосудов. А биохимические показатели указывали на тенденцию к увеличению гемоглобина, что повышало вероятность развития в этих случаях преходящей гиперкоагуляции. Все эти данные позволяют предположить, что такие изменения ЭКГ могут быть связаны с ишемией миокарда на фоне функциональных нарушений в виде спазма сосудов и/или стаза крови вследствие нарушения реологии крови, агрегации тромбоцитов. По данным ЭХОКС выявлено, что ремоделирование миокарда по типу ГЛЖ примерно одинаково часто регистрировалась при атеросклерозе коронарных сосудов и ангиографически неизмененном коронарном русле, соответственно у 40,6% и у 45,0% женщин. Поэтому можно предположить, что ГЛЖ у лиц с неизмененным коронарным руслом играет роль «миокардиального» фактора, влияющего на адекватность коронарного кровотока. Таким образом, у лиц с ИБС имеется достоверное снижение величины САЖ, ЭКГ-признаки функциональных нарушений коронарного кровотока и высокая частота ремоделирования миокарда вне связи с коронароангиографическими изменениями. *По биохимическим показателям* женщины с ИБС достоверно отличались от лиц конт-

рольной группы повышенным содержанием холестерина ($p < 0,001$), глюкозы крови ($p = 0,004$) и тенденцией к повышению калия крови и гемоглобина и, напротив, имели низкий уровень кальция крови ($p = 0,017$). Эти показатели носили разнонаправленный характер у лиц с различными клиническими формами ИБС и различными ЭКГ-изменениями. Таким образом, полученные результаты позволяют сделать 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.

При сопоставлении лиц, имеющих ангиографически неизменное коронарное русло и лиц с атеросклеротическими изменениями, нами получены значимые различия в частоте и видах дополнительных факторов риска, а также отдельных инструментальных и биохимических показателей. Изучая распространенность не только традиционных, но и дополнительных факторов риска (ГИН, ЦЖ, АН, ЖКБ и стресс), применяя современные математические методы, нами получена убедительная связь характера поражения коронарного русла с видами факторов риска и их сочетаниями. Это подтверждают наши клинические и секционные исследования. Выявленная ассоциативная причинно-следственная связь факторов риска с коронароангиографическими изменениями представлена в виде алгоритма на рисунке 9. Следовательно, можно сделать заключение, что тот или иной набор факторов риска во многом определяет характер поражения коронарных сосудов: функциональные нарушения неизменных и малоизмененных сосудов или потенцирование атерогенеза.

Помимо дифференциации факторов риска, у лиц с различными морфологическими изменениями коронарных сосудов имелись отличительные признаки инструментальных и биохимических показателей. Так, у лиц с неизменными коронарными сосудами в сравнении с лицами, имеющими атеросклеротические изменения, чаще регистрировался подъем сегмента ST без формирования патологического Q и депрессия сегмента ST. А из биохимических показателей – имелось достоверно низкое содержание калия крови и регистрировалась тенденция к сниже-



Примечание: ОШ – отношение шансов

Рис. 9 Алгоритм определения состояния коронарного русла у женщин с ИБС в возрасте до 55 лет по имеющимся факторам риска

нию уровней холестерина, глюкозы и гемоглобина крови. Систематизировав полученные факты, нами предложена модель развития ИБС и особенностей ее течения у женщин в возрасте до 55 лет.

Имеющийся полиморфизм коронарного русла у женщин с ИБС может быть следствием различной стадийности атеросклеротического процесса. Развитие атеросклероза коронарных сосудов у женщин отличается тем, что до 55 лет этот процесс «тормозят» половые гормоны и, можно предположить, что этот процесс «задерживается» на первых двух стадиях - на спастическом состоянии и нейро-гормональной перестройке реактивности коронарных сосудов. Большая частота традиционных и дополнительных факторов риска, выявленная нами у женщин с ИБС, по-видимому, вызывает нарушение гомеостаза у женщин пременопаузального возраста, приводящее к изменению процессов атерогенеза и одновременно к нарушению функции сосудистого эндотелия. Под действием этих факторов сосудистый эндотелий становится одной из «мишеней» их воздействия. Развивающаяся при этом эндотелиальная дисфункция (ЭД) привносит в механизм коронарной недостаточности «функциональный» компонент. В нашем исследовании наличие ЭД подтверждено низким уровнем нитритов и нитратов крови (табл. 10) при всех клинических формах ИБС. Выявленный биохимический признак ЭД, по-видимому, можно положить в основу развития гиперреактивности неизмененных ангиографически коронарных сосудов и, тем самым, объяснить местные тромбогенные процессы. Поэтому можно предположить, что ЭД у изучаемой возрастной группы женщин генерирована отрицательным воздействием большой частотой традиционных и дополнительных факторов риска и является, по-видимому, *самостоятельным признаком*. Это принципиальный момент в развитии ИБС и ее особенностей у женщин пременопаузального возраста, так как устранение факторов, вызывающих ЭД, может во многом разрешить проблему ИБС у женщин в этом возрасте. Таким образом, развитие коронарной недостаточности, приводящей к ишемии миокарда у женщин в возрасте до 55 лет, может быть вызвано первыми двумя доклиническими стадиями атеросклероза, эндотелиальной дисфункцией под влиянием целого ряда причин и, возможно, «миокардиальным» фактором. Несомненно, присутствуют и другие факторы, роль которых необходимо уточнить, продолжив исследования в этом направлении.

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



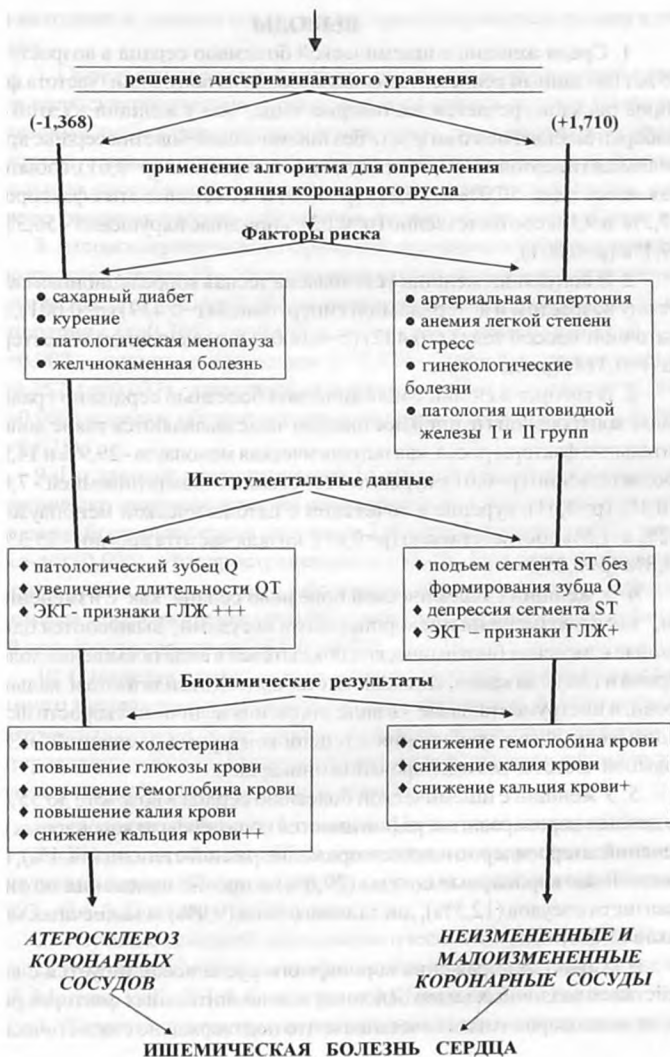
ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА



Дополнительные факторы риска:

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





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 гипертензия - 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 гипертензией ($r=0,439$) ($p=0,001$), 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 неизмененными коронарными сосудами, выявляются однотипные изменения биохимических показателей в виде повышения холестерина и глюкозы крови, снижения метаболитов оксида азота и кальция крови, и инструментальные - в виде снижения величины скорости активации желудочков, увеличения степени контурных изменений ЭКГ и большой частоты 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%), неизмененные 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 статистически.

ми 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 неизмененных 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 по ЭКГ ($p=0,02$).

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.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Депрессия сегмента ST во взаимосвязи со скоростью активации желудочков сердца // Вопросы сердечно-сосудистой патологии / Ижевск, -1993.- С.6-8. Соавтор – Э.Г.Волкова.
2. Изучение исходной эпидемиологической ситуации города Челябинска // Актуальные вопросы профилактики неинфекционных заболеваний. Москва, 1993. С.3-4. Соавторы – Э.Г.Волкова, Г.Л.Игнатова.
3. Типологическая характеристика электрической активности сер-

дца у здоровых женщин по данным эпидемиологического исследования неорганизованной популяции жителей г. Челябинска //Тезисы X областного съезда кардиологов, 1993. Соавтор – О.Ф.Калев.

4. Myocardial Activation velocity as an indicator of heart health //2nd International Heart Health Conference, 1995, Barselona. - p.144. Соавторы – А.П.Ионин, О.Ф.Калев.

5. Безболевая ишемия миокарда у здоровых женщин и больных сердечно-сосудистыми заболеваниями во взаимосвязи со скоростью активации желудочков сердца //Новые технологии профилактики, диагностики и лечения в клинике внутренних болезней. Выпуск 2. Челябинск.-1996. С.29-30. Соавтор – Э.Г.Волкова.

6. Фазовый сдвиг в электрической активности сердца у здоровых женщин и больных сердечно-сосудистыми заболеваниями по данным векторкардиографии и ортогональным корригированным отведениям // Новые технологии профилактики, диагностики и лечения в клинике внутренних болезней. Выпуск 2. Челябинск.-1997. С.57-58.

7. Особенности коронароангиографии и ЭКГ-изменений у женщин молодого и среднего возраста, страдающих ишемической болезнью сердца //Новые технологии профилактики, диагностики и лечения в клинике внутренних болезней. Выпуск 3. Челябинск.- 1998. С.40-41. Соавторы – В.С.Гридина, А.Н.Добросотских, В.М.Паньков.

8. Распространенность факторов риска среди женщин в различных возрастных группах (популяционное исследование) // Актуальные проблемы медицинской науки, технологий и профессионального образования. -1998. Соавторы - Э.Г.Волкова, Т.Н.Ободзинская.

9. Анализ летальных исходов у женщин с острым инфарктом миокарда //Новые технологии профилактики, диагностики и лечения в клинике внутренних болезней. Выпуск 3. Челябинск.- 1998. С.47-48. Соавторы – В.С.Гридина, Н.А.Долбилова, О.А.Шишкина, Н.П.Гущина.

10. Сравнительное изучение данных коронароангиографии и факторов риска у женщин с ишемической болезнью сердца // Новые технологии профилактики, диагностики и лечения в клинике внутренних болезней. Выпуск 4. Челябинск.- 1999. С.36. Соавтор - Н.А.Бабинцева.

11. Пятнадцатилетний опыт работы по лечению больных с острым инфарктом миокарда в кардиологическом отделении №1 ГKB №3 //Актуальные проблемы медицинской науки, технологий и профессионального

образования. Материалы Второй Уральской Научно-Практической Конференции. Челябинск.-2000. С.96-98. Соавторы – Н.А.Долбилова, С.Ю. Пономарева, Т.М.Василенко.

12. Сопоставление результатов коронароангиографии у женщин, страдающих ишемической болезнью сердца с наличием артериальной гипертензии. // Новые технологии профилактики, диагностики и лечения в клинике внутренних болезней. Выпуск 5. Челябинск.- 2000.-С.33. Соавтор – Н.Н.Богданова.

13. Анализ работы инфарктного отделения городской клинической больницы № 3 за 1995-1999 гг. // Новые технологии профилактики, диагностики и лечения в клинике внутренних болезней. Выпуск 5. Челябинск.-2000. С.37-38. Соавторы – Н.А.Долбилова, С.Ю.Пономарева.

14. Результаты коронароангиографии в сопоставлении с факторами риска ишемической болезни сердца у женщин // Российский национальный конгресс кардиологов 10 -12 октября 2000.-Москва. Соавтор - Н.Н.Богданова.

15. Особенности нарушений ритма у женщин по данным популяционного исследования // УИ медицинская специализированная выставка «Урал-Медика 2000».-Челябинск.- 2000. С.8-9.

16. Results of coronaroangiographies in women with ischemic heart disease // Womens health and menopause. 4 th International Symposium. Washington, D.C. 20009 (USA), 2001.P. Соавтор - E.G. Volkova

17. Ранняя диагностика и прогнозирование ишемической болезни сердца // Пособие для врачей, 2003г.- Москва. -32с./под ред. Э.Г.Волковой (Утверждено Ученым Советом Минздрава России)

18. Снижение риска развития инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом. Пособие для врачей.- 2003.- Москва. -32с. / п о д ред. Э.Г.Волковой (Утверждено Ученым Советом Минздрава России)

19. Особенности течения острого коронарного синдрома у женщин молодого и среднего возраста в зависимости от наличия факторов риска // Актуальные проблемы медицинской науки, технологий и профессионального образования.- Челябинск.-2003. С.81-83. Соавтор - Э.Г.Волкова.

20. Стационарный этап оказания помощи больным инфарктом миокарда (по данным центра неотложной кардиологии г. Челябинска за 1999-2000гг //Объединим усилия за здоровое сердце. Материалы конферен-

ции кардиологов Урала. Челябинск. - 2001. - С. 20. Соавторы – Н.А.Долбилова, С.Ю.Пономарева.

21. Уровень оксида азота в крови в зависимости от степени поражения коронарного русла у женщин моложе 55 лет с ишемической болезнью сердца // Терапевтический архив. - 2004. - №3 (76). - С. 72-74. Соавторы - Э.Г.Волкова, Н.С.Орлова

22. Вклад различных факторов риска в развитие ишемической болезни сердца у женщин в возрасте до 55 лет (клинико-инструментальное исследование) // Российский кардиологический журнал. - 2004. - №2 (46). С. 34 – 37. Соавтор - Э.Г.Волкова.

23. Способ прогнозирования атеросклеротического поражения коронарных сосудов у женщин пременопаузального возраста с клиникой ишемической болезни сердца. // Заявка на изобретение от 18.08.2004. Уведомление о положительном решении формальной экспертизы 14.10.2004.

24. Способ прогнозирования состояния коронарного русла у женщин в возрасте до 55 лет с ишемическим синдромом сердца // Заявка на изобретение от 17.09.2004г. Уведомление о положительном решении формальной экспертизы 4.10.2004.

25. Ишемическая болезнь сердца у женщин и факторы риска (клинико-ангиографическое исследование) // Третья Всероссийская научно-практическая конференция «Предупреждение сердечно-сосудистых катастроф». - Челябинск. - 2004. - С. 11-12. Соавтор - Э.Г.Волкова

26. Патоморфологические изменения коронарных сосудов у женщин в возрасте до 55 лет во взаимосвязи с артериальной гипертонией и гипертрофией миокарда левого желудочка // Вестник Государственного педагогического университета (Серия IV - естественные науки). - 2005. - №6. - С. 99-106.

27. Электрокардиографические изменения у женщин с ишемической болезнью сердца в возрасте до 55 лет // Нижегородский медицинский журнал. - 2004. - №4. - С. 39-43.